Praluent® (alirokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Analiza kliniczna

Warszawa, 2025

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Sanofi.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów 7

Streszczenie 9

1 Cel opracowania 14

2 Przegląd opracowań wtórnych 17

2.1 Metodyka 17

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania 17

2.1.2 Selekcja informacji 17

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania 18

2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania 22

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych 22

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych 22

2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych 23

2.2.1 Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 23

2.2.2 Populacja dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego 38

2.2.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 52

3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji 55

3.1 Metodyka 55

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania 55

3.1.2 Selekcja informacji 56

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania 56

3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania 60

3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych 60

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych 61

3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych 61

3.2.1 Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 61

3.2.2 Populacja dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego 74

3.2.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 80

4 Przegląd badań pierwotnych dla komparatora 87

4.1 Metodyka 87

4.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania 87

4.1.2 Selekcja informacji 87

4.1.3 Kryteria włączenia do opracowania 87

4.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania 88

4.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych 89

4.1.6 Strategia ekstrakcji danych 89

4.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych dla komparatora 90
4.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji 90
4.2.2 Charakterystyka włączonego badania 91
4.2.3 Ocena jakości informacji 94
4.2.4 Ocena wiarygodności badań 94
5 Analiza heterogeniczności badań 95
5.1 Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 96
5.1.1 Heterogeniczność kliniczna 96
5.1.2 Heterogeniczność metodyczna 97
5.1.3 Podsumowanie 97
5.2 Populacja dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego 98
5.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 98
5.3.1 Heterogeniczność kliniczna 98
5.3.2 Heterogeniczność metodyczna 98
5.3.3 Podsumowanie 99
6 Strategia analizy danych 100
7 Zestawienie wyników z badań pierwotnych 102
7.1 Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 102
7.1.1 Analiza skuteczności 102
7.1.2 Analiza bezpieczeństwa 107
7.2 Populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego 126
7.2.1 Analiza skuteczności 126
7.2.2 Analiza bezpieczeństwa 151
7.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 155
7.3.1 Analiza skuteczności 155
7.3.2 Analiza bezpieczeństwa 161
8 Podsumowanie wyników 172
8.1 Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 172
8.1.1 Analiza skuteczności 172
8.1.2 Analiza bezpieczeństwa 174
8.2 Populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego 174
8.2.1 Analiza skuteczności 174
8.2.2 Analiza bezpieczeństwa 175
8.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 176
8.3.1 Analiza skuteczności 176
8.3.2 Analiza bezpieczeństwa 178
9 Ograniczenia 179
9.1 Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 179

9.2 Populacja dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego 180
9.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 182
10 Dyskusja — dostępne dane i zastosowane metody 184
10.1.1 Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 184
10.1.2 Populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego 185
10.1.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 186
11 Wnioski 188
12 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych 190
12.1 Przegląd systematyczny dla interwencji 190
12.2 Przegląd systematyczny dla komparatora 191
13 Aneks 2. Prace włączone do opracowania 194
13.1 Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 194
13.1.1 Opracowania wtórne 194
13.1.2 Badania pierwotne 194
13.2 Populacja dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego 196
13.2.1 Opracowania wtórne 196
13.2.2 Badania pierwotne 197
13.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 200
13.3.1 Badania pierwotne dla interwencji 200
13.3.2 Badania pierwotne dla komparatora 201
14 Aneks 3. Prace wykluczone 202
14.1 Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 202
14.1.1 Opracowania wtórne 202
14.1.2 Badania pierwotne 203
14.2 Populacja dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego 204
14.2.1 Opracowania wtórne 204
14.2.2 Badania pierwotne 205
14.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 206
14.3.1 Opracowania wtórne 206
14.3.2 Badania pierwotne dla interwencji 206
15 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych 208
16 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa 209
17 Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane 212
18 Aneks 7. Ocena jakości serii przypadków wg skali NICE 214
19 Aneks 8. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 215

20 Aneks 9. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania 222

21 Aneks 10. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 228

21.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów 228
21.2 Charakterystyka początkowa pacjentów 231
21.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji 236
21.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania 238
21.5 Opis punktów końcowych 240
21.6 Randomizacja i zaślepienie 241
21.7 Hipoteza zerowa i typ analizy 242
21.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi 244

22 Aneks 11. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego 245

22.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów 245
22.2 Charakterystyka początkowa pacjentów 246
22.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji 249
22.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania 249
22.5 Opis punktów końcowych 250
22.6 Randomizacja i zaślepienie 251
22.7 Hipoteza zerowa i typ analizy 252
22.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi 252

23 Aneks 12. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 253

23.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów 253
23.2 Charakterystyka początkowa pacjentów 254
23.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji 260
23.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania 260
23.5 Opis punktów końcowych 262
23.6 Randomizacja i zaślepienie 263
23.7 Hipoteza zerowa i typ analizy 263
23.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi 263

24 Aneks 13. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatora w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 265

24.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów 265
24.2 Charakterystyka początkowa pacjentów 265
24.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji 267
24.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania 268
24.5 Opis punktów końcowych 268
24.6 Randomizacja i zaślepienie 268

24.7 Hipoteza zerowa i typ analizy 269
24.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi 269
Spis rysunków **270**
Spis tabel **272**
Bibliografia **279**

Wykaz skrótów i akronimów

ACS	Ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*)
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. *Adverse event*)
AKL	Analiza Kliniczna
ALI	Alirokumab
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ApoA1	apolipoproteina A1
ApoB	apolipoproteina B
ARR	Bezwzględna redukcja ryzyka (ang. *Absolute Risk Reduction)*
AST	Aminotransferaza asparginianowa
CAD	choroba tętnic wieńcowych (ang. *coronary artery disease)*
CeVD	Choroba tętnic mózgowych (ang. *cerebrovascular disease*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CV	sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
ESC/EAS	*European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society*
FAERS	Ang. FDA *Adverse Event Reporting*
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)
HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*)
HeFH	Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*)
HR	iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*)
ITT	(ang. *intention-to-treat*)
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*
Lp(a)	lipoproteina a
LSM	Średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*)
LSMD	Różnica średnich najmniejszych kwadratóa) (ang. *Least squares mean difference*)
MACE	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular event*)
MI	Zawał serca (ang. *myocardial infraction*)
n.d.	nie dotyczy
NNH	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *numer neet to harm*)
NNT	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *numer neet to treat*)
OLDFI	okres ustalania dawki w badaniu otwartym (ang. *open-label dose-finding period*
OLE	Faza otwarta badania (ang. *open-label extension)*
OR	iloraz szans (ang. *Odds ratio*)
PAD	Choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*)
PCSK9	proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin kexin type 9*)

PICOS	Populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type)*
Q2W	Co 2 tygodnie
Q4W	Co 4 tygodnie
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomised controlled trial*)
RD	Różnica ryzyka (ang. *risk difference*)
RR	ryzyko względne (ang. *relative risk*)
SAE	Poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)
SE	Błąd standardowy (ang. *standard error*)
TEAE	Zdarzenia niepożadane związane z leczeniem (ang. *Treatment related adverse events*)
ULN	górna granica normy (ang. *upper limit of normal*)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
WHO	Ang. *World Health Organisation*

Streszczenie

Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Praluent® (alirokumab) w populacji pacjentów, którzy dodatkowo zostaliby objęci programem B.101 w wyniku jego rozszerzenia zgodnie z wnioskiem, do którego dołączona jest niniejsza analiza. Analiza obejmuje następujące populacje:

- dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną,
- dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego,
- pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Obecnie w populacji dorosłych, która zostanie objęta refundacją po wprowadzeniu planowanego rozszerzenia, nie jest refundowany żaden z inhibitorów PCSK9. W związku z tym, w niniejszej analizie przyjęto, że głównym komparatorem dla alirokumabu w praktyce klinicznej jest opieka standardowa, która rozumiana jest jako leczenie statynami ± ezetymibem (odpowiadająca placebo w badaniach klinicznych). Natomiast w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 8 do 18 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną jako komparator w niniejszej analizie przyjęto ewolokumab, który jest obecnie refundowany w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 10 do 18 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 9 września 2024 r. Korzystano z referencji w odnalezionych badaniach oraz z rejestrów badań klinicznych (http://clinicaltrials.gov, http://clinicaltrialsregister.eu), gdzie ostatnie wyszukiwanie wykonano 09.09.2024 r. Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2, badania pierwotne z randomizacją oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane Collaboration, natomiast badania jednoramienne z wykorzystaniem skali NICE. Gdy to było możliwe, przeprowadzono analizę heterogeniczności włączonych badań. W populacjach pacjentów dorosłych analizę przeprowadzono dla porównania bezpośredniego alirokumabu z opieką standardową, z kolei w populacji pediatrycznej analizę przeprowadzono dla porównania pośredniego z ewolokumabem. W niniejszej analizie porównania pośrednie skuteczności oraz bezpieczeństwa przeprowadzono metodą Buchera.

Wyniki – dostępne dane

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie

- siedem przeglądów systematycznych w populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

oraz

- dwanaście przeglądów systematycznych w populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Nie odnaleziono żadnego opracowania wtórnego w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, jak również żadnego raportu HTA w obrębie wszystkich analizowanych populacji.

Na podstawie przedstawionych wyników opracowań wtórnych można wnioskować, że terapia alirokumabem cechuje się wyższą skutecznością i podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z placebo (które reprezentuje opiekę standardową w ramach badań klinicznych).

W przeglądzie systematycznym dla badań pierwotnych dla alirokumabu zidentyfikowano:

- dwa randomizowane badania kliniczne (ODYSSEY FH I, ODYSSEY Long-Term) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa w porównaniu z placebo wśród dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną z wyjściowym stężeniem LDL-C>70 mg/dl (1,8 mmol/l),
- dwa randomizowane badania kliniczne (ODYSSEY FH II, ODDYSEY HIGH FH) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa w porównaniu z placebo wśród dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną z wyższym wyjściowym stężeniem LDL-C,
- jedno badanie 2 fazy oraz trzy badania jednoramienne dotyczące bezpieczeństwa wśród dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną,
- jedno randomizowane badania kliniczne (ODYSSEY OUTCOMES) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa w porównaniu z placebo wśród dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego,
- badanie Elis 2023 dotyczące skuteczności praktycznej wśród dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego,
- jedno randomizowane badania kliniczne (NCT03510884) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa w porównaniu z placebo wśród pacejntów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną,
- jedno badanie 2 fazy (ODYSSEY KIDS) oceniające bezpieczeństwo wśród pacejntów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Z uwagi na konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu z ewolokumabem przeprowadzono odrębny przegląd dla komparatora. W przeglądzie systematycznym dla badań pierwotnych dla ewolokumabu zidentyfikowano jedno randomizowane badania kliniczne (HAUSER-RCT) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa w porównaniu z placebo wśród pacejntów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, które umożliwolo przeprowadzenie porównania pośredniego.

Wyniki — analiza skuteczności

<u>Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną</u>

W analizie skuteczności eksperymentalnej uzyskano lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji w porównaniu z placebo w zakresie:

- redukcji stężenia LDL-C (zarówno w populacjach ogólnych z badań, jak i w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C <100mg/dL),
- osiągnięcia celu terapeutycznego w zakresie redukcji stężenia LDL-C (niezależnie od ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak również z uwzględnieniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych),
- redukcji stężenia parametrów lipidowych takich jak: Apo B, nie-HDL-C, cholesterol całkowity, Lp(a), trójglicerydy na czczo,
- wzrostu stężenia HDL-C i Apo A1.

<u>Populacja dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego</u>

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

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

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

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

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

Ponadto wykazano istotną statystycznie przewagę alirokumabu względem placebo w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych: zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niedokrwienny, niestabilna dławica piersiowa oraz niedokrwienie wieńcowe prowadzącego do rewaskularyzacji.

<u>Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną</u>

W analizie skuteczności eksperymentalnej uzyskano statystycznie lepsze wyniki dla alirokumabu w porównaniu z placebo w zakresie:

- redukcji stężenia LDL-C,
- osiągnięcia celu terapeutycznego w zakresie redukcji stężenia LDL-C <130 mg/dL oraz <110 mg/dL,
- redukcji stężenia parametrów lipidowych takich jak: Apo B, nie-HDL-C, cholesterol całkowity.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy alirokumabem a ewolokumabem w zakresie:

- redukcji stężenia LDL-C,
- redukcji stężenia ApoB,
- redukcji stężenia nie-HDL C,
- redukcji stężenia cholesterolu całkowitego.

Wyniki – analiza bezpieczeństwa

<u>Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną</u>

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych o szczególnej istotności klinicznej, wykazała w większości przypadków brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią alirokumabem i placebo, między innymi w zakresie:

- dowolnego zdarzenia niepożądanego,
- poważnego zdarzenia niepożądanego,
- zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- pozytywnie ocenionego zdarzenia sercowo-naczyniowego,
- ogólnej reakcji alergicznej,
- zdarzeń niereologicznych,
- zaburzeń neuropoznawczych,

- rozwoju/pogorszenia cukrzycy,
- zaburzeń okulistycznych,
- reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Na podstawie wszystkich wyników można wnioskować, że terapia alirokumabem generuje zbliżone ryzyko w zakresie zdarzeń niepożądanych w porównaniu do placebo.

<u>Populacja dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego</u>

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

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

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

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

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

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

<u>Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną</u>

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych o szczególnej istotności klinicznej, wykazała w większości przypadków brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią alirokumabem a placebo, w tym w zakresie występowania:

- dowolnego zdarzenia niepożądanego,
- poważnego zdarzenie niepożądanego,
- zapalenia krtani, nosogardła, gardła, nieżytu nosa, zapalenia zatok, zapalenia migdałków, zakażenia górnych dróg oddechowych, bólu głowy, migreny,
- reakcji w miejscu wstrzyknięcia, ogólnej reakcji alergicznej, zaburzenia uwagi i pamięci, niedoczulicy (zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem zainteresowania).

Na podstawie wszystkich wyników można wnioskować, że terapia alirokumabem generuje zbliżone ryzyko w zakresie zdarzeń niepożądanych w porównaniu do placebo.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy alirokumabem a ewolokumabem w zakresie występowania:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- bólu głowy.

Podsumowanie i wnioski

Alirokumab jest skuteczny w leczeniu dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, tj. prowadzi do znaczącej redukcji stężenia LDL-C oraz innych parametrów lipidowych (takich jak: Apo B, nie-HDL-C, cholesterol całkowity, Lp(a), trójglicerydy na czczo) w porównaniu do opieki standardowej. Produkt leczniczy Praluent® przyczynia się do osiągnięcia celów terapeutycznych w zakresie redukcji stężenia LDL-C (niezależnie od ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak również z uwzględnieniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych). Jednocześnie zachowując akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Alirokumab, stosowany u pacjentów po przebytym ostrym zespole wieńcowym i z podwyższonym poziomem lipoprotein pomimo intensywnej terapii statynami, znacząco obniża ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Terapia alirokumabem, oprócz skuteczności cechuje się również dobrą tolerancją. Leczenie to zapewnia ważną opcję terapeutyczną dla pacjentów o najwyższym ryzyku sercowo-naczyniowym, u których standardowa terapia statynami nie jest wystarczająca.

Alirokumab jest skuteczny w leczeniu pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, tj. prowadzi do znaczącej redukcji stężenia LDL-C oraz innych parametrów lipidowych (takich jak: Apo B, nie-HDL-C, cholesterol całkowity) w porównaniu do braku dedykowanego leczenia. Dodatkowo produkt leczniczy Praluent® przyczynia się do osiągnięcia celów terapeutycznych w zakresie redukcji stężenia LDL-C. Jednocześnie zachowując akceptowalny profil bezpieczeństwa. Dodatkowo, porównanie pośrednie wykazało, że alirokumab charakteryzuje się porównywalną skutecznością względem ewolokumabu - zarówno w kontekście redukcji stężenia LDL-C, jak i poprawy wskaźników lipidowych (Apo B, nie-HDL-C i cholesterol całkowity). Profil bezpieczeństwa obu leków jest zbliżony.

Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji w ramach istniejącego programu lekowego B.101, a tym samym udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej w miejsce opieki standardowej (która była stosowana w ramionach placebo w badaniach klinicznych) pozwoli na uzyskanie lepszych efektów klinicznych w subpopulacjach, o które program lekowy byłby rozszerzony.

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Praluent® (alirokumab) w populacji pacjentów, którzy dodatkowo zostaliby objęci programem B.101 w wyniku jego rozszerzenia zgodnie z wnioskiem, do którego dołączona jest niniejsza analiza. Analiza obejmuje następujące populacje:

- dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną,
- dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego,
- pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*), opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Praluent] i przyjęty w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)*	• dorośli chorzy ze zdiagnozowaną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną: ○ prawdopodobna lub pewna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. >= 6 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network, ○ LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowanej diety i: • intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem w dawce 10 mg, lub • pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn; • dorośli chorzy z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego: ○ LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowanej diety i: • intensywnego leczenia statynami przez co najmniej 6 tygodni (w tym leczenia skojarzonego z ezetymibem) w maksymalnych tolerowanych dawkach, u pacjentów u których nie osiągnięto docelowego poziomu LDL-C <70 mg/dl (1,8 mmol/l), lub • pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn; ○ z przebytym ostrym zespołem wieńcowym, który wystąpił do 60 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym: • wieńcowym – z dodatkowo przebytym ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie lub wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach lub wiekiem poniżej 50 lat w chwili pierwszego ostrego zespołu wieńcowego lub po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej, • z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako: choroba tętnic obwodowych (PAD) (

Kryterium	Charakterystyka
	tj. zdiagnozowana objawowa PAD (chromanie przestankowe) lub wskaźnik kostka-ramię <0,85 lub przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej) lub choroba tętnic mózgowych (tj. przebyty udar mózgu niedokrwienny lub przemijający atak niedokrwienny lub przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowowych; • pediatryczni pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną: ○ wiek 8-18 lat, ○ potwierdzona diagnoza hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie wyniku skali Dutch Lipid Clinic Network, ○ LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i: • zoptymalizowanego leczenia statynami zgodnie z obowiązującymi wytycznymi towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) (stosowanego nie krócej niż 3 miesiące), lub • pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn.
Interwencja (I)	Alirokumab (Praluent®) stosowany w: • skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi, lub • monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi (zgodnie z ChPL Praluent [ChPL Praluent]).
Komparator (C)	W populacji pacjentów dorosłych – opieka standardowa rozumiana jako leczenie statynami ± ezetymibem (odpowiadająca placebo w badaniach klinicznych) lub brak komparatora W populacji pediatrycznej – ewolokumab lub placebo lub brak komparatora
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności w populacji pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (co najmniej jeden z wymienionych punktów końcowych): • zmiana stężenia LDL-C, • odsetek pacjentów osiągających cel terapeutyczny w zakresie zmiany stężenia LDL-C, • zmiana stężenia parametrów lipidowych takich jak: Apo B, nie-HDL-C, cholesterol całkowity, Lp(a), HDL-C, trójglicerydy, Apo A1. Ocena skuteczności w populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (co najmniej jeden z wymienionych punktów końcowych): • zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, • zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, • udar niedokrwienny (zakończony lub niezakończony zgonem), • niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji, • przypadki choroby wieńcowej, • poważna choroba wieńcowa, • wszelkie zdarzenia sercowo-naczyniowe, • zgon z jakiejkolwiek przyczyny, z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego. Bezpieczeństwo (co najmniej jeden z wymienionych punktów końcowych): • dowolne zdarzenia niepożądane, • poważne zdarzenia niepożądane, • zgon z powodu zdarzeń niepożądanych,

Kryterium	Charakterystyka
	• przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, • zdarzenia niepożądane o szczególnej istotności klinicznej.
Typy badań (S)	• analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane kontrolowane badania kliniczne, • analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne, • analiza bezpieczeństwa – kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne, • badania wtórne – metaanalizy, przeglądy systematyczne, raporty HTA.

* W ramach niniejszego schematu PICOS przedstawiono definicję populacji zgodną z treścią zaproponowanego programu lekowego i jego kryteriami kwalifikacji. Jest to populacja ogólna, która będzie mogła być leczona alirokumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego B.101. Niemniej, w dalszej części schematu PICOS oraz w poszczególnych analizach skupiamy się na inkrementcie wnioskowanych kryteriów kwalifikacji. Z uwagi na fakt, że sednem niniejszego wniosku refundacyjnego jest rozszerzenie populacji objętej refundacją w ramach programu lekowego B.101.

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; KLRWP – Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce; LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); PAD – choroba tętnic obwodowych; PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań; PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; PTDL – Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej; PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; PTL – Polskie Towarzystwo Lipidologiczne; PTNT – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego.

2 Przegląd opracowań wtórnych

2.1 Metodyka

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych, pierwotnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 12.1. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 9 września 2024 r.

W celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznych (HTA) przeszukano dodatkowo strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWIG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*),
- Zorginstitut Nederland,
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

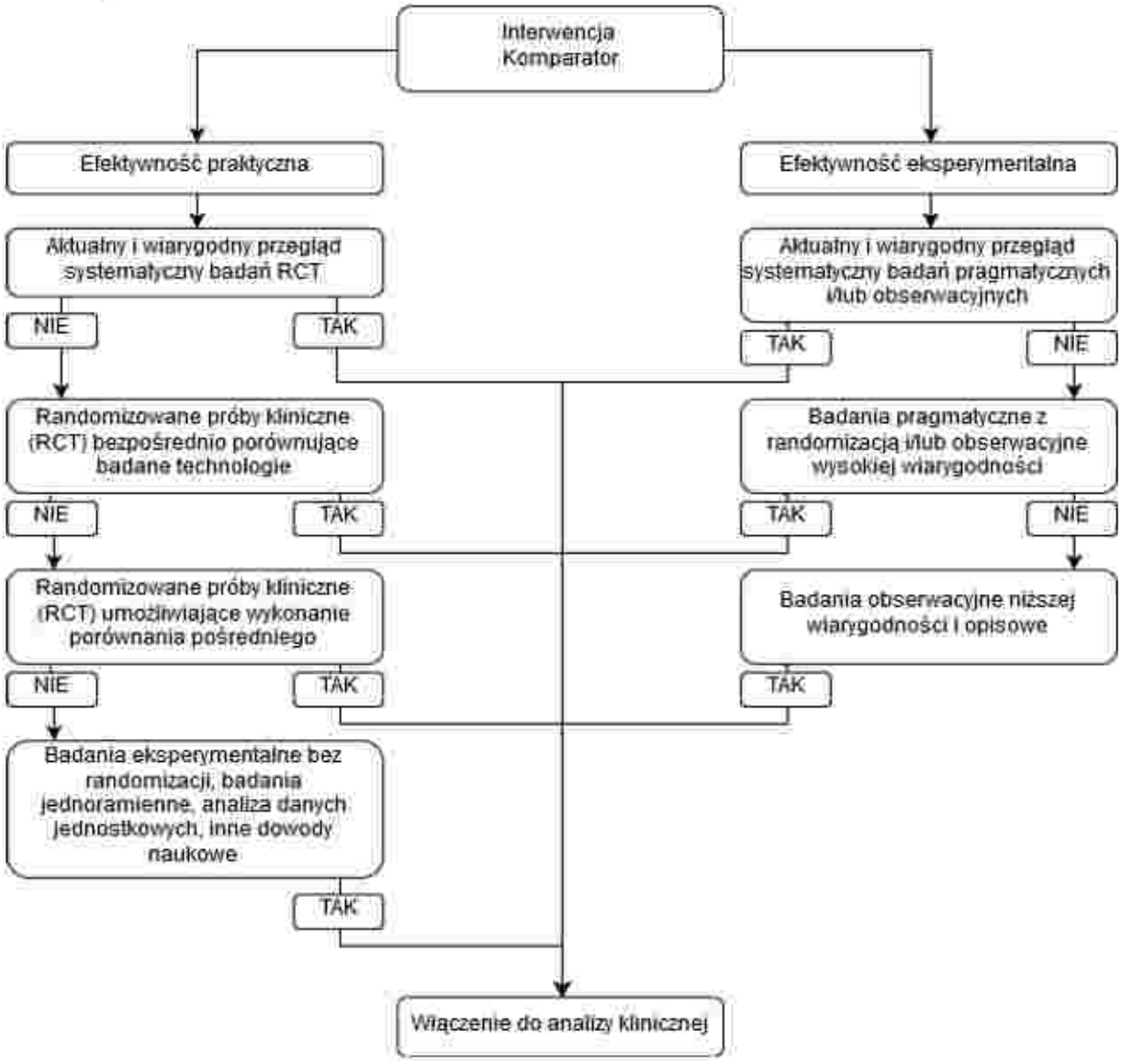
2.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie — w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ([redacted]). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 9 września 2024 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (patrz Rys. 1).

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.



Źródło: Wytyczne AOTMiT 2016

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

2.1.3.1Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
    - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
    - wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej dwóch spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- Populacja – dorośli chorzy ze zdiagnozowaną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:
    - prawdopodobna lub pewna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. >= 6 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network,
    - LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowanej diety;
- Interwencja – alirokumab (Praluent®) stosowany w monoterapii lub skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi;
- Komparatory – placebo (reprezentujące opiekę standardową) lub brak komparatora;
- W publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
    - w zakresie skuteczności:
        - zmiana stężenia LDL-C,
        - odsetek pacjentów osiągających cel terapeutyczny w zakresie zmiany stężenia LDL-C,
        - zmiana stężenia parametrów lipidowych takich jak: Apo B, nie-HDL-C, cholesterol całkowity, Lp(a), HDL-C, trójglicerydy, Apo A1;
    - bezpieczeństwa:
        - dowolne zdarzenia niepożądane,
        - poważne zdarzenia niepożądane,
        - zgon z powodu zdarzeń niepożądanych,
        - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
        - zdarzenia niepożądane o szczególnej istotności klinicznej;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.1.3.2 Populacja dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:

- co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
- wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej dwóch spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- Populacja – dorośli chorzy z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego:
  - LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowanej diety i:
    - intensywnego leczenia statynami przez co najmniej 6 tygodni w maksymalnych tolerowanych dawkach

      lub
    - pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn;
  - z przebytym ostrym zespołem wieńcowym, który wystąpił do 60 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym;
- Interwencja – alirokumab (Praluent®) stosowany w monoterapii lub skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi;
- Komparatory – placebo (reprezentujące opiekę standardową) lub brak komparatora;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
  - w zakresie skuteczności:
    - zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca,
    - zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem,
    - udar niedokrwienny (zakończony lub niezakończony zgonem),
    - niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji,
    - przypadki choroby wieńcowej (zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji lub zabieg rewaskularyzacji wieńcowej spowodowany niedokrwieniem),
    - poważna choroba wieńcowa (zgon z powodu choroby wieńcowej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem),
    - wszelkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwienny bez zawału, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji lub zabieg rewaskularyzacji wieńcowej z powodu niedokrwienia),
    - zgon z jakiejkolwiek przyczyny, z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego
  - bezpieczeństwa:
    - bezpieczeństwo terapii.

- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.1.3.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
    - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
    - wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej dwóch spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- Populacja – pediatryczni pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:
    - wiek 8-18 lat,
    - potwierdzona diagnoza na podstawie wyniku skali Dutch Lipid Clinic Network,
    - LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:
        - zoptymalizowanego leczenia statynami,

          lub
        - pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn;
- Interwencja – alirokumab (Praluent®) stosowany w monoterapii lub skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi;
- Komparatory –placebo (reprezentujące opiekę standardową) lub brak komparatora;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
    - w zakresie skuteczności:
        - zmiana stężenia LDL-C,
        - zmiana stężenia parametrów lipidowych takich jak: Apo B, nie-HDL-C, cholesterol całkowity, Lp(a), HDL-C, trójglicerydy, Apo A1;
    - bezpieczeństwa:
        - dowolne zdarzenia niepożądane,
        - poważne zdarzenia niepożądane,
        - zgon z powodu zdarzeń niepożądanych,
        - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
        - zdarzenia niepożądane o szczególnej istotności klinicznej;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, wykluczono prace z uwagi na:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- listy do redakcji,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania oceniające stosowanie ocenianej interwencji w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych,
- brak publikacji pełnotekstowej.

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2. Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków ([redacted]) według formularza zamieszczonego w aneksie (patrz rozdział 18). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 20.

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania ([redacted]). Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza ([redacted]). Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
- cel pracy,
- kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
- populację,
- interwencję,
- rodzaj badań,
- oceniane punkty końcowe,
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
- data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie oraz
- rodzaj włączonych badań,
- wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:
- skuteczności eksperymentalnej,
- skuteczności praktycznej lub
- bezpieczeństwa,
- wnioski autorów opracowania.

2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych

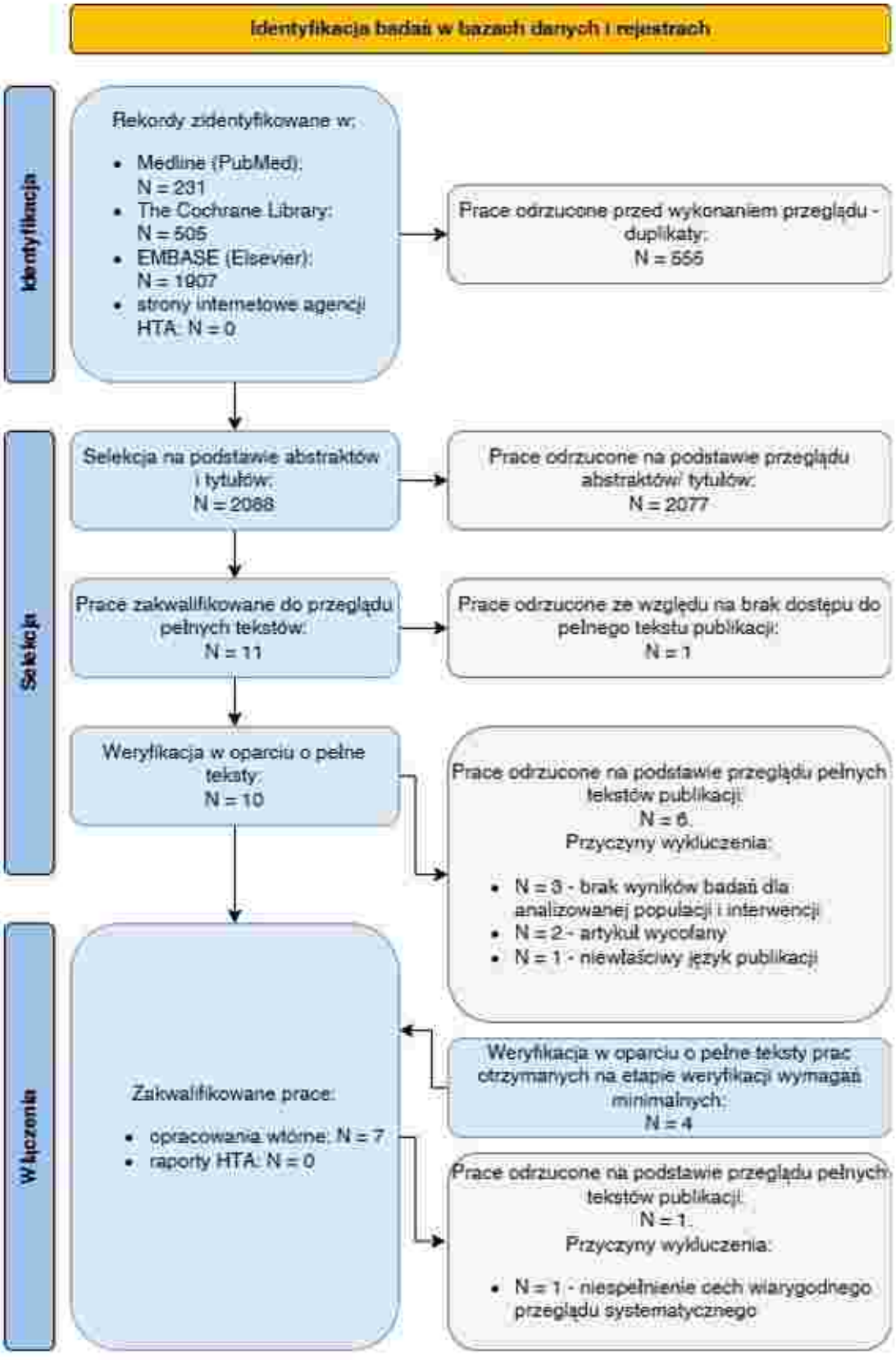
2.2.1 Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

2.2.1.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla alirokumabu oceniono wstępnie 2 643 abstrakty. Po wykluczeniu 555 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 11 prac, dodatkowo na etapie minimalnych zidentyfikowano cztery prace. Tym samym, łącznie zidentyfikowano 15 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 2.1.3.1 i 2.1.4)., osiem zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie siedem przeglądów systematycznych. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. W sześciu włączonych do przeglądu opracowaniach (Gouni-Berthold 2016, Luthra 2022, Shukla 2019, Jiang 2025, Liu 2024 oraz Zhang 2025) analizowano punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Natomiast w opracowaniu Karatasakis 2017 analizowano punkty końcowe dotyczące jedynie bezpieczeństwa. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 13.1.1 i 14.1.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej na Rys. 2. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną — opracowania wtórne (diagram PRISMA).



2.2.1.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Do opracowania włączono ostatecznie siedem przeglądów systematycznych. Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT" z 2016 roku [AOTMiT 2016] (patrz Tab. 89). W opracowaniach Karatasakis 2017, Jiang 2025, Liu 2024 oraz Zhang 2025 przeprowadzono metaanalizę (rodzaj badania IA wg wytycznych AOTMiT), pozostałe trzy opracowania włączone do analizy to przeglądy systematyczne badań RCT bez metaanalizy (rodzaj badania IB wg wytycznych AOTMiT). Najbardziej aktualnymi przeglądami systematycznymi są Jiang 2025 oraz Liu 2024 (oba z datą odcięcia listopad 2023). Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Skuteczność i bezpieczeństwo								
Gouni-Berthold 2016	01.01.2005 – 20.10.2015; bazy danych: Embase i PubMed	IB	ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych anty-PCSK9 u pacjentów z podwyższonym poziomem LDL-C	pacjenci z podwyższonym wyjściowym stężeniem LDL-C (w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego)	przeciwciało anty-PCSK9	badania fazy III	dane dotyczące LDL-C	synteza jakościowa
Luthra 2022	data odcięcia: b.d., bazy danych: PubMed, MEDLINE i Cochrane Library	IB	badanie skuteczności alirokumabu i ewolokumabu w obniżaniu poziomu cholesterolu LDL u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną	pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną	alirokumab lub ewolokumab	RCT i badania kliniczne	LDL-C	synteza jakościowa
Shukla 2019	data odcięcia: maj 2017, bazy danych: EMBASE, PubMed, Google Scholar, www.clinicaltrialresults.org, www.pcsk9forum.org, www.cardiosource.com oraz	IB	metaanaliza badań RCT w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w odniesieniu do jego wpływu na wyniki kliniczne	pacjenci hipercholesterolemią lub hipercholesterolemią rodzinną	alirokumab	RCT	wyniki kliniczne	synteza jakościowa

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)							
Jiang 2025	data odcięcia: listopad 2023, bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane library	IA	Ocena względnej skuteczności inhibitorów proproteiny konwertazy subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9), stosowanych w połączeniu z silnymi statynami	Pacjenci z hiperlipidemią lub podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym	alirokumab, ewolokumab i inklisiran	RCT	Obniżenie poziomu LDL-C, częstość występowania AE, częstość występowania neurologicznych AE	Metaanaliza
Liu 2024	data odcięcia: listopad 2023, bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Central, Web of Science, ClinicalTrials.gov	IA	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych inhibitorów PCSK9 stosowanych w połączeniu ze statynami	Pacjenci z hipercholesterolemią	Ewolokumab, tafolecimabm alirokumab, inklisiran, ezetymib	RCT	Ocena parametrów LDL-C, ApoB, Lp(A) oraz bezpieczeństwo	Metaanaliza
Zhang 2025	Data odcięcia: lipiec 2023, bazy danych: PubMed, Embase, Web of Science i Cochrane Library	IA	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inklicyranu, alirokumabu, ewolokumabu oraz ewinakumabu	Pacjenci stosujący jeden z leków: inklicyran, alirokumab, ewolokumab lub ewinakumab	inklicyran, alirokumab, ewolokumab lub ewinakumab	RCT	Ocena parametrów: poziom LDL-C, HDL-C oraz cholesterolu całkowitego, częstość występowania działań niepożądanych	Metaanaliza

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Bezpieczeństwo								
Karatasakis 2017	Data odcięcie: 18.03.2017; bazy danych: PubMed/Medline, Embase, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) i ClinicalTrials.gov	IA	Zbadanie łącznych dowodów dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dostępnych inhibitorów PCSK9, ze szczególnym uwzględnieniem wyników sercowo-naczyniowych	dorośli z hipercholesterolemią	inhibitory PCSK9	RCT	wyniki kliniczne	metaanaliza

* Klasyfikacja doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016].

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji;ApoB – apolipoproteina B; b.d. – brak danych; LDL-C – cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); Lp(A) – lipoproteina(a) RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

2.2.1.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] dokładnie opisanej w rozdziale 18. Szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania, której podsumowanie zamieszczono poniżej (por. Tab. 3), przedstawiono w rozdziale 20. Wszystkie opracowania wtórne uzyskały krytycznie niską ocenę, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej.

Tab. 3. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Opracowanie	Ocena
Gouni-Berthold 2016	krytycznie niska
Karatasakis 2017	krytycznie niska
Luthra 2022	krytycznie niska
Shukla 2019	krytycznie niska
Jiang 2025	krytycznie niska
Liu 2024	krytycznie niska
Zhang 2025	krytycznie niska

2.2.1.4 Wyniki z opracowań wtórnych

Poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

2.2.1.4.1 Gouni-Berthold 2016

Celem tego pracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych anty-PCSK9 u pacjentów z podwyższonym poziomem LDL-C. Przegląd danych prowadzono w bazach danych Embase i PubMed aby odnaleźć anglojęzyczne badania fazy III opublikowane od 1 stycznia 2005 r. do 20 października 2015 r. Przeszukano również streszczenia książek opublikowanych od 16 listopada 2012 r. do 16 listopada 2015 r. w ramach Międzynarodowego Sympozjum Miażdżycy oraz dorocznych kongresów następujących towarzystw: American College of Cardiology, American Diabetes Association, American Heart Association, European Atherosclerosis Society, European Association for the Study of Diabetes, European Society of Cardiology i National Lipid Association.

W przeglądzie uwzględniono 12 badań fazy III dotyczących stosowania alirokumabu i dziewięć badań fazy III dotyczących stosowania ewolokumabu oraz 15 zbiorczych analiz skuteczności lub bezpieczeństwa. Wśród włączonych badań cztery dotyczyły stosowania alirokumabu w porównaniu z placebo wśród pacjentów z heterogeniczną hipercholesterolemią rodzinną — ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II oraz ODYSSEY HIGH FH. Pacjenci z LDL-C >70 mg/dl stanowili populację badania ODYSSEY LONG TERM, w którym to 17,7% pacjentów miało HeFH. Dane nie zostały podane zgodnie z etiologią hipercholesterolemii, ale autorzy stwierdzili, że procentowa zmiana LDL-C była podobna we wszystkich podgrupach. Ogólnie rzecz biorąc, obliczone zmniejszenie poziomu LDL-C w 24. tygodniu od wartości początkowej wyniosło 61,0% w grupie alirokumabu; 79% pacjentów osiągnęło swój cel LDL-C.

2.2.1.4.2 Karatasakis 2017

W niniejszym opracowaniu przeprowadzono przegląd systematyczny oraz metaanalizę badań RCT w celu zbadania dowodów na temat skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PCSK9, ze szczególnym uwzględnieniem wyników sercowo-naczyniowych. Przeglądem objęte zostały bazy danych PubMed/Medline, Embase, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) oraz rejestr ClinicalTrials.gov z datą odcięcia 18 marca 2017 r.

Do analizy włączono 35 badań obejmujących łącznie 45 539 pacjentów. Alirokumab stosowano w 18 badaniach natomiast ewolokumab stosowano w 17 badaniach. Najczęściej stosowaną kontrolą wśród badań stanowiło placebo, przy czym ezetinib stosowano w 17 badaniach, a standardową terapię w dwóch badaniach. Osiem badań dotyczyło wyłącznie populacji z FH, a pięć badań obejmowało tylko pacjentów nietolerujących statyn. Średni czas trwania leczenia w populacji zrandomizowanej do czasu raportowania wynosił 85,5 tygodnia (zakres: 8-113 tygodni). Sześć badań dotyczyło stosowania alirokumabu wśród pacjentów z HeFH.

Tab. 4. Wyniki z badań włączonych do opracowania Karatasakis 2017

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI)
Zgon z dowolnej przyczyny			
ODYSSEY FH I	6/322	0/163	6,72 (0,38; 119,95)
ODYSSEY LONG TERM	8/1550	10/788	0,40 (0,02; 9,99)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych			
ODYSSEY FH I	3/322	0/163	3,85 (0,18; 69,77)
ODYSSEY LONG TERM	4/1550	7/788	0,29 (0,08; 0,99)
Zawał mięśnia sercowego			
ODYSSEY FH I	1/322	1/163	0,50 (0,03; 8,12)
ODYSSEY FH II	0/167	1/81	0,16 (0,01; 3,98)
ODYSSEY HIGH FH	4/72	0/35	4,66 (0,24; 89,09)
ODYSSEY LONG TERM	14/1550	18/788	0,39 (0,19; 0,79)
Udar			
ODYSSEY FH I	1/322	0/163	1,53 (0,06; 37,66)
ODYSSEY LONG TERM	9/1550	2/788	2,30 (0,49; 10,65)
Rewaskularyzacja wieńcowa			
ODYSSEY FH I	2/322	2/163	0,50 (0,07; 3,60)
ODYSSEY FH II	2/167	1/81	0,97 (0,09; 10,85)
ODYSSEY HIGH FH	5/72	0/35	5,79 (0,31; 107,63)
ODYSSEY LONG TERM	48/1550	24/788	1,02 (0,62; 1,67)
Zdarzenia niepożądane o charakterze neuropoznawczym.			
ODYSSEY FH I	2/322	2/163	0,50 (0,07; 3,60)
ODYSSEY FH II	0/167	1/81	0,16 (0,01; 13,98)
ODYSSEY HIGH FH	1/72	1/35	0,48 (0,03; 7,89)
ODYSSEY LONG TERM	18/1550	4/788	2,30 (0,78; 6,83)

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans.

2.2.1.4.3 Luthra 2022

Niniejsze opracowanie miało na celu zbadanie skuteczności alirokumabu i ewolokumabu w obniżaniu poziomu LDL-C u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną. Przegląd został przeprowadzony w bazach danych PubMed, EMBASE oraz Cochrane Library.

W wyniku przeglądu odnaleziono osiem artykułów dotyczących badań RCT spełniających kryteria włączenia. Wśród zakwalifikowanych prac dwie dotyczyły stosowania alirokumabu w populacji dorosłych pacjentów z HeFH, a jedna stanowiła zbiorczą analizę czterech badań ODYSSEY (FH I, FH II, Long-Term oraz HIGH FH) przeprowadzonych wśród pacjentów z HeFH.

W włączonej publikacji Ginsberg 2016 wszyscy pacjenci otrzymywali terapię statynami (72,9% otrzymywało statyny o wysokiej intensywności). 24,3% pacjentów otrzymywało ezetimib, a 107 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy leczonej alirokumabem lub grupy placebo. W 24. tygodniu stwierdzono statystycznie istotną różnicę najmniejszych kwadratów LDL-C wynoszącą -39,1% (p<0,0001) między grupą leczoną a grupą placebo. W 24. tygodniu stwierdzono również istotną różnicę w średnich najmniejszych kwadratów redukcji w grupie leczonej w porównaniu z grupą placebo w poziomie nie-HDL-C (35,7%, p<0,0001), całkowitego cholesterolu (28,4%, p<0,0001), Apo B (30,3%, p<0,0001) i Lp(a) (14,8%, p=0,0164).

W publikacji Kastelein 2015 opisano 735 pacjentów, których przydzielono losowo do dwóch badań, FH I i FH II – odpowiednio 486 pacjentów i 249 pacjentów. 46% pacjentów w badaniu FH I i 36% w badaniu FH II zgłosiło występowanie CHD. Ponad 80% pacjentów przyjmowało również dużą dawkę statyny, a ponad połowa otrzymywała ponadto ezetymib w daawce 10 mg. W FH I zaobserwowano statystycznie istotną redukcję LDL-C o 57,9% (p<0,0001) w porównaniu do wartości początkowych. W FH II zaobserwowano statystycznie istotną redukcję LDL-C o 51,4% (p<0,0001) w porównaniu do wartości początkowych.

Publikacja Kastelein 2017 uwzględniała pacjentów, którzy brali udział w czterech 78-tygodniowych badaniach ODYSSEY: FH I (NCT01623115), FH II (NCT01709500), LONG TERM (NCT01507831) i HIGH FH (NCT01617655). Łącznie 1 257 pacjentów zostało przydzielonych losowo do otrzymywania alirokumabu lub placebo. Liczba pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem i przedwczesną chorobą wieńcową w wywiadzie była wyższa w badaniach LONG TERM i HIGH FH niż w badaniach FH I i FH II. Ponadto wyjściowe stężenie LDL-C, Apo B, całkowitego cholesterolu i nie-HDL-C było wyższe w badaniach LONG TERM i HIGH FH w porównaniu z badaniami FH I i FH II. W 24. tygodniu średnia zmiana stężenia LDL-C od wartości początkowej wyniosła -48,8% u pacjentów leczonych alirokumabem w dawce 75/150 mg i -55% u pacjentów leczonych alirokumabem w dawce 150 mg co dwa tygodnie (p<0,0001 dla obu). Ponadto około 75,3% pacjentów leczonych dawką 75/150 mg co dwa tygodnie i 64,5% pacjentów leczonych dawką 150 mg co dwa tygodnie osiągnęło cel LDL-C <70 lub <100 mg/dl, odpowiednio (p<0,0001).

2.2.1.4.4 Shukla 2019

Publikacja Shukla 2019 miałam na celu zidentyfikowanie wszystkich badań RCT oceniających skuteczność alirokumabu. Przeszukano EMBASE, PubMed, Google Scholar, Clinical Trial Results (www.clinicaltrialresults.org), PCSK9 Education and Research Forum (www.pcsk9forum.org) oraz witrynę internetową American College of Cardiology (www.cardiosource.com) i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) z data odcięcia marzec 2017 r.

Zgodnie z kryterium kwalifikacji do opracowania włączono 12 badań RCT porównujących skuteczność alirokumabu z brakiem alirokumabu u dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią i hipercholesterolemią rodzinną. Program ODYSSEY fazy 3 składał się z 10 badań z podwójnie ślepą próbą: pięciu badań kontrolowanych placebo trwających 12-18 miesięcy (N = 3 499) oraz pięciu badań kontrolowanych ezetimibem (N = 1 797), których czas trwania wahał się od 6 do 24 miesięcy. Wśród włączonych badań trzy były przeprowadzone wyłącznie u pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, a jedno wyłącznie u pacjentów z udokumentowaną historią nietolerancji statyn. W każdym z dziesięciu badań fazy 3 wykazano wyższą skuteczność alirokumabu w porównaniu z grupą kontrolną. W 24. tygodniu pacjenci leczeni alirokumabem (wraz z terapią podstawową) osiągnęli średnie obniżenie LDL-C, które było znacznie większe niż te osiągnięte po dodaniu placebo lub ezetimibu do terapii podstawowej. Uśredniając wyniki z różnych badań, stosowanie alirokumabu skutkowało średnim obniżeniem LDL-C od wartości początkowej do 24. tygodnia w badaniach, w których badano schemat zwiększania dawki, oraz -60,4% w badaniach, w których badano wyłącznie dawkowanie 150 mg Q2W, podczas gdy wskaźniki kontrolne wynosiły od 0,5 do 4,2% (placebo) i od -19,3 do -22,3%. Wyniki analizy wskazują, że około 80% pacjentów z HeFH nie osiąga poziomu LDL-C poniżej 100 mg/dl przy monoterapii statynami.

2.2.1.4.5 Jiang 2025

Celem badania wtórnego Jiang 2025 była ocena względnej skuteczności inhibitorów proproteiny konwertazy subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9), takich jak alirokumab, ewolokumab i inklisiran, stosowanych w połączeniu z silnymi statynami – atorwastatyną i rozuwastatyną – u pacjentów z hiperlipidemią lub podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym spowodowanym podwyższonym poziomem cholesterolu frakcji LDL (LDL-C).

Do analizy sieciowej włączono 68 badań klinicznych obejmujących łącznie 21 288 pacjentów z hiperlipidemią. Inhibitory PCSK9 oraz silne statyny istotnie zmniejszały poziom LDL-C względem wartości wyjściowych w porównaniu z placebo, niezależnie od stosowanego leczenia towarzyszącego. Spośród 68 analizowanych badań, 8 dotyczyło hipercholesterolemii rodzinnej. Do analizowanej populacji wnioskowanej należą dane z publikacji: Blom 2019, Blom 2020, Farıner 2018, Ginsberg 2016, Kastelein 2015, Kastelein 2017, Moriarty 2016 oraz Robinson 2015.

Poniżej przedstawiono wyniki forest plot prezentujących bezpośrednie dane dotyczące:

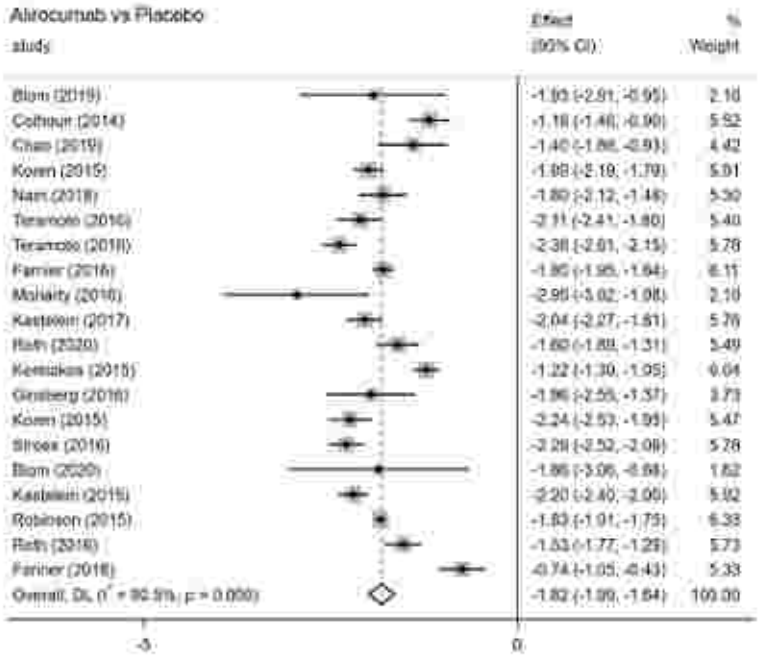
- obniżania poziomu LDL-C,
- częstości występowania działań niepożądanych,
- częstości występowania neurologicznych działań niepożądanych.

Wszystkie analizowane badania dotyczące pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną dotyczące alirokumab wykazały istotne statystycznie obniżenie poziomu LDL-C w porównaniu z placebo. Efekty były spójne i jednoznacznie korzystne, choć ich siła różniła się między badaniami (MD od -0,74 do -2,95) Szczegółowe wyniki przedstawiono na Ryc. 1.

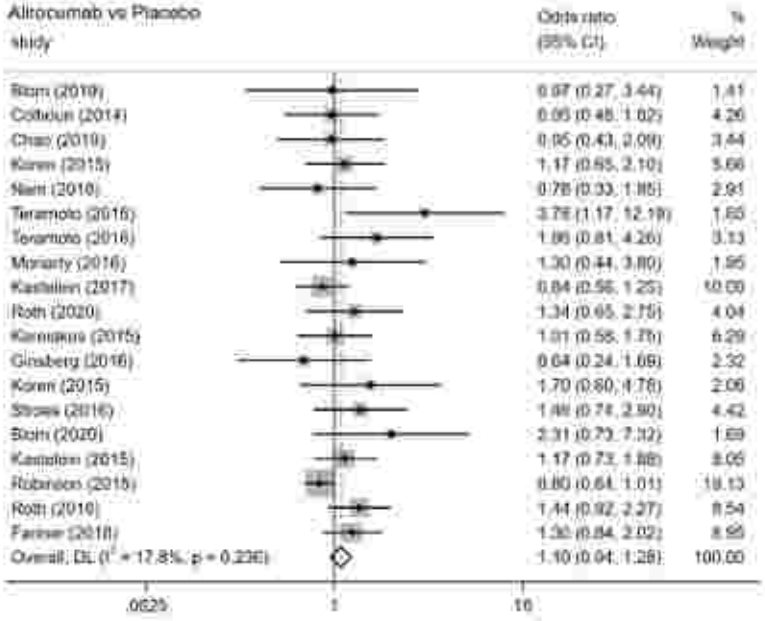
W żadnym z badań dotyczących hipercholesterolemii rodzinnej alirokumab nie zwiększał w sposób statystycznie istotny ryzyka występowania działań niepożądanych w porównaniu z placebo. Wartości OR wahały się od 0,97 do 2,31, jednak wszystkie 95% przedziały ufności obejmowały wartość 1, co wskazuje na brak istotności statystycznej. Wnioski te wspierają korzystny profil bezpieczeństwa alirokumabu u pacjentów z FH. Wyniki dotyczące częstości występowania działań niepożądanych przedstawiono na Ryc. 2 .

Spośród badań dotyczących hipercholesterolemii rodzinnej tylko pięć zawierało dane dotyczące neurologicznych działań niepożądanych (Blom 2019, Ginsberg 2016, Kastelein 2015, Morairty 2016, Robison 2015). W żadnym z nich nie stwierdzono statystycznie istotnego wzrostu ryzyka w porównaniu z placebo (wszystkie 95% CI obejmują wartość 1). Największą wagę w analizie miał Robinson 2015, a wynik zbiorczy również nie wykazał istotności (OR = 1,12, 95% CI: 0,85-1,49). Wyniki przedstawiono na Ryc. 3.

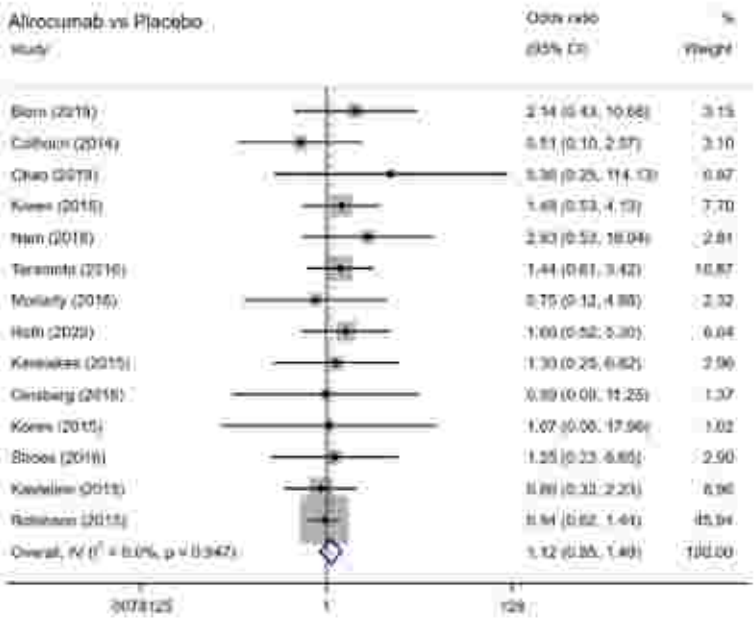
Ryc. 1 Forest plot danych dotyczących obniżania poziomu LDL-C (średnia różnica (MD) i 95% przedział ufności (CI))



Ryc. 2 Forest plot bezpośrednich danych dotyczących częstości występowania działań niepożądanych (iloraz szans (OR) i 95% przedział ufności (CI))



Ryc. 3 Forest plot bezpośrednich danych dotyczących częstości występowania neurologicznych działań niepożądanych (iloraz szans (OR) i 95% przedział ufności (CI))



2.2.1.4.6 Liu 2024

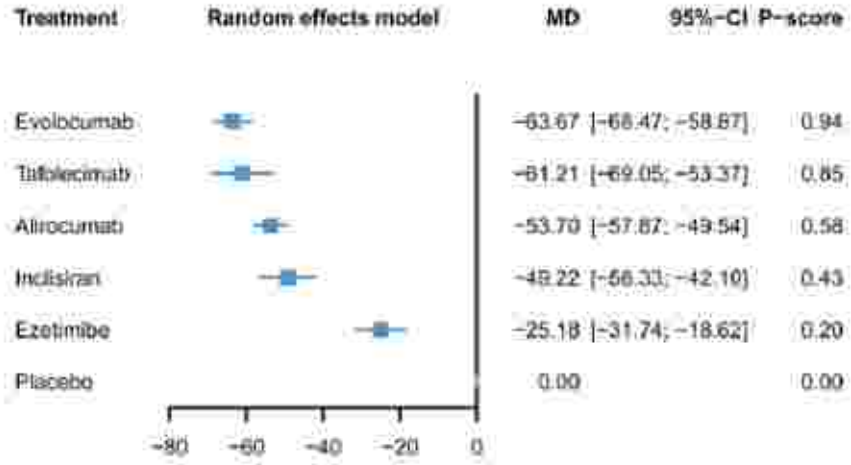
Publikacja Liu z 2024 roku miała na celu przeprowadzenie analizy sieciowej w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa różnych inhibitorów PCSK9 stosowanych w połączeniu ze statynami. W ramach oceny skuteczności analizowano takie parametry jak stężenie cholesterolu frakcji LDL (LDL-C), apolipoproteiny B (ApoB) oraz lipoproteiny(a) (Lp(a)). Z kolei bezpieczeństwo terapii oceniano na podstawie częstości występowania działań niepożądanych (AE), ciężkich działań niepożądanych (SAE), działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Do poniższego przeglądu zakwalifikowano badania dotyczące alirokumabu, obejmujące następujące próby kliniczne: ODYSSEY OPTIONS I, ODYSSEY OPTIONS II, ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY COMBO II, ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY CHOICE I, ODYSSEY HIGH FH, ODYSSEY JAPAN, ODYSSEY DM-INSULIN, ODYSSEY KT oraz ODYSSEY EAST. Należy zwrócić uwagę na to, że nie wszystkie z wymienionych badań dotyczyły pacjentów z populacji wnioskowanej. W publikacji głównej oraz w materiale uzupełniającym nie przedstawiono jednak szczegółowych wyników poszczególnych badań – udostępniono jedynie zbiorczą analizę obejmującą wszystkie wymienione próby.

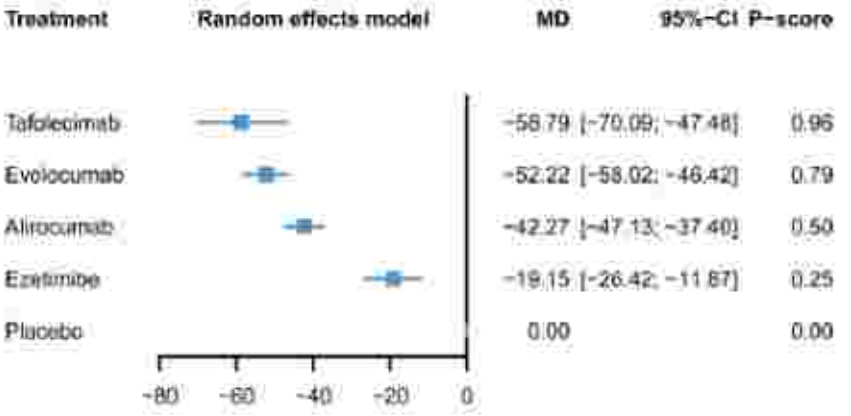
W analizie skuteczności alirokumabu względem obniżania poziomu cholesterolu frakcji LDL (LDL-C), lek ten wykazał istotne statystycznie działanie, redukując jego stężenie średnio o 53,70 mg/dl (95% CI: -57,87; -49,54) w porównaniu z placebo (Ryc. 4). Pod względem wpływu na poziom apolipoproteiny B, alirokumab również wykazał się znaczną skutecznością, obniżając jego stężenie średnio o 42,27 mg/dl (95% CI: -47,13; -37,40) (Ryc. 5). W odniesieniu do lipoproteiny(a), alirokumab spowodował umiarkowaną, ale istotną statystycznie redukcję

stężenia tego parametru, ze średnią różnicą wynoszącą 25,39 mg/dl (95% CI: -30,00; -20,79) w porównaniu z placebo (Ryc. 6).

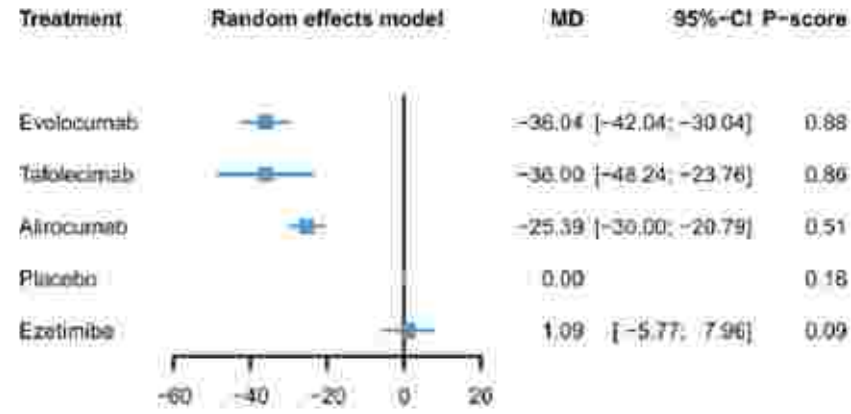
Ryc. 4 Forest plot dla LDL-C, wyniki przedstawiono jako średnią różnicę oraz 95% CI, z placebo jako punktem odniesienia.



Ryc. 5 Forest plot dla ApoB, wyniki przedstawiono jako średnią różnicę oraz 95% CI, z placebo jako punktem odniesienia.

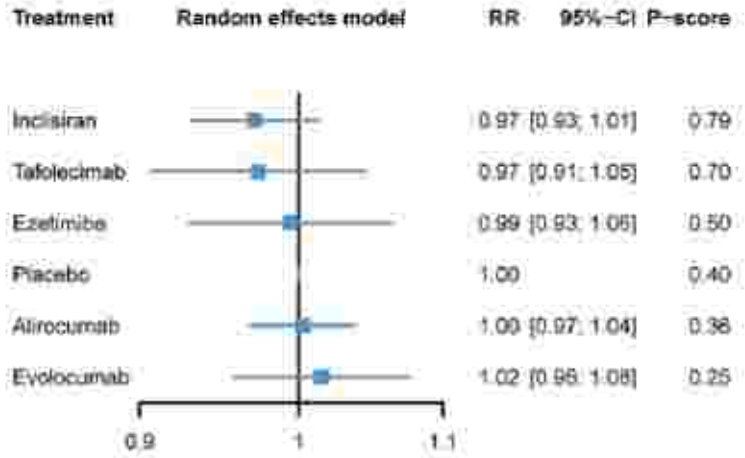


Ryc. 6 Forest plot dla Lp(a), wyniki przedstawiono jako średnią różnicę oraz 95% CI, z placebo jako punktem odniesienia.

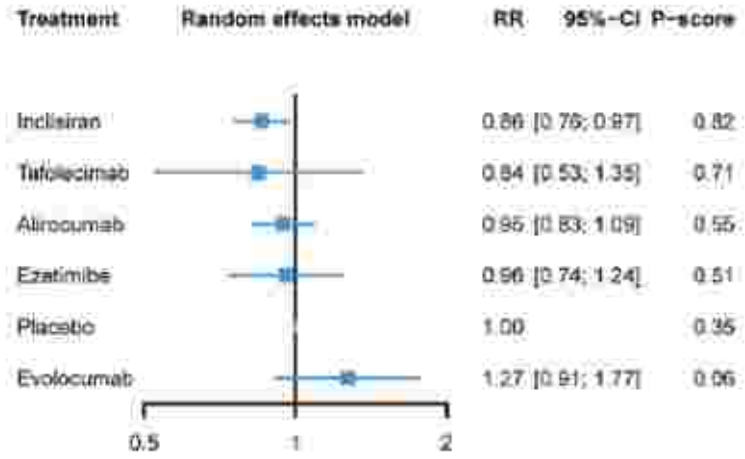


Alirokumab nie wiązał się z istotnym wzrostem ogólnej częstości działań niepożądanych w porównaniu z placebo. Iloraz ryzyka (RR) wynosił 1,01 (95% CI: 0,94; 1,09), co wskazuje na brak statystycznie istotnej różnicy (Ryc. 7). W zakresie ciężkich działań niepożądanych RR dla alirokumabu wyniósł 0,99 (95% CI: 0,81; 1,21), co sugeruje brak zwiększonego ryzyka w porównaniu z placebo (Ryc. 8). Alirokumab nie powodował istotnie częstszych przerwań terapii z powodu działań niepożądanych - RR wyniósł 1,02 (95% CI: 0,60; 1,75), co również nie wskazuje na różnicę względem placebo (Ryc. 9). Dla reakcji w miejscu wstrzyknięcia alirokumab osiągnął RR 2,31 (95% CI: 1,46; 3,66), co oznacza istotnie wyższe ryzyko wystąpienia tego typu działań niepożądanych w porównaniu z placebo (Ryc. 10).

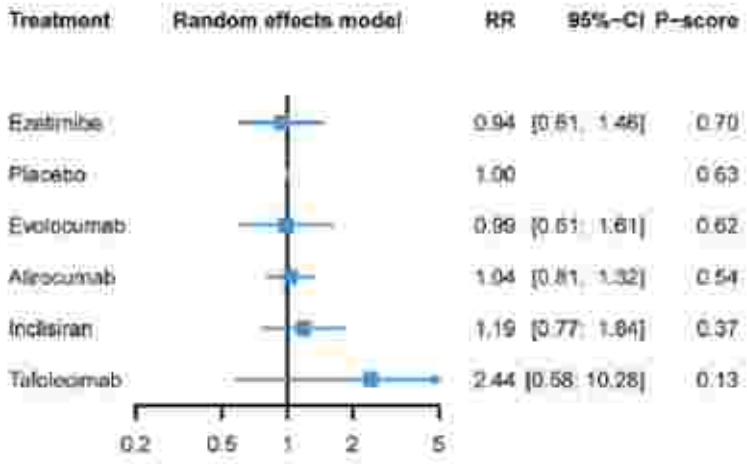
Ryc. 7 Forest plot dla ogólnej częstości zdarzeń niepożądanych. Wyniki przedstawiono jako iloraz ryzyka (RR) oraz 95% przedział ufności (CI), z placebo jako punktem odniesienia.



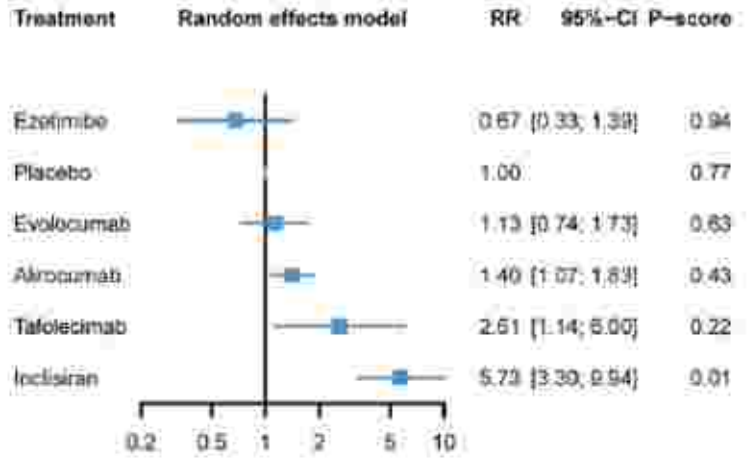
Ryc. 8 Forest plot dla ciężkich działań niepożadanych. Wyniki przedstawiono jako iloraz ryzyka (RR) oraz 95% przedział ufności (CI), z placebo jako punktem odniesienia.



Ryc. 9 Forest plot dla działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Wyniki przedstawiono jako iloraz ryzyka (RR) oraz 95% przedział ufności (CI), z placebo jako punktem odniesienia.



Ryc. 10 Forest plot dla reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Wyniki przedstawiono jako iloraz ryzyka (RR) oraz 95% przedział ufności (CI), z placebo jako punktem odniesienia.



2.2.1.4.7 Zhang 2025

Publikacja Zhang 2025 miała na celu pośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inklicyranu, alirokumabu, ewolokumabu oraz ewinakumabu w leczeniu hiperlipidemii, poprzez przeprowadzenie analizy sieciowej (network meta-analysis). Do przeglądu włączono łącznie 21 badań klinicznych: 11 dotyczących alirokumabu, 6 ewolokumabu, 2 ewinakumabu i 2 inklicyranu. Sześć z analizowanych badań przeprowadzono w populacji azjatyckiej.

Punktami końcowymi analizy były: poziom LDL-C, HDL-C oraz cholesterolu całkowitego, a także częstość występowania działań niepożądanych. Należy jednak zaznaczyć, że nie wszystkie publikacje raportowały te same punkty końcowe, a niektóre nie zawierały żadnych wyników w tym zakresie — dlatego nie wszystkie wyniki odnoszą się do całego zestawu zakwalifikowanych badań.

Metaanaliza wykazała, że w porównaniu z placebo alirokumab istotnie obniżał poziom LDL-C [MD=-56,96%; 95%CI:-64; -49] (Tab. 5) oraz istotnie podnosił poziom HDL-C [MD=5,9; 95%CI:

4,4; 7,5] (Tab. 6). W zakresie cholesterolu całkowitego alirokumab wykazał istotne obniżenia jego stężenia, w porównaniu do placebo [MD=-31,95%; 95%CI: -37; -25] (Tab. 7).

Działania niepożądane analizowano we wszystkich badaniach. Metaanaliza wykazała, że stosowanie alirokumabu nie wiązało się ze statystycznie istotnym zwiększeniem ryzyka występowania działań niepożądanych w porównaniu z placebo [OR=0,94; 95%CI: 0,91; 1,1].

Tab. 5 Porównanie skuteczności leków w obniżaniu poziomu LDL-C (cholesterolu frakcji LDL)

MD 95%CI				
Alirokumab				
-7.16 (-21.47, 7.02)	Ewinakumab			
4.11 (-9.12, 17.37)	11.31 (-5.62, 28.09)	Ewolokumab		
-8.37 (-34.21, 17.63)	-1.19 (-28.68, 26.53)	-12.51 (-39.81, 14.91)	Inklisyran	
-56.25 (-63.67, -48.82)*	-49.07 (-61.27, -36.9)*	-60.38 (-71.97, -48.74)*	-47.89 (-72.67, -23.16)*	placebo

Tab. 6 Porównanie wpływu leków na poziom HDL-C (cholesterolu frakcji HDL)

MD 95%CI		
Alirokumab		
-0.61 (-4.45, 3.09)	Ewolokumab	
5.92 (4.4, 7.48)*	6.54 (3.16, 10.06)*	placebo

Tab. 7 Porównanie częstości działań niepożądanych dla poszczególnych leków

OR 95%CI				
Alirokumab				
0.53 (0.32, 0.88)*	Ewinakumab			
1.06 (0.81, 1.4)	2 (1.17, 3.44)*	Ewolokumab		
0.9 (0.73, 1.12)	1.7 (1.02, 2.84)*	0.85 (0.64, 1.13)	Inklisyran	
0.94 (0.81, 1.08)	1.76 (1.09, 2.87)*	0.88 (0.7, 1.11)	1.04 (0.89, 1.21)	placebo

2.2.2 Populacja dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

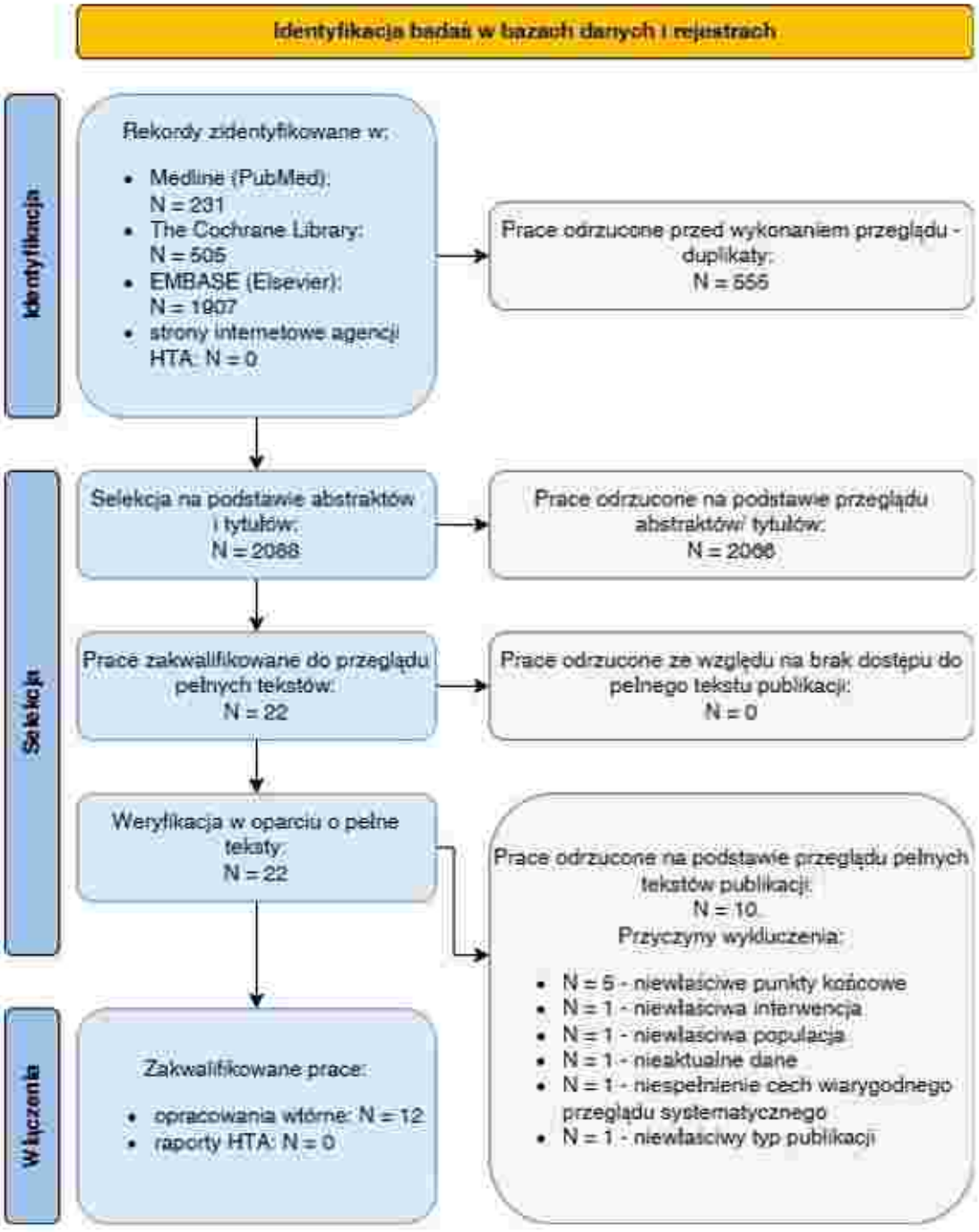
2.2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla alirokumabu oceniono wstępnie 2 643 abstrakty. Po wykluczeniu 555 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i ty-

tuły, zidentyfikowano 22 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 2.1.3.2 i 2.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 10 zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie dwanaście przeglądów systematycznych. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. W pięciu włączonych do przeglądu opracowaniach (Bodapati 2023, Guedeney 2022, Mu 2020, Turgeon 2018 oraz Zhao 2024) analizowano punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. W opracowaniach AlTurki 2019, Cordero 2020, Du 2019, Ma 2021 oraz Wang 2021 analizowano punkty końcowe dotyczące jedynie bezpieczeństwa, natomiast w opracowaniach Burnett 2022 oraz Schmidt 2020 skupiono się wyłącznie na analizie punktów końcowych dotyczących skuteczności. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 13.2.1 i 14.2.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej na Rys. 3. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego — opracowania wtórne (diagram PRISMA).



2.2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Do opracowania włączono ostatecznie dwanaście przeglądów systematycznych. Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT" z 2016 roku [AOTMiT 2016] (patrz Tab. 89). W trzech włączonych do analizy opracowaniach (Schmidt 2020, Ma 2021 oraz Wang 2021) to przeglądy systematyczne badań RCT bez metaanalizy (rodzaj badania IB wg wytycznych AOTMiT), w pozostałych dziewięciu opracowaniach włączonych do analizy przeprowa-

dzono metaanalizę (rodzaj badania IA wg wytycznych AOTMiT). Najbardziej aktualnym przeglądem systematycznym jest Bodapati 2023 z datą odcięcia: 2023 r. Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Skuteczność i bezpieczeństwo								
Bodapati 2023	2010-2023 r. Bazy danych: PubMed, Science Direct, The Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Embase oraz Google Scholar	IA	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał anty-PCSK9 w randomizowanych kontrolowanych badaniach (RCT)	Pacjenci z ustalonymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego	Inhibitory PCSK – ewokolumab i alirokumab	RCT II i III fazy	Skuteczność: zgon z jakiejkolwiek przyczyny Bezpieczeństwo: Poważne zdarzenia niepożądane	Synteza ilościowa
Guedeney 2022	Data odcięcia: 13 marca 2018 r. Bazy danych: PubMed/Medline, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled trials), clinicaltrials.gov	IA	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu i ewolokumabu	Pacjenci z dyslipidemią lub chorobą wieńcową	Alirokumab i ewolokumab	RCT II i III fazy	Skuteczność: były zgon z jakiejkolwiek przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego (MI) i udar. Bezpieczeństwo: przerwanie przyjmowania leku w badaniu, zdarzenia niepożądane neuropoznawcze, podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych i rabdomioliza.	Synteza jakościowa i ilościowa
Mu 2020	Data odcięcia: listopad 2019 r.	IA	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych PCSK9	Pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	Alirokumab, ewolokumab	RCT II i III fazy	Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa obejmowały cholesterol lipoprotein o niskiej gęstości	Synteza jakościowa i ilościowa

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
	Bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Library i ClinicalTrials.gov						(LDL-C) i inne profile lipidowe, zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) i zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania.	
Turgeon 2018	data odcięcia: 7.11.2018 CENTRAL, EMBASE, Medline, clinicaltrials.gov	IA	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii inhibitorami PCSK9	wszystkie badania oceniające inhibitory PCSK9 bez względu na początkową charakterystykę pacjentów	inhibitory PCSK9 (alirokumab, ewolokumab) w porównaniu do placebo, standardowej opieki lub innych terapii obniżających poziom lipidów	RCT II i III fazy	ocena efektów leczenia zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu.	Synteza jakościowa i ilościowa
Zhao 2024	Data odcięcia: październik 2022 r. Bazy danych: PubMed, EMBASE, Cochcrane library oraz Web of Science	IA	Kompilacja dodwodów z ustalonych badań klinicznych w celu oceny zdolności przeciwciał PCSK9 do kontrolowania poziomu lipidów we krwi i zapobiegania MACE	Pacjenci z ostrą chorobą wieńcową	Alirokumab, ewolokumab, ewolokumab w skojarzeniu ze statynami	RCT II i III fazy	Pierwotne punkty końcowe badań obejmowały poziom lipidów we krwi lub wyniki kliniczne. Wyniki kliniczne niedokrwienia zostały scharakteryzowane jako MACEs, które obejmowały śmiertelność z jakiejkolwiek przyczyny, zawał mięśnia sercowego, udar, rewasku-	Synteza jakościowa i ilościowa

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
							laryzację naczynia docelowego lub zakrzepicę stentu.	
Skuteczność								
Burnett 2022	Data odcięcia: luty 2021 roku. Bazy danych: MEDLINE, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz Web of Science	IA	oszacowanie skuteczności inklisiranu, ewolokumabu, alirokumabu, kwasu bempediowego i ezetymibu u pacjentów z hipercholesterolemią i/lub ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym z powodu podwyższonego stężenia cholesterolu LDL przyjmujących statyny w maksymalnej tolerowanej dawce.	Pacjenci z hipercholesterolemią i/lub ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym	inklisiran, ewolokumab, alirokumab, kwasu bempediowy i ezetymib	RCT II i III fazy	Skuteczność: zmiana poziomu LDL-C w 24 tygodniu	Synteza ilościowa
Schmidt 2020	Data odcięcia: grudzień 2019 Bazy danych: CENTRAL, Embase, MEDLINE, Web of Science	IB	Określenie ilościowe wpływu inhibitorów PCSK9 na CVD, śmiertelność z wszystkich przyczyn, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu w porównaniu z placebo lub aktywnym	pacjenci o wysokim ryzyku chorób układu krążenia (historia chorób układu krążenia lub wysoki poziom LDL-C pomimo leczenia)	Alirokumab i ewolokumab	RCT II i III fazy	Złożony punkt końcowy zdarzenia sercowo-naczyniowego zdefiniowany jako pilna rewaskularyzacja wieńcowa, niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego (MI) niezakończony zgonem i zakończony zgonem, udar mózgu niezakończony	Synteza jakościowa

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
			leczeniem w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Określenie ilościowe bezpieczeństwa inhibitorów PCSK9, ze szczególnym uwzględnieniem częstości występowania grypy, nadciśnienia, cukrzycy typu 2 i raka, w porównaniu z placebo lub aktywnym(i) leczeniem w profilaktyce pierwotnej i wtórnej.				zgonem i zakończony zgonem oraz zgon z powodu choroby wieńcowej. Śmiertelność z jakiejkolwiek przyczyny, Zawał mięśnia sercowego.	
Bezpieczeństwo								
Alturki 2019	Data odcięcia: 1 grudnia 2018 r. Bazy danych: MEDLINE, PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov oraz Web of Science	IA	ocena wpływu inhibicji PCSK9 na śmiertelność oraz wyniki sercowo-naczyniowe (CV) poprzez zebranie i analizę danych ze wszystkich dostępnych randomizowanych badań klinicznych (RCT) dotyczących inhibitorów PCSK9.	Pacjenci z hipercholesterolemią lub chorobą wieńcową	Alirokumab, ewolokumab, Bococizumab	RCT II i III fazy	Śmiertelność i wyniki sercowo-naczyniowe	Synteza jakościowa

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Cordero 2020	Data odcięcia: bd Bazy danych: PUBMED, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and Google Scholar	IA	ocena efektów leczenia zawału mięśnia sercowego i udaru.	Wszyscy pacjenci leczeni inhibitorem PCSK9	Alirokumab, ewolokumab, Bococizumab	RCT	Skuteczność leczenia w zakresie: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar i rewaskularyzacja	Synteza jakościowa
Du 2019	Data odcięcia: 11 listopad 2018 r. Bazy danych: MEDLINE, Embase oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials	IA	ocena wpływu inhibitorów proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny 9 (PCSK9) na główne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe	Wszyscy pacjenci leczeni inhibitorem PCSK9	Alirokumab, bococizumab, ewolokumab, RG7652, Inclisiran, LY3015014	RCT	Skuteczność leczenia w zakresie: zmniejszenia ryzyka wystąpienia MACE, zawału serca i udaru	Synteza jakościowa
Ma 2021	Data odcięcia: listopad 2020 r. Bazy danych: PubMed, Embase i Clinicaltrials.gov	IB	Ocena skuteczności przeciwciał monoklonalnych PCSK9 w zakresie wyników klinicznych i obniżania poziomu lipidów	Dorośli pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	Alirokumab, ewolokumab i bococizumab	RCT II i III fazy	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (udar, zawał mięśnia sercowego i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych), poziom LDL-C mierzono na początku badania wraz z procentowymi zmianami od początku badania	Synteza jakościowa

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Wang 2021	Data odcięcia: listopad 2020 r. Bazdy danych: PubMed, Cochrane Library, Web of Science i Embase	IB	Wpływ alirokumabu na zdarzenia sercowo-naczyniowe i śmiertelność z jakiejkolwiek przyczyny:	Dorośli pacjenci otrzymujący alirokumab	Alirokumab	RCT	Bezpieczeństwo w zakresie zdarzeń sercowo naczyniowych i zgon z jakiejkolwiek przyczyny	Synteza jakościowa i ilościowa

* Klasyfikacja doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016]

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; b.d. – brak danych; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

2.2.2.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] dokładnie opisanej w rozdziale 18. Szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania, której podsumowanie zamieszczono poniżej (por. Tab. 9), przedstawiono w rozdziale 20. Niemal wszystkie opracowania wtórne uzyskały krytycznie niską ocenę, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej, wyjątek stanowiło opracowanie wtórne Schmidt 2020, które otrzymało wysoką ocenę.

Tab. 9. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Opracowanie	Ocena
AlTurki 2019	Krytycznie niska
Bodapati 2023	Krytycznie niska
Burnett 2022	Krytycznie niska
Cordero 2020	Krytycznie niska
Du 2019	Krytycznie niska
Guedeney 2022	Krytycznie niska
Ma 2021	Krytycznie niska
Mu 2020	Krytycznie niska
Schmidt 2020	Wysoka
Turgeon 2018	Krytycznie niska
Wang 2021	Krytycznie niska
Zhao 2024	Krytycznie niska

2.2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych

Poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

2.2.2.4.1 AlTurki 2019

Celem badania była ocena wpływu inhibitora PCSK9 na śmiertelność oraz wyniki sercowo-naczyniowe poprzez zebranie danych ze wszystkich dostępnych randomizowanych badań klinicznych (RCT) dotyczących inhibitorów PCSK9. Przeprowadzono kompleksowe wyszukiwanie w bazach danych elektronicznych do 1 grudnia 2018 roku, obejmując wszystkie RCT porównujące inhibicję PCSK9 z placebo lub ezetymibem u pacjentów z hipercholesterolemią lub chorobą wieńcową, którzy otrzymywali maksymalnie tolerowane dawki statyn w ramach prewencji pierwotnej lub wtórnej śmiertelności i zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W przeglądzie uwzględniono 16 badań fazy III dotyczących alirokumabu, 5 dotyczących ewolokumabu oraz 2 bococizumabu. Jedno z włączonych badań dotyczyło stosowania alirokumabu w porównaniu z placebo u pacjentów z hipercholesterolemią lub chorobą wieńcową. Badanie ODYSSEY OUTCOMES obejmowało pacjentów po ostrych zespołach wieńcowych, którzy byli bardziej narażeni na ryzyko zgonu niż osoby z ustabilizowaną chorobą wieńcową.

Dodatkowo, charakteryzowało się ono najdłuższym czasem obserwacji, co mogło umożliwić wykrycie długoterminowych korzyści.

2.2.2.4.2Bodapati 2023

Celem tego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał anty-PCSK9 w randomizowanych badaniach klinicznych (RCT). Przeprowadzono przegląd dostępnej literatury, aby zidentyfikować RCT, które porównywały inhibitory PCSK9 z placebo lub ezetimibem w profilaktyce wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów stosujących statyny. Głównym punktem skuteczności była śmiertelność ogólna, a kluczowym punktem bezpieczeństwa były poważne zdarzenia niepożądane.

Przegląd obejmował 41 badań klinicznych II i III fazy, z czego 23 dotyczyły alirokumabu, w tym badanie ODYSSEY OUTCOMES. Zarówno ewolokumab, jak i alirokumab znacząco zmniejszały ryzyko zawału serca, rewaskularyzacji wieńcowej i udaru niedokrwiennego. Dwa kluczowe badania, FOURIER (ewolokumab) i ODYSSEY OUTCOMES (alirokumab), potwierdziły korzystny wpływ inhibitorów PCSK9 na wyniki sercowo-naczyniowe przy jednoczesnym stosowaniu statyn.

2.2.2.4.3 Burnett 2022

Badania kliniczne opublikowane do lutego 2021 roku, porównujące procentową zmianę poziomu cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) w stosunku do wartości wyjściowej, zostały zidentyfikowane za pomocą przeglądu systematycznego. Bayesowskie metaanalizy sieciowe przeprowadzono u pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i/lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, stosujących maksymalne tolerowane dawki statyn. Analiza bazowa obejmowała 23 badania, w tym ODYSSEY OUTCOMES.

Wyniki analizy bazowej wykazały, że inclisiran, ewolokumab i alirokumab mają wyższą skuteczność niż placebo, kwas bempediowy i ezetymib w zakresie redukcji poziomu cholesterolu LDL.

2.2.2.4.4 Cordero 2020

Autorzy publikacji przeprowadzili metaanalizę, opierając się na dostępnych badaniach dotyczących inhibitorów PCSK9 i oceny częstości zdarzeń, w celu oceny wpływu leczenia na zawał serca i udar. Potwierdzono, że sześć randomizowanych badań klinicznych stanowiło dowód na średnioterminowy wpływ inhibitorów PCSK9 na zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym badanie ODYSSEY OUTCOMES.

Niedawna subanaliza badania ODYSSEY OUTCOMES wykazała, że wystąpienie niezakończonych zgonem zdarzeń sercowo-naczyniowych ma istotny wpływ na rokowanie, podwajając ryzyko śmiertelności w późniejszym czasie. Alirokumab znacząco zmniejszył wskaźniki poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, co sugeruje, że dłuższa obserwacja mogłaby wykazać istotny wpływ na śmiertelność. Analiza długoterminowej śmiertelności powinna być przeprowadzona z bardziej złożoną metodologią, uwzględniającą zdarzenia pośrednie. Ponadto kolejne subanalizy badań ODYSSEY OUTCOMES oraz FOURIER podkreśliły, że inhibitory PCSK9 zmniejszyły całkowitą liczbę poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

2.2.2.4.5 Du 2019

Przegląd systematyczny objął randomizowane badania kontrolowane, które badały inhibitory PCSK9 u pacjentów w ramach pierwotnej i/lub wtórnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych lub z hipercholesterolemią/hiperlipidemią. Wszystkie uwzględnione badania były wieloośrodkowymi badaniami klinicznymi. Przeanalizowano sześć inhibitorów PCSK9, w tym alirokumab (22 badania, w tym ODYSSEY OUTCOMES), bococizumab (10 badań), ewolocumab (19 badań), inclisiran (1 badanie), LY3015014 (1 badanie) oraz RG7652 (1 badanie).

Badanie wykazało, że inhibitory PCSK9 mogą znacząco zmniejszać ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), niezakończonego zgonem zawału serca oraz udaru. Wyniki badania ODYSSEY OUTCOMES mogą wpływać na rezultaty dotyczące śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz śmiertelności ogólnej.

2.2.2.4.6 Guedeney 2022

Przeprowadzono przegląd randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) porównujących leczenie alirokumabem lub ewolokumabem z placebo lub innymi terapiami obniżającymi poziom lipidów do marca 2018 roku. Główne punkty końcowe efektywności obejmowały śmiertelność ogólną, śmiertelność sercowo-naczyniową, zawał serca (MI) i udar. Oszacowano wskaźniki ryzyka (RR) oraz 95% przedziały ufności (CI) przy użyciu modeli efektów losowych. Włączono 39 RCT, które obejmowały 66 478 pacjentów, z czego 35 896 było leczonych inhibitorami proproteazy konwertazy subtilizyny-keksyny typu 9 (PCSK9) (14 639 alirokumabem i 21 257 ewolokumabem), a 30 582 stanowiło grupę kontrolną.

Stosowanie inhibitorów PCSK9 nie było związane ze znaczącymi korzyściami w zakresie śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej. Jednak alirokumab był związany z statystycznie istotnym zmniejszeniem śmiertelności ogólnej o 17% w porównaniu do grupy kontrolnej. Odkrycie to jest głównie wynikiem niedawno opublikowanego badania ODYSSEY-OUTCOMES, w którym stosowanie alirokumabu wiązało się z 15% względnym zmniejszeniem śmiertelności ogólnej w porównaniu do placebo (P=0,026) przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 2,8 roku.

2.2.2.4.7Ma 2021

Przeprowadzono przegląd randomizowanych badań kontrolowanych (RCT), które porównywały przeciwciała monoklonalne PCSK9 z ezetimibem lub placebo u pacjentów o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym. Zidentyfikowano 28 badań, w tym badanie ODYSSEY OUTCOMES.

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES pacjenci po ostrym zespole wieńcowym, leczeni wysokointensywną lub maksymalnie tolerowaną statyną, z poziomem LDL-C ≥1.8 mmol/L, nie-HDL-C ≥2.6 mmol/L lub apolipoproteiną B ≥80 mg/dL, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej alirokumab lub placebo. Stosowanie alirokumabu skutkowało 15% względnym zmniejszeniem ryzyka złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn wieńcowych, niezakończony zgonem zawał serca, udar niedokrwienny lub niestabilną dławicę pier-

siową wymagającą hospitalizacji (HR 0.85, 95% CI 0.78-0.93) po medianie obserwacji wynoszącej 2,8 roku. Alirokumab nie zmniejszył jednak ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0.88, 95% CI 0.74-1.05).

2.2.2.4.8 Mu 2020

Przeprowadzono przegląd randomizowanych badań kontrolowanych (RCT), które porównywały przeciwciała monoklonalne PCSK9 z placebo lub innymi lekami u pacjentów o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa obejmowały poziomy cholesterolu LDL oraz inne profile lipidowe, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE), interesujące zdarzenia niepożądane oraz kliniczne punkty końcowe. W przeglądzie uwzględniono 32 badania RCT, z czego 25 zostało włączonych do metaanalizy, w tym badanie ODYSSEY OUTCOMES.

Podsumowanie wyników wykazało, że pacjenci o wysokim ryzyku chorób sercowo-naczyniowych, którzy otrzymywali przeciwciała monoklonalne PCSK9 jako leczenie dodatkowe, odnieśli korzyści w postaci znacznej poprawy profili lipidowych oraz zmniejszenia ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACEs).

2.2.2.4.9 Schmidt 2020

Publikacja dotyczyła skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PCSK9 w prewencji chorób sercowo-naczyniowych (CV). Autorzy przeglądu zidentyfikowali 23 badania oceniające wpływ alirokumabu i ewolokumabu u osób o wysokim ryzyku CVD. Badania były prowadzone w klinikach ambulatoryjnych, a przeszukiwanie literatury zakończono w grudniu 2019 roku. Jest to aktualizacja przeglądu opublikowanego po raz pierwszy w 2017 roku.

Zarówno alirokumab, jak i ewolokumab zmniejszały ryzyko chorób CV, gdy były stosowane razem z innymi lekami obniżającymi poziom LDL-C (np. statynami lub ezetimibem). Alirokumab dodatkowo zmniejszał ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny, podczas gdy dla ewolokumabu brakowało wystarczających dowodów. Dane porównujące inhibitory PCSK9 z innymi lekami obniżającymi LDL-C były ograniczone i często niskiej jakości. Różnice w ryzyku między pacjentami leczonymi inhibitorami PCSK9 a tymi, którzy ich nie otrzymywali, sugerują, że bezwzględna korzyść z leczenia może być niewielka (np. zmiana ryzyka mniejsza niż 1%).

Stwierdzono wysokiej jakości dowody na korzyści z dodania inhibitorów PCSK9 do istniejących terapii obniżających LDL-C, ale niskiej lub bardzo niskiej jakości dowody, gdy inhibitory PCSK9 zastępowały inne leki obniżające poziom LDL-C.

2.2.2.4.10 Turgeon 2018

Autorzy publikacji przeprowadzili metaanalizę dostępnych badań dotyczących inhibitorów PCSK9 oraz oceny częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, z zamiarem oceny wpływu leczenia na ryzyko zawału serca i udaru mózgu. Do przeglądu włączono 6 badań klinicznych, w tym 3 dotyczące ewolokumabu, 2 alirokumabu i 1 bococizumabu.

Niedawna subanaliza badania ODYSSEY Outcomes wykazała, że wystąpienie niezakończonych zgonem zdarzeń sercowo-naczyniowych ma istotny wpływ na dalsze rokowania, podwajając ryzyko śmiertelności. Alirokumab znacząco zmniejszył częstość poważnych zdarzeń sercowo-

naczyniowych, co sugeruje, że przy dłuższym okresie obserwacji można by zaobserwować wpływ na śmiertelność. Subanalizy badań ODYSSEY Outcomes i FOURIER również wykazały, że inhibitory PCSK9 zmniejszają całkowitą częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych. Długoterminowy wpływ inhibitorów PCSK9 na śmiertelność nie został jeszcze w pełni oceniony, ale prawdopodobnie przyniesie korzyści. Metaanaliza dostarcza istotnych klinicznie informacji na temat prewencji zawału serca i udaru mózgu za pomocą inhibitorów PCSK9.

2.2.2.4.11 Wang 2021

W metaanalizie Wang 2021 uwzględniono 13 randomizowanych badań kontrolowanych obejmujących 24 815 uczestników.

Stosowanie alirokumabu znacząco obniżyło częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych (RR 0,89, 95% CI 0,83-0,95) w porównaniu z grupą kontrolną. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w śmiertelności sercowo-naczyniowej między grupami (RR 0,87, 95% CI 0,74-1,04). Leczenie alirokumabem wiązało się jednak z istotnym zmniejszeniem ogólnej śmiertelności w porównaniu z placebo (RR 0,80, 95% CI 0,66-0,96). Częstość występowania poważnych działań niepożądanych była podobna w obu grupach (RR 0,94, 95% CI 0,90-0,99). Alirokumab skutecznie zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i ogólną śmiertelność, a działania niepożądane były łagodne i dobrze tolerowane.

2.2.2.4.12 Zhao 2024

W publikacji Zhao 2024 przeprowadzono kompilację dowodów z ustalonych badań klinicznych, aby ocenić zdolność przeciwciał monoklonalnych PCSK9 do kontrolowania poziomu lipidów we krwi oraz zapobiegania poważnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym (MACE) u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS). Do systematycznego przeglądu i metaanalizy włączono 11 artykułów reprezentujących 5 badań klinicznych, w tym publikację Schwartza z 2018 roku dotyczącą badania ODYSSEY OUTCOMES.

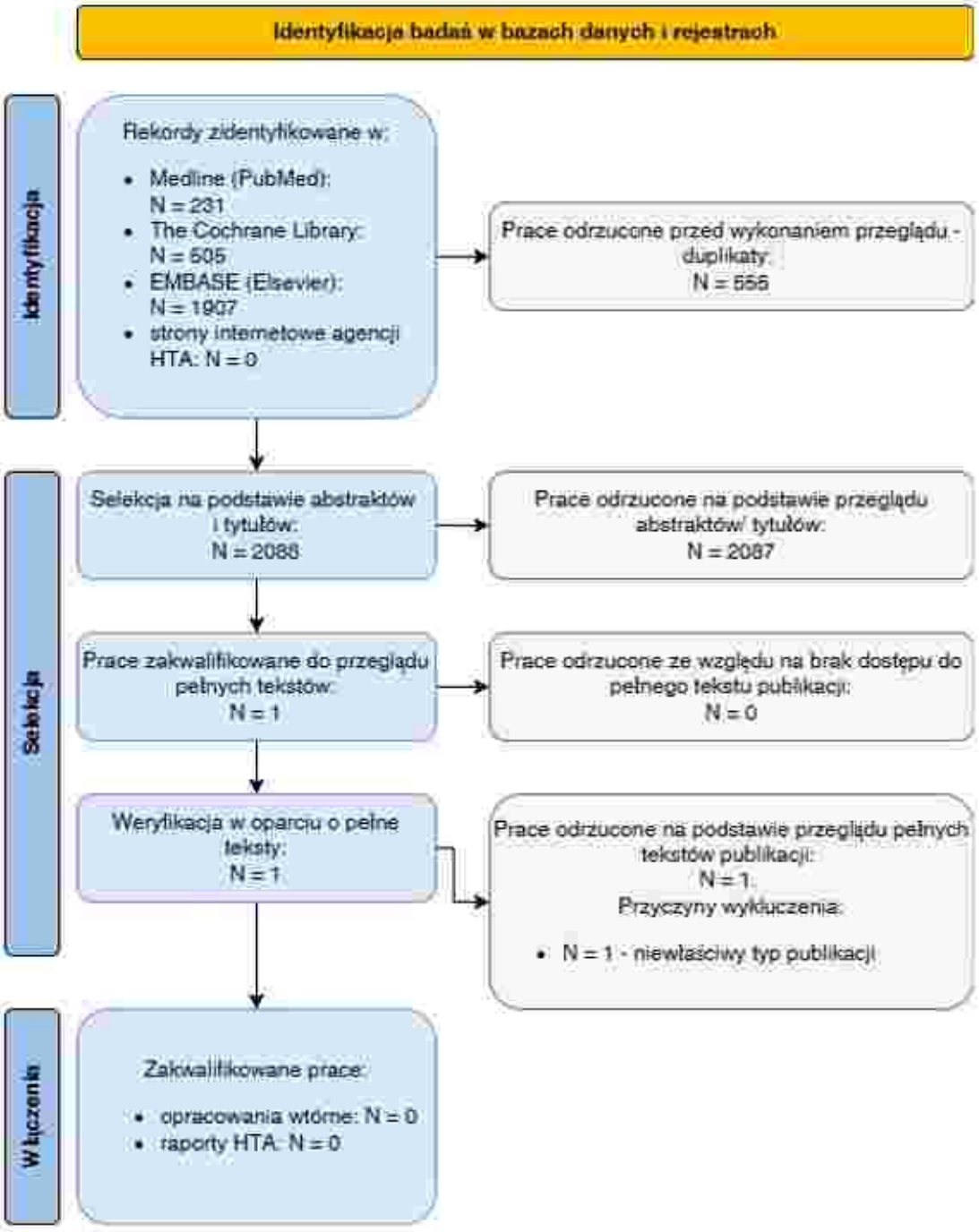
Ta systematyczna analiza ujawniła znaczące korzyści wynikające z personalizowanego leczenia obniżającego poziom lipidów przy użyciu przeciwciał monoklonalnych PCSK9, w tym alirokumabu, szczególnie w obniżeniu ryzyka nawrotu chorób sercowo-naczyniowych oraz MACE u pacjentów z ACS w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem.

2.2.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla alirokumabu oceniono wstępnie 2 643 abstrakty. Po wykluczeniu 555 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano jedną pracę, której pełny tekst poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 2.1.3.3 i 2.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, odnaleziona praca została wykluczona z analizy. W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono dodatkowo raportów HTA dotyczących alirokumabu w populacji pacjentów pediatrycznych z HeFH.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych nie włączono ostatecznie żadnego przeglądu systematycznego praz raportu HTA.. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji wykluczonych przedstawiono w rozdziale 14.3.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 4).

Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – opracowania wtórne (diagram PRISMA).



3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji

3.1 Metodyka

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 12.1. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 9 września 2024 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestrów badań klinicznych:

- *clinicaltrials.gov*,
- *clinicaltrialsregister.eu*

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 09.10.2024 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa alirokumabu skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA)* / EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) /MedWatch,
- DrugLib,
- WHO Uppsala Monitoring Centre.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 08.10.2024 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 16.

3.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [redacted]). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 9 września 2024 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (patrz Rys. 1).

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

3.1.3.1Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- Populacja – dorośli chorzy ze zdiagnozowaną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:
    - prawdopodobna lub pewna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. >= 6 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network,
    - LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowanej diety;
- Interwencja – alirokumab (Praluent®) stosowany w monoterapii lub skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi;
- Komparatory – placebo (reprezentujące opiekę standardową) lub brak komparatora;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
    - w zakresie skuteczności:
        - zmiana stężenia LDL-C,
        - odsetek pacjentów osiągających cel terapeutyczny w zakresie zmiany stężenia LDL-C,
        - zmiana stężenia parametrów lipidowych takich jak: Apo B, nie-HDL-C, cholesterol całkowity, Lp(a), HDL-C, trójglicerydy, Apo A1;
    - bezpieczeństwa:
        - dowolne zdarzenia niepożądane,

        - poważne zdarzenia niepożądane,
        - zgon z powodu zdarzeń niepożądanych,
        - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
        - zdarzenia niepożądane o szczególnej istotności klinicznej;
- metodyka badania:
    - analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
    - analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne,
    - analiza bezpieczeństwa – kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne,
- nie ograniczano horyzontu czasowego obserwacji,
- badania opublikowanie w formie pełnotekstowej,
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.3.2 Populacja dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- Populacja – dorośli chorzy z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego:
    - LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowanej diety i:
        - intensywnego leczenia statynami przez co najmniej 6 tygodni w maksymalnych tolerowanych dawkach

          lub
        - pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn;
    - z przebytym ostrym zespołem wieńcowym, który wystąpił do 60 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym;
- Interwencja – alirokumab (Praluent®) stosowany w monoterapii lub skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi;
- Komparatory – placebo (reprezentujące opiekę standardową) lub brak komparatora;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:

- w zakresie skuteczności:
  - zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca,
  - zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem,
  - udar niedokrwienny (zakończony lub niezakończony zgonem),
  - niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji,
  - przypadki choroby wieńcowej (zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji lub zabieg rewaskularyzacji wieńcowej spowodowany niedokrwieniem),
  - poważna choroba wieńcowa (zgon z powodu choroby wieńcowej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem),
  - wszelkie zdarzenia sercowo-naczyniowej (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwienny bez zawału, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji lub zabieg rewaskularyzacji wieńcowej z powodu niedokrwienia),
  - zgon z jakiejkolwiek przyczyny, z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego,
  -
- bezpieczeństwa:
  - bezpieczeństwo terapii.

- metodyka badania:
  - analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
  - analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne,
  - analiza bezpieczeństwa – kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne,
- nie ograniczano horyzontu czasowego obserwacji,
- badania opublikowanie w formie pełnotekstowej,
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.3.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- Populacja – pediatryczni pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:
  - wiek 8-18 lat,
  - potwierdzona diagnoza na podstawie wyniku skali Dutch Lipid Clinic Network,
  - LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:
    - zoptymalizowanego leczenia statynami,

      lub
    - pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn;
- Interwencja – alirokumab (Praluent®) stosowany w monoterapii lub skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi;
- Komparatory – placebo (reprezentujące opiekę standardową) lub brak komparatora;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
  - w zakresie skuteczności:
    - zmiana stężenia LDL-C,
    - zmiana stężenia parametrów lipidowych takich jak: Apo B, nie-HDL-C, cholesterol całkowity, Lp(a), HDL-C, trójglicerydy, Apo A1;
  - bezpieczeństwa:
    - dowolne zdarzenia niepożądane,
    - poważne zdarzenia niepożądane,
    - zgon z powodu zdarzeń niepożądanych,
    - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
    - zdarzenia niepożądane o szczególnej istotności klinicznej;
- metodyka badania:
  - analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
  - analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne,
  - analiza bezpieczeństwa – kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne,

- nie ograniczano horyzontu czasowego obserwacji,
- badania opublikowanie w formie pełnotekstowej,
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badania:
    - badania, w których rasa biała stanowi mniej niż 70% populacji,
    - artykuły przeglądowe i poglądowe,
    - listy do redakcji,
    - analizy post-hoc,
    - opinie ekspertów,
    - opisy przypadków, serie przypadków – jedynie w analizie bezpieczeństwa,
    - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
    - opracowania wtórne,
    - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdziale 17.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,

- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy ([redacted]). W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT" z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 89.

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania ([redacted]) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania ([redacted]) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych

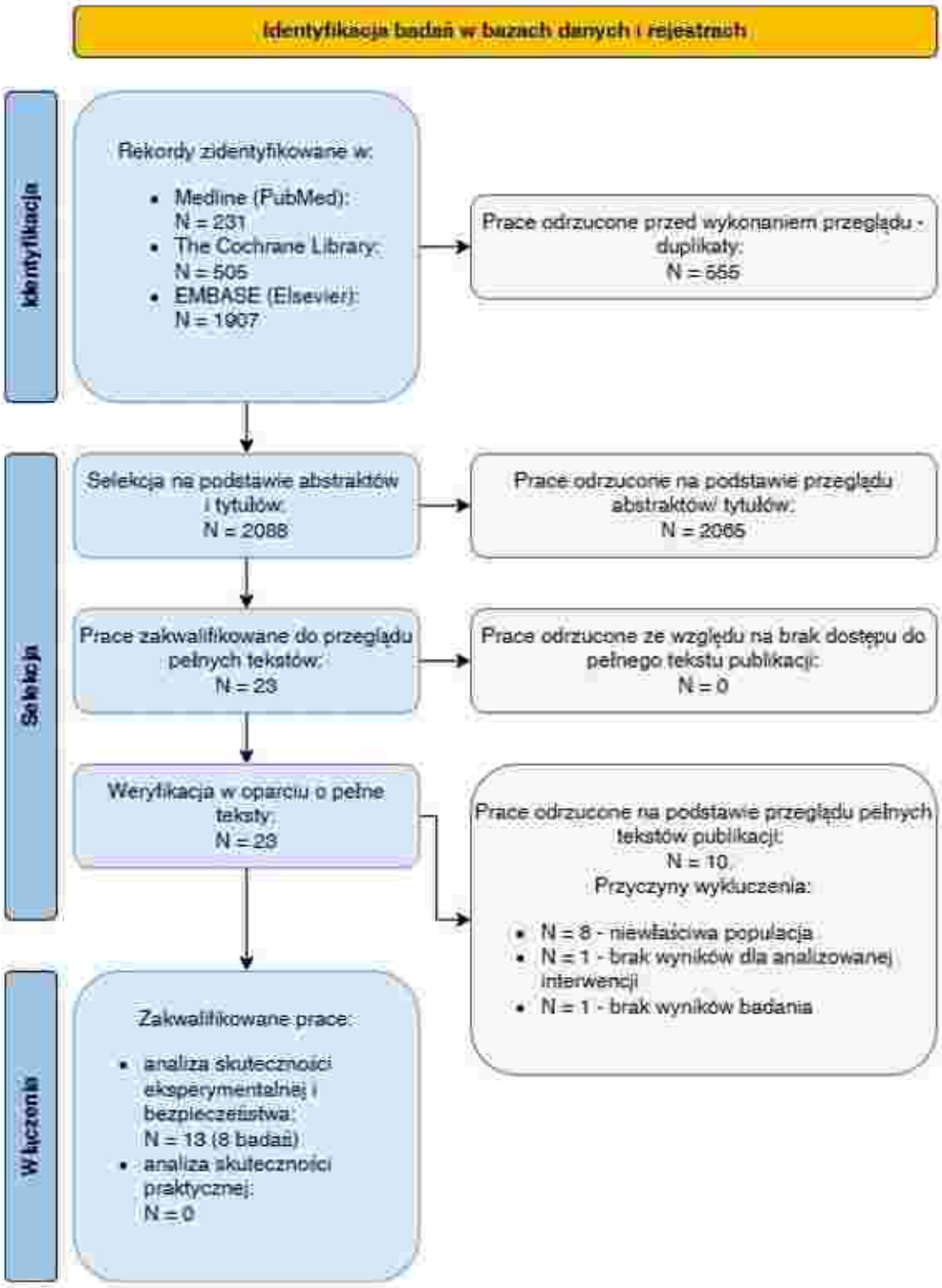
3.2.1 Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

3.2.1.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych alirokumabu oceniono wstępnie 2 643 abstrakty. Po wykluczeniu 555 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 23 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 3.1.3.1 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 10 zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie osiem badań (w 13 publikacjach). Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 13.1.2 i 14.1.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań pierwotnych przedstawiono poniżej na Rys. 5. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań pierwotnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 5. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego w populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczna hipercholesterolemią rodzinną — badania pierwotne (diagram PRISMA).



3.2.1.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz http://clinicaltrials.gov (por. Tab. 10) oraz http://clinicaltrialregister.eu (por. Tab. 11). Odnaleziono osiem badań, które zostały włączone do niniejszego przeglądu oraz osiem badań, które wykluczono — pięć spośród nich ze względu na niewłaściwą populację, jedno ze względu na niewłaściwą interwencję, jedno miało niewłaściwy komparator, a jedno z badań zostało zlikwidowane.

Tab. 10. Przegląd badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczna hipercholesterolemią rodzinną dostępnych na *clinicaltrials.gov* — data ostatniego przeszukania: 08.10.2024 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	NCT01576484	Open-Label Extension of Study R727-CL-1003 (NCT01266876) to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Alirocumab (REGN727) in Participants With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH)	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	-
2.	NCT01507831	Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia (ODYSSEY Long Term)	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY Long Term
3.	NCT01617655	Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (ODYSSEY HIGH FH)	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY HIGH FH
4.	NCT01623115	Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy (ODYSSEY FH I)	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY FH I
5.	NCT01954394	Open Label Study of Long Term Safety Evaluation of Alirocumab (ODYSSEY OLE)	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY OLE
6.	NCT02476006	Safety, Tolerability, and Effect of Alirocumab in High Cardiovascular	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY APPRISE

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
		Risk Patients With Severe Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Conventional Lipid-modifying Therapies (ODYSSEY APPRISE)			
7.	NCT01709500	Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With heFH (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) Who Are Not Adequately Controlled With Their LMT (Lipid-Modifying Therapy) (ODYSSEY FH II)	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY FH II
8.	NCT01266876	Study of the Safety and Efficacy of REGN727/SAR236553 in Patients With HeFH Hypercholesterolemia	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	-
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	NCT03694197	Long Term Safety Study of PRALUENT	Wyniki dostępne	Badanie zlikwidowane	-
2.	NCT02326220	Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) Undergoing Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis Therapy (ODYSSEY ESCAPE)	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY ESCAPE
3.	NCT01448304	Study of the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alirocumab SAR236553 (REGN727)	Brak wyników	Badanie zakończone	-
4.	NCT02584504	Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Non-statin Lipid Modifying Therapy or the Lowest Strength of Statin (ODYSSEY-NIPPON)	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY-NIPPON

Tab. 11. Przegląd badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczna hipercholesterolemią rodzinną dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 09.10.2024 r.

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	2013-002572-40	Open-Label Extension Study of EFC12492, R727-CL-1112, EFC12732 and LTS11717 Studies to Assess the Long-Term Safety and	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY OLE

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
		Efficacy of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia			
2.	2015-000620-28	A Multi-Country, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Study to Document the Safety, Tolerability and Effect of Alirocumab on Atherogenic Lipoproteins in High Cardio-Vascular Risk Patients With Severe Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Conventional Lipid-Modifying Therapies	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY APPRISE
3.	2012-001222-95	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid-Modifying Therapy	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY FH II
4.	2011-002806-59	Long-term Safety and Tolerability of REGN727/SAR236553 in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY LONG TERM
5.	2011-005109-56	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY FH I
6.	2012-001096-37	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C higher or equal to 160 mg/dL with Their Lipid-Modifying Therapy	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY HIGH FH
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
1.	2014-001917-20	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Undergoing Lipid Apheresis Therapy	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY ESCAPE
2.	2013-002659-14	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Evaluating the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Primary Hypercholesterolemia Not Treated With a Statin	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY CHOICE II
3.	2013-002343-29	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Every Four Weeks Treatment Regimen of Alirocumab in Patients with Primary Hypercholesterolemia	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY CHOICE I
4.	2018-002810-11 / 2016-003189-16	Long Term Safety Study of PRALUENT in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or with Non-Familial Hypercholesterolemia at High and Very High Cardiovascular Risk and Previously Enrolled in the Neurocognitive Function Trial/ A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Praluent on Neurocognitive Function in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or with Non-Familial Hypercholesterolemia at High and Very High Cardiovascular Risk	Wyniki dostępne	Badanie przedwcześnie zakończone	-
5.	2012-001221-27	A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients with Primary Hypercholesterolemia Who are Intolerant to Statins	Wyniki dostępne	Badanie zakończone w trzech krajach (Włochy, Wielka Brytania, Austria); badanie w toku w Norwegii	ODYSSEY ALTERNATIVE

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
6.	2011-001424-38	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 over 24 weeks in Patients with Hypercholesterolemia	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY MONO

3.2.1.3 Charakterystyka włączonych badań

Do opracowania włączono ostatecznie cztery badania (sześć publikacji), które zostało uwzględnione zarówno w analizie skuteczności eksperymentalnej, jaki i w analizie bezpieczeństwa. Ponadto w analizie bezpieczeństwa uwzględniono trzy jednoramienne badania ODYSSEY OLE, ODYSSEY APPRISE i NCT01576484 (opisane w sześciu publikacjach) oraz jedno baranie RCT 2 fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania różnych dawek alirokumabu.

Wśród włączonych badań, badania ODYSSEY FH I oraz ODYSSEY Long-Term obejmowały pacjentów z LDL-C ≥70 mg/dl (1,8 mmol/l), pozostałe badania obejmowały pacjentów z wyższym wyjściowym poziomem LDL-C, zgodnie z kryteriami kwalifikacji pacjentów niniejszych badań pierwotnych. Celem niniejszej analizy jest rozszerzenie kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia alirokumabem w ramach istniejącego programu lekowego B.101. W związku w tym w niniejszej analizie skupiono się na przedstawieniu dowodów obejmujących inkrement wnioskowanych kryteriów kwalifikacji oraz nowych dowodów w populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Tym samym w niniejszej analizie przedstawiono wyniki skuteczności wyłącznie z badań uwzględniających pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C ≥70 mg/dl (1,8 mmol/l). Skuteczność alirokumabu na podstawie pozostałych zakwalifikowanych badań RCT została pokazana i udowodniona w analizie klinicznej z 2017 r. [AKL Alirokumab 2017].

W niniejszej analizie przedstawiono również wyniki w zakresie bezpieczeństwa pochodzące z odnalezionych badań jednoramiennych oraz badania RCT 2 fazy. Celem badania ODYSSEY OLE była długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania alirokumabu dodanego do terapii hipolipemizującej u pacjentów z HeFH. Badanie to stanowi fazę przedłużoną badań ODYSSEY: FH I, FH II, HIGH FH i Long Term, i prowadzone było w schemacie otwartej próby. Niniejsze badanie zostało włączone i szczegółowo opisane w analizie klinicznej będącej częścią wniosku refundacyjnego dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną z roku 2017 [AKL Alirokumab 2017]. W związku z powyższym w niniejszej analizie przedstawiono jedynie syntetycznie najważniejsze wyniki z badania ODYSSEY OLE w zakresie bezpieczeństwa. Pozostałe trzy badania zakwalifikowane w niniejszym przeglądzie bezpieczeństwa zostały szczegółowo opisane w niniejszej analizie ze względu na fakt, że analiza kliniczna z 2017 r. nie uwzględniała tych badań.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do niniejszego przeglądu (patrz Tab. 12). Pełną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdziale 21.

Tab. 12. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy w populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (*superiority, non-inferiority, equivalence*)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
ODYSSEY FH I	IIA	*superiority*	91 ośrodków	USA, Austria, Kanada, Czechy, Dania, Francja, Izrael, Niderlandy, Norwegia, Federacja Rosyjska, Republika Południowej Afryki, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania	alirokumab + LMT (statyny (rozuwastatyna, simwastatyna lub atorwastatyna) w stałej dawce z innymi LMT lub bez nich)	placebo + LMT (statyny (rozuwastatyna, simwastatyna lub atorwastatyna) w stałej dawce z innymi LMT lub bez nich)	pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli za pomocą terapii modyfikującej stężenie lipidów	Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals
ODYSSEY Long-Term	IIA	*superiority*	320 ośrodków	USA, Argentyna, Belgia, Bułgaria, Kanada, Chile, Kolumbia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Węgry, Izrael, Włochy, Meksyk, Niderlandy, Norwegia, Polska, Portugalia, Rumunia, Federacja Rosyjska, Republika Południowej	alirokumab + LMT (statyny (rozuwastatyna, simwastatyna lub atorwastatyna) w stałej dawce z innymi LMT lub bez nich)	placebo + LMT (statyny (rozuwastatyna, simwastatyna lub atorwastatyna) w stałej dawce z innymi LMT lub bez nich)	pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i hipercholesterolemią	Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (*superiority, non-inferiority, equivalence*)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
				Afryki Hiszpania, Szwecja, Ukraina, Wielka Brytania				
ODYSSEY FH II	IIA	*superiority*	26 ośrodków	Czechy, Niderlandy, Norwegia, Wielka Brytania	alirokumab + (atorwastatyna, simwastatyna lub rozuwastatyna)	placebo	pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli za pomocą LMT	Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi
ODDYSEY HIGH FH	IIA	*superiority*	35 ośrodków	USA, Kanada, Niderlandy, Federacja Rosyjska, Republika Południowej Afryki	alirokumab + LMT (statyny (rozuwastatyna, simwastatyna lub atorwastatyna) w stałej dawce z innymi LMT lub bez nich)	placebo + LMT (statyny (rozuwastatyna, simwastatyna lub atorwastatyna) w stałej dawce z innymi LMT lub bez nich)	pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną	Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals
ODYSSEY OLE	IID	n.d.	177 ośrodków	USA, Argentyna, Austria, Belgia, Bulgaria,	alirokumab + LMT (statyny	n.d.	pacjenci z heterozygotyczną	Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (*superiority, non-inferiority, equivalence*)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
				Kanada, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Węgry, Izrael, Włochy, Meksyk, Niderlandy, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Federacja Rosyjska, Republika Południowej Afryki, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania	(rozuwastatyna, simwastatyna lub atorwastatyna) w stałej dawce z innymi LMT lub bez nich)		hipercholesterolemią rodzinną, którzy ukończyli badanie ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY HIGH FH i ODYSSEY Long Term	
ODYSSEY APPRISE	IID	n.d.	153 ośrodki	Austria, Belgia, Kanada, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Polska, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Hiszpania, Szwajcaria	alirokumab wraz z MTD ± LLT (atorwastatyna, ezetymib, rozuwastatyna, simwastatyna)	n.d.	pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i ciężką hipercholesterolemią, u których nie można uzyskać odpowiedniej kontroli za pomocą konwencjonalnych terapii modyfikujących stężenie lipidów	Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (*superiority, non-inferiority, equivalence*)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
NCT01576484	IID	n.d.	14 ośrodków	USA, Kanada	alirokumab	n.d.	dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną	Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi
NCT01266876	IIA	*superiority*	22 ośrodki	USA, Kanada	alirokumab w różnych dawkach (150 mg Q4W, 200 mg Q4W, 300 mg Q4W, 150 mg Q2W)	placebo	dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną	Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi

* Klasyfikacja doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016].

LLT – terapia obniżająca poziom lipidów (ang. *lipid-lowering therapie*); LMT – terapia modyfikująca lipidy (ang. *lipid modifying therapy*); MTD – maksymalna tolerowana dawka statyn (ang. *maximally tolerated dose of statin*); n.d. – nie dotyczy; Q2W – co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W – co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*); USA – Stany Zjednoczone (ang. *United States of America*).

3.2.1.4 Ocena jakości informacji

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 3.2.1.5.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa w niniejszym przeglądzie systematycznym włączono cztery badania RCT: ODYSSEY FH I, ODYSSEY Long-Term, ODYSSEY FH II oraz ODDYSEY HIGH FH. Każde z badań porównywało stosowanie alirokumabu w połączeniu z LMT (statyny (rozuwastatyna, simwastatyna lub atorwastatyna) w stałej dawce z innymi LMT lub bez nich) z placebo w połączeniu z LMT. Ocenione, że wszystkie włączone badania RCT charakteryzują się niskim ryzykiem błędu systematycznego. W badaniu ODYSSEY FH I oceniano skuteczność i bezpieczeństwo w pełni ludzkiego monoklonalnego przeciwciała PCSK9, alirokumabu, przez okres 78 tygodni u pacjentów z HeFH. Analizę pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono w populacji ITT obejmującej wszystkich pacjentów zrandomizowanych z pomiarem LDL-C dostępnym na początku badania i co najmniej jednym z punktów czasowych po randomizacji pomiędzy 4. a 24. tygodniem, niezależnie od przestrzegania leczenia. Pozostałe punkty końcowe odnoszące się do skuteczności analizowano także w zmodyfikowanej populacji ITT (ang. *modified intention-to-treat*, mITT), która obejmowała wszystkich uczestników poddanych randomizacji i poddanych leczeniu, z jedną wartością wyjściową i co najmniej jedną wartością LDL-C obliczoną po rozpoczęciu leczenia. Natomiast ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa, która obejmowała wszystkich uczestników poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę lub część dawki leku badanego (leczeni). Badanie ODYSSEY Long-Term zostało zaprojektowane w celu uzyskania długoterminowych danych na temat bezpieczeństwa i redukcji poziomu cholesterolu LDL. W badaniu tym analizę punktów końcowych odnoszących się do skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT), która obejmowała wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy mieli zarówno wyjściową obliczoną wartość cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości, jak i co najmniej jedną obliczoną wartość cholesterolu LDL w trakcie jednego z okien analizy do 24. tygodnia. Trzech pacjentów z grupy alirokumabu, którzy przeszli randomizację, ale nie otrzymali leczenia, włączono do populacji z zamiarem leczenia. Natomiast dane dotyczące bezpieczeństwa analizowano opisowo w populacja bezpieczeństwa, obejmującej wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę lub część dawki badanego leku. Oba opisane badania zaprojektowano w celu testowania hipotezy o większej skuteczności (tj. jako badania typu *superiority*) alirokumabu w porównaniu z placebo.

Do przeglądu włączono także trzy badania jednoramienne: ODYSSEY OLE, ODYSSEY APPRISE i NCT01576484 oraz jedno badanie RCT 2 fazy (NCT01266876). Każde z badań jednoramiennych otrzymało 7 punktów według skali NICE. W badaniu ODYSSEY OLE i ODYSSEY APPRISE analiza bezpieczeństwa obejmowała pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę lub częściową dawkę badanego leku (tzw. populacja bezpieczeństwa). Dane dotyczące bezpieczeństwa w badaniu NCT01576484 były raportowane do 156. tygodnia, gdyż do tego czasu dostępne były dane dla wszystkich pacjentów kontynuujących leczenie.

3.2.1.5 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (patrz rozdział 17). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane we wszystkich włączonych badaniach RCT oceniono na niskie (por. Tab. 13).

Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Badanie	ODYSSEY FH I	ODYSSEY Long-Term	ODYSSEY FH II	ODDYSEY HIGH FH	NCT01266876
Randomizacja	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	nieznane
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	**niskie**	**niskie**	**niskie**	**niskie**	**niskie**

Jakość wszystkich badań jednoramiennych oceniono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w skali NICE (patrz rozdział 18) na 7 punktów (por. Tab. 14).

Tab. 14. Ocena jakości badań jednoramiennych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wg NICE.

Pytanie	ODYSSEY OLE	ODYSSEY APPRISE	NCT01576484
Czy badanie zostało przeprowadzone w więcej niż jednym centrum?	tak	tak	tak
Czy precyzyjnie opisano cel badania?	tak	tak	tak
Czy precyzyjnie zdefiniowano kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku)?	tak	tak	tak
Czy precyzyjnie zdefiniowano raportowane punkty końcowe?	tak	tak	tak
Czy dane zbierano prospektywnie?	tak	tak	tak
Czy wyraźnie opisano, że pacjenci byli rekrutowani do badania kolejno?	nie	nie	nie
Czy dokładnie opisano główne wyniki badania?	tak	tak	tak

Czy sklasyfikowano poszczególne punkty końcowe (np. jako stopień zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki testu, charakterystyka pacjentów)?	tak	tak	tak
ŁĄCZNIE (maks. 8 pkt)	**7 pkt**	**7 pkt**	**7 pkt**

3.2.2 Populacja dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

3.2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych alirokumabu oceniono wstępnie 2 643 abstrakty. Po wykluczeniu 555 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 49 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (3.1.3.2 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 12 zostało wykluczonych z analizy.

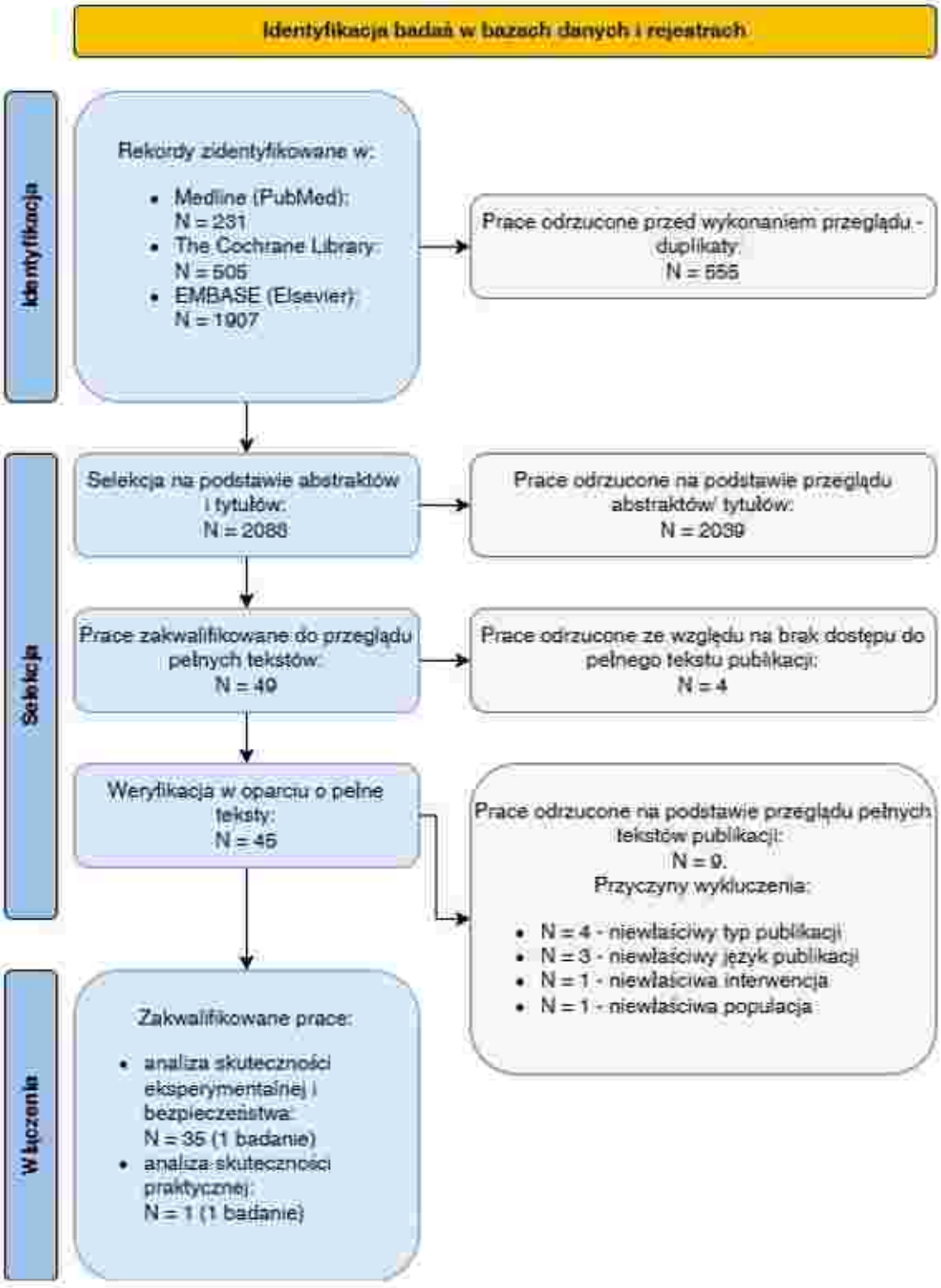
Do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie 1 badanie - ODYSSEY OUTCOMES (w 37 publikacjach) oraz jedną publikację dotyczącą skuteczności praktycznej (Elis 2023). Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 13.2.2 i 14.2.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań pierwotnych przedstawiono poniżej na Rys. 6. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań pierwotnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań spełniających dokładne kryteria dotyczące rozszerzenia programu lekowego dla dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Analizowane zmiany obejmowały:

- Zmianę kryterium z „przebyty zawał w ciągu dwóch lat od kwalifikacji programu" na „przebyty ostry zespół wieńcowy w ciągu pięciu lat od kwalifikacji do programu",
- Zastąpienie kryterium „dodatkowego zawału w wywiadzie" na „dodatkowy ostry zespół wieńcowy w wywiadzie",
- Usunięcie kryterium wskaźnika ABI<0,85 dla chromania przestankowego,
- Skrócenie wymaganego czasu leczenia statynami w połączeniu z ezetymibem z trzech miesięcy do szczęściu tygodni.

Pomimo szeroko zakrojonego przeglądu literatury, nie udało się zidentyfikować badań, które w pełni odpowiadałyby tym specyficznym kryterium rozszerzonym dla programu.

Rys. 6. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego — badania pierwotne (diagram PRISMA).



3.2.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz http://clinicaltrials.gov (por. Tab. 15) oraz http://clinicaltrialregister.eu (por. Tab. 16). Odnaleziono jedno badanie, które zostało włączone do niniejszego przeglądu oraz trzy badania, które wykluczono ze względu na niewłaściwą populację oraz brak wyników badania i jego nieznany status.

Tab. 15. Przegląd badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego dostępnych na *clinicaltrials.gov* — data ostatniego przeszukania: 08.10.2024 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	NCT01663402	ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY Outcomes
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	NCT01959971	Effect of Alirocumab on Lipid Metabolism in Adults With Elevated LDL-Cholesterol	Brak wyników	Badanie zakończone	-
2.	NCT05081336	Low-density Lipoprotein Cholesterol Reduction With State-of-the-art Therapy in Secondary Prevention and Major Cardiovascular Adverse Events: Republic of Srpska Registry (RS-ACS)	Brak wyników	Status nieznany	-
3.	NCT01448304	Study of the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alirocumab SAR236553 (REGN727)	Brak wyników	Badanie zakończone	-

Tab. 16. Przegląd badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* — data ostatniego przeszukania: 09.10.2024 r.

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	2011-005698-21	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY Outcomes

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
		Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome			

3.2.2.3 Charakterystyka włączonych badań

Do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia alirokumabem w porównaniu z placebo w populacji pacjentów po zespole wieńcowym (zawale serca lub niestabilnej dławicy piersiowej) i z hipercholesterolemią pomimo intensywnej terapii statynami (badanie ODYSSEY OUTCOMES opisane w 35 publikacjach). Wśród włączonych badań zakwalifikowano również publikację Elis 2023 opisującą skuteczność praktyczną alirokumabu.

Badanie ODYSSEY OUTCOMES było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym. W badaniu uczestniczyło 18 924 pacjentów, którzy przeszli ostry zespół wieńcowy w okresie od 1 do 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Kryterium włączenia była także podwyższona wartość cholesterolu LDL wynosząca co najmniej 70 mg/dl (1,8mmol/l), cholesterolu nie-HDL wynosząca co najmniej 100 mg/dl (2,6 mmol/l) lub alipoproteiny B wynosząca co najmniej 80 mg/dl przy jednoczesnym stosowaniu terapii statynami w wysokiej dawce lub maksymalnej dawce tolerowanej przez pacjenta.

Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej alirokumab w dawce 75 mg podskórnie co dwa tygodnie (9462 pacjentów) lub placebo (9462 pacjentów). Dawkowanie alirokumabu było modyfikowane w sposób zaślepiony, z celem uzyskania poziomu cholesterolu LDL w przedziale od 25 do 50 mg/dl (0,6-1,3 mmol/l). Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do niniejszego przeglądu (Tab. 17). Pełną charakterystykę przedstawiono w rozdziale 22.

Tab. 17 Charakterystyka badania ODYSSEY OUTCOMES włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych.

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

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

3.2.2.4 Ocena jakości informacji

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 3.2.2.5.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa w niniejszym przeglądzie włączono jedno badanie RCT: ODYSSEY OUTCOMES. Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kontrolowane placebo z udziałem 18 924 pacjentów, którzy przeszli ostry zespół wieńcowy od 1 do 12 miesięcy wcześniej, mieli poziom cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) wynoszący co najmniej 70 mg/dl (1,8 mmol/l), poziom cholesterolu lipoprotein o nie-wysokiej gęstości wynoszący co najmniej 100 mg/dl (2,6 mmol/l) lub poziom alipoproteiny B wynoszący co najmniej 80 mg/dl. Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie statynami w dawce o wysokiej intensywności lub maksymalnie tolerowanej. Pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej alirokumab w dawce 75 mg podskórnie (9 462 pacjentów) lub placebo (9 462 pacjentów) co dwa tygodnie. Dawkowanie alirokumabu zostało dostosowane w sposób zaślepiony, aby osiągnąć poziom cholesterolu LDL wynoszący 25-50 mg/dl (0,6-1,3 mmol/l).

Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy zostali poddani randomizacji. Populacja bezpieczeństwa objęła pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku, zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem.

3.2.2.5 Ocena wiarygodności badań

Wiarygodność zakwalifikowanych badań oceniono przeprowadzając analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg kryteriów opisanych w podręczniku Cochrane (Cochrane Handbook).

Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu ODYSSEY OUTCOMES przedstawiono w Tab. 18. Badanie ODYSSEY OUTCOMES było poprawnie zaprojektowaną kontrolowaną próbą kliniczną z randomizacją, charakteryzującą się niskim ryzykiem błędu systematycznego dla wszystkich ocenianych, kluczowych domen. Skrócone kryteria oceny ryzyka błędu w poszczególnych domenach narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w podręczniku Cochrane przedstawiono w aneksie 17.

Tab. 18 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Badanie	ODYSSEY OUTCOMES
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie

Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane zaadresowane	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	**niskie ryzyko błędu systematycznego**

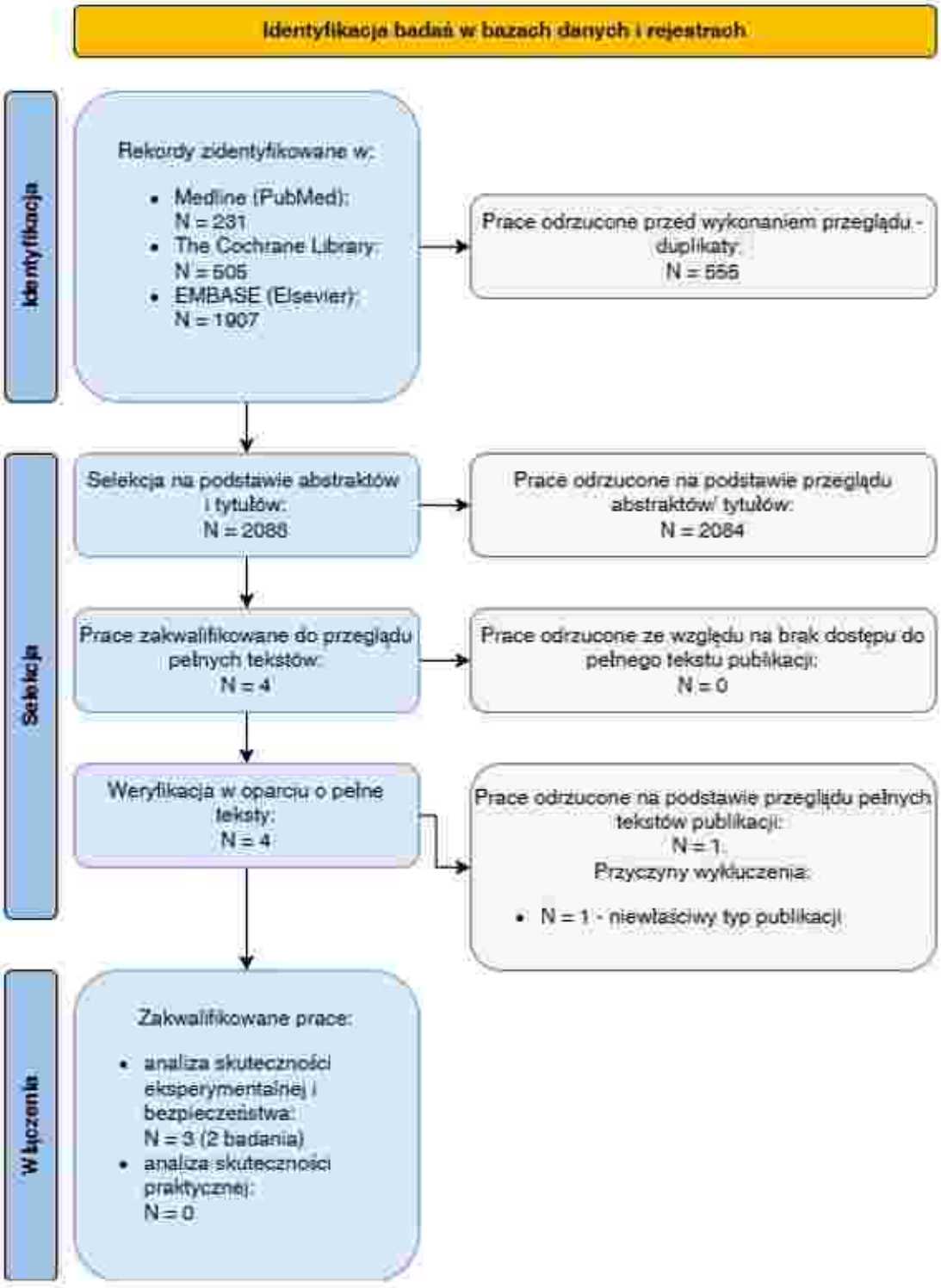
3.2.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

3.2.3.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych alirokumabu oceniono wstępnie 2 643 abstrakty. Po wykluczeniu 555 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano cztery prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 3.1.3.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, jedna została wykluczona z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie dwa badania (w trzech publikacjach). Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 13.3.1 i 14.3.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań pierwotnych przedstawiono poniżej na Rys. 7. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań pierwotnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 7. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – badania pierwotne (diagram PRISMA).



3.2.3.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz http://clinicaltrials.gov (por. Tab. 19) oraz http://clinicaltrialregister.eu (por. Tab. 20). Odnaleziono dwa badania, które zostało włączone do niniejszego przeglądu.

Tab. 19. Przegląd badań pierwotnych dla populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 08.10.2024 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	NCT03510884	An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	-
2.	NCT02890992	An 8-Week Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (ODYSSEY KIDS)	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY KIDS

Tab. 20. Przegląd badań pierwotnych dla populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 09.10.2024 r.

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	2017-001903-60	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Followed by an Open Label Treatment Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	-
2.	2015-003766-85	An 8-Week Open-Label, Sequential, Repeated Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Followed by an Extension Phase	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	ODYSSEY KIDS

3.2.3.3 Charakterystyka włączonych badań

Do opracowania włączono ostatecznie jedno badanie (NCT03510884), które zostało uwzględnione zarówno w analizie skuteczności eksperymentalnej, jak i w analizie bezpieczeństwa. Dodatkowo w analizie bezpieczeństwa uwzględniono jedno jednoramienne badanie ODYSSEY KIDS.

NCT03510884 było badaniem klinicznym III fazy, w którym udział wzięli pacjenci pediatryczni w wieku od 8 do 17 lat z hipercholesterolemią rodzinną oraz poziomem LDL-C wynoszącym co najmniej 130 mg/dl, którzy byli leczeni statynami lub innymi terapiami obniżającymi poziom lipidów, zgodnie z kryteriami włączenia do niniejszego badania pierwotnego. Celem badania była ocena skuteczności alirokumabu u pacjentów pediatrycznych z niewystarczająco kontrolowaną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. W badaniu pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup z dawkowaniem co 2 tygodnie (Q2W) lub co 4 tygodnie (Q4W). Spośród 99 pacjentów badanych pod kątem schematu Q2W, 25 nie przeszło badań przesiewowych; podobnie 25 spośród 104 pacjentów z grupy Q4W nie przeszło badań. Ostatecznie, 95% pacjentów z obu grup zakończyło fazę podwójnie ślepą badania.

W niniejszej analizie przedstawiono również wyniki w zakresie bezpieczeństwa pochodzące z odnalezionego badania jednoramiennego. Celem badania ODYSSEY KIDS było ocena bezpieczeństwa inhibitora PCSK9 - alirokumabu u pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do niniejszego przeglądu (patrz Tab. 21). Pełną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdziale 23.

Tab. 21. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy w populacji pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (*superiority, non-inferiority, equivalence*)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
ODYSSEY KIDS	IID	*n.d.*	16 ośrodków	Kanada, Czechy, Francja, Holandia, Norwegia, Rosja, RPA, Hiszpania, Szwecja i USA	Alirokumab	n.d.	Pacjenci pediatryczni z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną	Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals
NCT03510884	IIA	*superiority*	43 ośrodki	Argentyna, Austria, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Węgry, Włochy, Liban, Meksyk, Holandia, Norwegia, Polska, Rosja, Słowenia, Republika Południowej Afryki, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Turcja i USA	Alirokumab	placebo	Pacjenci pediatryczni z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, z poziomem LDL-C ≥130 md/dl przyjmujące statyny lub inne leki LLT	Sanofi

* Klasyfikacja doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016].
n.d. – nie dotyczy; USA – Stany Zjednoczone (ang. *United States of America*).

3.2.3.4 Ocena jakości informacji

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 3.2.3.5.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa w niniejszym przeglądzie systematycznym włączono jedno wieloośrodkowe badanie RCT – NCT03510884. W związku z wysokim ryzykiem związanym z zaślepieniem oceny efektów oceniono, że badanie charakteryzuje się wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. W badaniu nie zidentyfikowano uchybień w metodologii. Badanie domyślnie zaprojektowano w celu testowania hipotezy o większej skuteczności (tj. jako badanie typu *superiority*) alirokumabu w porównaniu z placebo u pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną niewystarczająco kontrolowaną statynami. Analizę punktów końcowych odnoszących się do skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawką lub część dawki badanego leku. Do badania włączono 153 pacjentów, w tym 74 pacjentów w grupie z dawkowaniem co 2 tygodnie, oraz 79 pacjentów w grupie z dawkowaniem co 4 tygodnie. W obrębie tych dwóch grup nastąpiła randomizacja pacjentów do grupy stosującej alirokumab oraz do grupy placebo. Tym sposobem w badaniu analizowano następujące cztery grupy: alirokumab Q2W (49 pacjentów), placebo Q2W (25 pacjentów), alirokumab Q4W (52 pacjentów) oraz placebo Q4W (27 pacjentów).

W ramach przeglądu do analizy bezpieczeństwa włączono także badanie ODYSSEY KIDS, którego celem była ocena bezpieczeństwa inhibitora PCSK9 – alirokumabu u pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Badanie to otrzymało 7 punktów według skali NICE. Bezpieczeństwo analizowano w populacji bezpieczeństwa, zgodnie z dawką alirokumabu otrzymaną w fazie głównej badania (okres ustalania dawki w badaniu otwartym (OLDFI, ang. *open-label dose-finding period*)). Okres TEAE zdefiniowano jako czas od pierwszego wstrzyknięcia badanego leku do 70 dni po ostatnim wstrzyknięciu. Inne parametry bezpieczeństwa zgłaszano w trakcie łączonego okresu leczenia OLDFI/OLE od momentu podania pierwszej dawki wstrzyknięcia OLDFI do dnia ostatniego wstrzyknięcia rozszerzonej fazy otwartej badania (OLE, ang. *open-label extension*) plus 21 dni (kohorty 1 i 2) i 35 dni (kohorty 3 i 4). Do badania włączono 42 pacjentów, których przydzielono do czterech grup leczenia oceniających dwie kategorie dawek w zależności od masy ciała (</≥ 50 kg):

- Kohorta 1 (N=10): alirokumab w dawce 30 mg Q2W <50 kg oraz alirokumab w dawce 50 mg Q2W ≥ 50 kg,
- Kohorta 2 (N=10): alirokumab w dawce 40 mg Q2W <50 kg oraz alirokumab w dawce 75 mg Q2W ≥ 50 kg,
- Kohorta 3 (N=11): alirokumab w dawce 75 mg Q4W <50 kg oraz alirokumab w dawce 150 mg Q4W ≥ 50 kg,
- Kohorta 4 (N=11): alirokumab w dawce 150 mg Q4W <50 kg oraz alirokumab w dawce 300 mg Q4W ≥ 50 kg.

3.2.3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (patrz rozdział 17). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu NCT03510884 oceniono na wysokie (por. Tab. 22).

Tab. 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Badanie	NCT03510884
Randomizacja	niskie ryzyko błędu systematycznego
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane ryzyko błędu systematycznego
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie ryzyko błędu systematycznego
Zaślepienie oceny efektów	wysokie ryzyko błędu systematycznego
Niekompletne dane zaadresowane	niskie ryzyko błędu systematycznego
Selektywne raportowanie	niskie ryzyko błędu systematycznego
Ogólne ryzyko błędu	wysokie ryzyko błędu systematycznego

Jakość badania ODYSSEY KIDS oceniono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w skali NICE (patrz rozdział 18) na 7 punktów (por. Tab. 23).

Tab. 23. Ocena jakości badania ODYSSEY KIDS wg NICE.

Pytanie	ODYSSEY KIDS
Czy badanie zostało przeprowadzone w więcej niż jednym centrum?	tak
Czy precyzyjnie opisano cel badania?	tak
Czy precyzyjnie zdefiniowano kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku)?	tak
Czy precyzyjnie zdefiniowano raportowane punkty końcowe?	tak
Czy dane zbierano prospektywnie?	tak
Czy wyraźnie opisano, że pacjenci byli rekrutowani do badania kolejno?	nie
Czy dokładnie opisano główne wyniki badania?	tak
Czy sklasyfikowano poszczególne punkty końcowe (np. jako stopień zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki testu, charakterystyka pacjentów)?	tak
ŁĄCZNIE (maks. 8 pkt)	**7 pkt**

4 Przegląd badań pierwotnych dla komparatora

4.1 Metodyka

4.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, dla badań pierwotnych dotyczących komparatora, przedstawiono w rozdziale 12.2. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 13 maja 2025 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych. Dla komparatora przeprowadzono przeszukanie wyłącznie do analizy skuteczności eksperymentalnej i analizy bezpieczeństwa. Zdecydowano się nie przeprowadzać analizy skuteczności praktycznej dla komparatora, ponieważ dla interwencji nie odnaleziono żadnego badania oceniającego skuteczność praktyczną.

4.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie — w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 4.1.3 i 4.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ([redacted]). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 15 maja 2025 r.

4.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla komparatora w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- Populacja — pediatryczni pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:
    - wiek 8-18 lat,
    - potwierdzona diagnoza na podstawie wyniku skali Dutch Lipid Clinic Network,
    - LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:

        - zoptymalizowanego leczenia statynami,

          lub

        - pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn;
- Interwencja – ewolokumab;
- Komparatory – alirokumab lub placebo;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
    - w zakresie skuteczności:
        - zmiana stężenia LDL-C,
        - zmiana stężenia parametrów lipidowych takich jak: Apo B, nie-HDL-C, cholesterol całkowity, Lp(a), HDL-C, trójglicerydy, Apo A1;
    - bezpieczeństwa:
        - dowolne zdarzenia niepożądane,
        - poważne zdarzenia niepożądane,
        - zgon z powodu zdarzeń niepożądanych,
        - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
        - zdarzenia niepożądane o szczególnej istotności klinicznej;
- metodyka badania – opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
- nie ograniczano horyzontu czasowego obserwacji,
- badania opublikowanie w formie pełnotekstowej,
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

4.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badania:
    - badania, w których rasa biała stanowi mniej niż 70% populacji,
    - artykuły przeglądowe i poglądowe,
    - listy do redakcji,
    - analizy post-hoc,
    - opinie ekspertów,
    - opisy przypadków, serie przypadków,

- punkty końcowe — doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;

- typ publikacji:
  - opracowania wtórne,
  - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

4.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badania z randomizacją — z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdziale 17.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy ([redacted]). W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT" z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 89.

4.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania ([redacted]) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania ([redacted]) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,

- działania niepożądane.

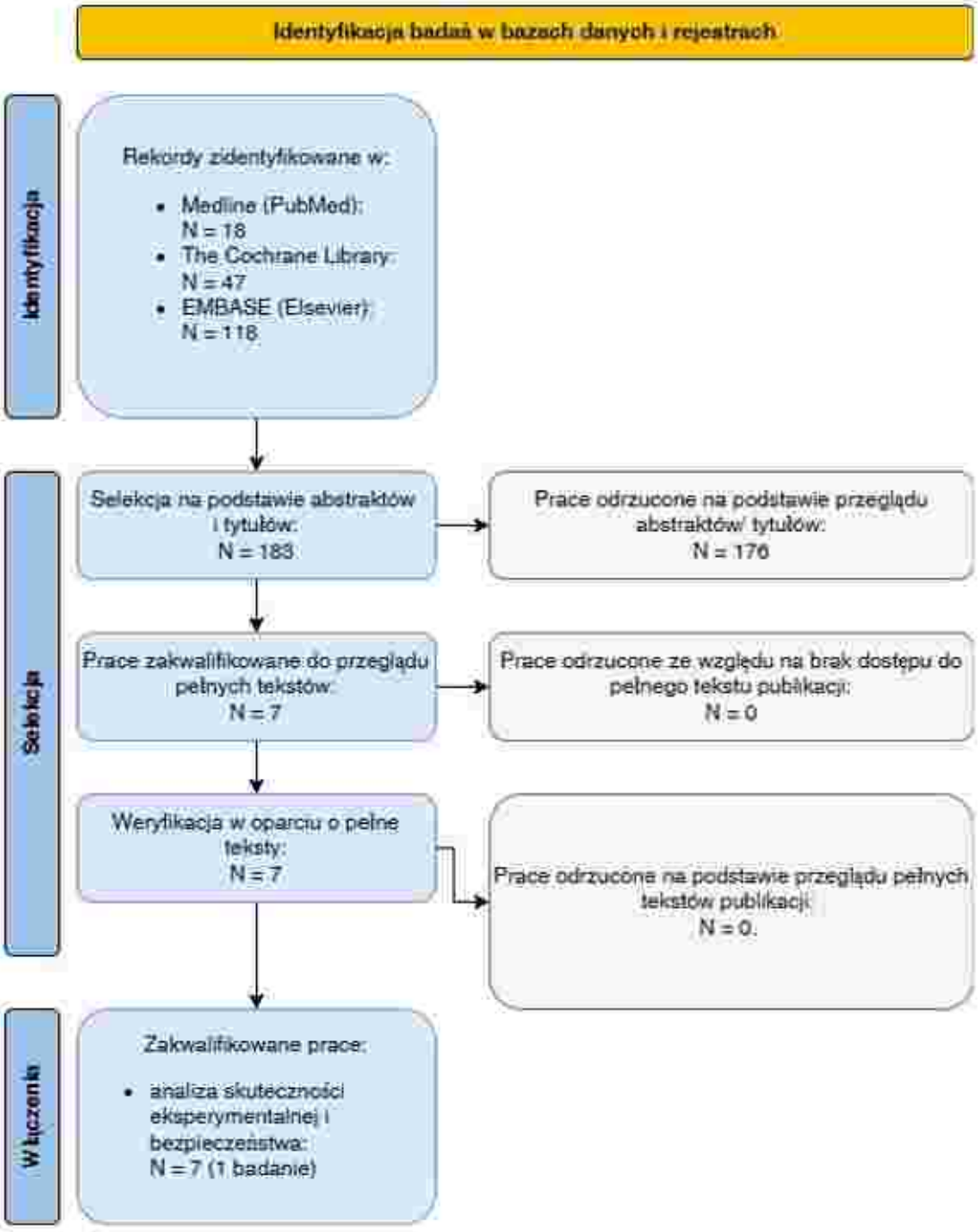
4.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych dla komparatora

4.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla ewolokumabu oceniono wstępnie 183. Po selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły oraz wykluczeniu powtórzeń, zidentyfikowano siedem prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 4.1.3 i 4.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, żadna nie została wykluczona z niniejszego przeglądu.

Do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dla komparatora dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie jedno badanie (w siedmiu publikacjach). Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych przedstawiono w rozdziale 13.3.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań pierwotnych dla komparatora przedstawiono poniżej na Rys. 8. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań pierwotnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 8. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatora w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – badania pierwotne (diagram PRISMA).



4.2.2 Charakterystyka włączonego badania

Do opracowania włączono ostatecznie jedno badanie (HAUSER-RCT), które zostało uwzględnione zarówno w analizie skuteczności eksperymentalnej, jak i w analizie bezpieczeństwa.

HAUSER-RCT to randomizowane badanie kliniczne, w którym udział wzięli pacjenci pediatryczni w wieku od 10 do 17 lat z heterogeniczną hipercholesterolemią rodzinną. Badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu jako terapii wspomagającej odpowiednie leczenie statynami, z ezetimibem lub bez niego, u pacjentów pediatrycznych z rodzinną hipercholesterolemią, u których nie osiągnięto docelowego stężenia cholesterolu LDL. W badaniu pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania comiesięcznych zastrzyków podskórnych ewolokumabu (420 mg) lub placebo przez 24 tygodnie.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania włączonego do niniejszego przeglądu (patrz Tab. 24). Pełną charakterystykę włączonego badania przedstawiono w rozdziale 24.

Tab. 24. Skrócona charakterystyka badania włączonego do analizy dla komparatora w populacji pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (*superiority*, *non-inferiority*, *equivalence*)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
HAUSER-RCT	IIA	*superiority*	66 ośrodków	Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Czechy, Federacja Rosyjska, Finlandia, Grecja, Hiszpania, Kanada, Kolumbia, Malezja, Niderlandy, Norwegia, Nowa Zelandia, Polska, Portugalia, Republika Południowej Afryki, Słowenia, Szwajcaria, Tajwan, Turcja, USA, Węgry, Włochy i Wielka Brytania	Ewolukumab w dawce 420 mg	Placebo	Dzieci w wieku 10-17 lat ze zdiagnozowaną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną	Amgen

* Klasyfikacja doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016].

USA – Stany Zjednoczone (ang. *United States of America*).

4.2.3 Ocena jakości informacji

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia badania oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 4.2.4.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa w niniejszym przeglądzie systematycznym włączono jedno wieloośrodkowe badanie RCT – HAUSER-RCT. W związku z nieznanym ryzykiem związanym z zaślepieniem oceny efektów oceniono, że badanie charakteryzuje się nieznanym ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. W badaniu nie zidentyfikowano uchybień w metodologii. Badanie domyślnie zaprojektowano w celu testowania hipotezy o większej skuteczności (tj. jako badanie typu *superiority*) ewolokumabu w porównaniu z placebo u pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną niewystarczająco kontrolowaną statynami. Analiza punktów końcowych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa obejmowały wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ewolokumabu lub placebo. Do badania włączono 157 pacjentów, w tym 104 pacjentów w grupie ewolokumabu oraz 53 pacjentów w grupie placebo.

4.2.4 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badania z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (patrz rozdział 17). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu HAUSER-RCT oceniono na nieznane (por. Tab. 25Tab. 22).

Tab. 25. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu RCT dla komparatora w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Badanie	HAUSER-RCT
Randomizacja	niskie ryzyko błędu systematycznego
Ukrycie kodu randomizacji	niskie ryzyko błędu systematycznego
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie ryzyko błędu systematycznego
Zaślepienie oceny efektów	nieznane ryzyko błędu systematycznego
Niekompletne dane zaadresowane	niskie ryzyko błędu systematycznego
Selektywne raportowanie	niskie ryzyko błędu systematycznego
Ogólne ryzyko błędu	nieznane ryzyko błędu systematycznego

5 Analiza heterogeniczności badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Dodatkowo należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione. W przypadku niniejszej analizy analiza heterogeniczności dotyczy badań wykorzystanych do przeprowadzenia metaanaliz oraz badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównań pośrednich.

Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna – zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodyczna – zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencje zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego zróżnicowania efektu interwencji niż wynikałoby to z wyłącznie błędu losowego. Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów [Cochrane Collaboration].

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Również różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące zróżnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazują, że badania nie szacują tej samej ilości, ale niekoniecznie sugerują, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy badań pierwotnych włączonych do przeglądu (rozdz. 21, 22, 23 i 24) możliwe było zestawienie najważniejszych różnic między badaniami. Przedstawiono je w poniższych rozdziałach.

5.1 Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

5.1.1 Heterogeniczność kliniczna

Między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice kliniczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności klinicznej. Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 21. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje.

Włączone badania różniły się pod względem wielkości — zarówno liczebności populacji, jak i liczby ośrodków, w których były przeprowadzane. Badanie ODYSSEY Long-Term było najliczniejszym wśród badań zakwalifikowanych do niniejszej analizy. W badaniu tym wzięło udział 2 341 pacjentów. Najmniej licznym badaniem, do którego włączono 58 pacjentów, było badanie NCT01576484. Pozostałe zakwalifikowane badania obejmowały od 77 do 500 uczestników, za wyjątkiem badania ODYSSEY APPRISE, które obejmowało prawie tysiąc pacjentów, oraz badania ODYSSEY OLE ze względu na jego charakter (badanie fazy przedłużonej czterech badań ODYSSEY). Najwięcej ośrodków brało udział w badaniu ODYSSEY Long-Term — 320 ośrodków, zaś w badaniu NCT01576484 jedynie 14 ośrodków. Liczba ośrodków przeprowadzających pozostałe analizowane badania była pomiędzy 22 a 177.

Biorąc pod uwagę cel niniejszej analizy najważniejszą kliniczną różnicą wśród włączonych badań stanowił poziom LDL-C w momencie kwalifikacji. Jedynie w dwóch spośród włączonych badań (ODYSSEY FH I i ODYSSEY Long-Term) poziom ten, zgodnie z kryteriami kwalifikacji wynosił ≥70 mg/dl. W pozostałych badaniach był on wyższy (≥100 mg/dl). W dalszej części rozdziału skupiono się na ocenie heterogeniczności tych dwóch badań zakwalifikowanych do głównej analizy skuteczności. Porównując charakterystykę włączonych pacjentów w badaniach włączonych do głównej analizy skuteczności główną zidentyfikowaną różnicą stanowił odsetek pacjentów z HeFH. W badaniu ODYSSEY Long-Term jedynie 18% pacjentów miało zdiagnozowaną heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemię, natomiast badanie ODYSSEY FH I obejmowało wyłącznie pacjentów z HeFH. W obu badaniach populację stanowiły osoby dorosłe ze średnią wieku w przedziale 50-60 lat. W większości (około 60%) byli to mężczyźni rasy białej (ponad 90%). W obu badaniach średnia z wskaźnika masy ciała pacjentów oscylowała w okolicy 30 kg/m^2. W badaniu ODYSSEY Long-Term większy odsetek zrandomizowanych pacjentów cierpiano na chorobę niedokrwienną serca, cukrzycę typu 2 oraz posiadało równoważnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca. W obu badaniach pacjenci stosowali modyfikujące poziom lipidów, w tym prawie wszyscy statyny. Statyny o wysokiej intensywności stosowało ponad 80% uczestników badania ODYSSEY FH I i niespełna 50% uczestników badania ODYSSEY Long-Term. Natomiast ezetymib był stosowany przez około 60% i około 15% uczestników badania ODYSSEY FH I i ODYSSEY Long-Term, odpowiednio.

Odnośnie do dawkowania alirokumabu również wystąpiły różnice pomiędzy dwoma badaniami uwzględnionymi w głównej analizie skuteczności. W badaniu ODYSSEY FH I uczestnicy

otrzymywali alirokumab w dawce 75 mg, natomiast w badaniu ODYSSEY Long-Term podawano alirokumab w dawce 150 mg.

W zakresie punktów końcowych odnoszących się zarówno do skuteczności, jak i bezpieczeństwa nie zidentyfikowano różnic w definicjach.

5.1.2 Heterogeniczność metodyczna

Między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice metodyczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności. Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 21. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje.

W badaniach uwzględnionych w głównej analizie skuteczności horyzont czasowy wynosił 78 tygodni. Horyzont czasowy badania NCT01266876 wynosił 12 tygodni. Z kolei w badaniu ODYSSEY APPRISE otwarty okres leczenia alirokumabem trwał co najmniej 12 tygodni i maksymalnie 30 miesięcy, natomiast w badanie otwarte NCT01576484 miało pozostać otwarte do momentu zatwierdzenia produktu, maksymalnie 4 lata lub do momentu wstrzymania programu.

Jak już wspomniano wyżej, badania różniły się wielkością — w tym badania włączone do głównej analizy skuteczności.

Wszystkie badania RCT włączone do niniejszej analizy były badaniami typu *superiority*.

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane we wszystkich włączonych badaniach RCT oceniono na niskie. Jakość wszystkich badań jednoramiennych oceniono w skali NICE na 7 punktów.

5.1.3 Podsumowanie

W badaniach włączonych do niniejszej analizy zidentyfikowano następujące różnice kliniczne oraz metodologiczne w zakresie:

- wielkości badania — liczebność populacji oraz liczba ośrodków przeprowadzających badanie,
- zróżnicowanie pacjentów pod względem odsetka osób z rozpoznaniem HeFH, a także wyjściowego poziomu LDL-C,
- typ badania — badania ODYSSEY OLE, ODYSSEY APPRISE i NCT01576484 to badania otwarte,
- metodyka badania — różne horyzonty czasowe.

W zawiązku z zidentyfikowaną heterogenicznością badań włączonych do opracowania podjęto decyzję o nieprzeprowadzaniu metaanaliz.

5.2 Populacja dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Z uwagi na odnalezienie tylko jednego badania (ODYSSEY OUTCOMES) dotyczącego wnioskowanego wskazania nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy i porównań pośrednich. Dlatego w przebiegu niniejszej analizy nie wykonano analizy heterogeniczności. Szczegóły dotyczące badania opisano w rozdziale 22.

5.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

5.3.1 Heterogeniczność kliniczna

Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 23 oraz 24. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące heterogeniczności klinicznej.

Oba analizowane badania (NCT03510884 oraz HAUSER-RCT) były badaniami RCT. Włączone badania były podobne pod względem wielkości – dotyczy to zarówno liczebności populacji, jak i liczby ośrodków, w których były przeprowadzone. Do obu badań włączono po około 150 pacjentów, który zrandomizowani w stosunku 2:1 do ramienia leczenia lub placebo. W badaniu NCT03510884 brały udział 43 ośrodki, natomiast w badaniu HAUSER-RCT udział wzięło 66 ośrodków.

Porównując charakterystykę włączonych pacjentów w obu badaniach najważniejszą różnicę stanowi wiek pacjentów. Badanie NCT03510884 obejmowało pacjentów w wieku od 8 do 18 lat (średnia wieku około 13 lat), natomiast badanie HAUSER-RCT dotyczyło pacjentów w wieku od 10 do 18 lat (średnia wieku około 14 lat). W obu badaniach populację stanowili pacjenci z heterogeniczną hipercholesterolemią rodzinną. Wśród pacjentów przeważała rasa biała (>80%) oraz płeć żeńska. W obu badaniach niemal wszyscy pacjenci stosowali statyny w ramach leczenia bazowego, a niespełna 20% również ezetymib. W badaniu HAUSER-RCT pacjenci mieli nieco wyższe wartości wyjściowych, podstawowych parametrów lipidowych niż w badaniu NCT03510884.

W zakresie punktów końcowych, które zdecydowano się uwzględnić w porównaniach pośrednich, nie zidentyfikowano różnic w definicjach.

5.3.2 Heterogeniczność metodyczna

Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 23 oraz 24. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące heterogeniczności metodologicznej.

Horyzont czasowy obu badań wynosił 24 tygodnie. Jak już wspomniano wyżej, badania były podobne pod względem wielkości, zarówno liczby uczestników, jak i liczby ośrodków, w których były przeprowadzone.

Oba badania RCT włączone do niniejszej analizy były badaniami typu *superiority*. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu NCT03510884 oraz HAUSER-RCT oceniono, odpowiednio, na wysokie oraz nieznane w związku z ryzykiem w domenie zaślepienia oceny efektów.

5.3.3 Podsumowanie

W badaniach włączonych do niniejszej analizy w populacji pacjentów pediatrycznych z heterogeniczną hipercholesterolemią rodzinną nie zidentyfikowano istotnych różnic klinicznych oraz metodologicznych. Zidentyfikowane badania różniły się nieznacznie w zakresie:

- wielkości badania – liczba ośrodków przeprowadzających badanie,
- charakterystyki początkowej pacjentów – wiek oraz wartości wyjściowych, podstawowych parametrów lipidowych,
- ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane, w zakresie zaślepienia oceny efektów.

Zidentyfikowana heterogeniczność badań włączonych do opracowania nie stanowi przeszkody do przeprowadzenia porównań pośrednich na podstawie tych badań, jednak wyniki porównań pośrednich należy interpretować z ostrożnością.

6 Strategia analizy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub p-value odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji (iloraz ryzyka dla mediany czasu wolnego od przeżycia). Dane odczytywano z wykresów, jeśli nie zamieszczono ich w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez przemnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *confidence interval*) oraz poziomem krytycznym testu p, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym p. Ponadto na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *numer needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występu-je zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998].

Dane ciągłe przedstawiano w formie mediany i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za wyjątkiem danych pochodzących z badania NCT03510884 w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, gdzie przedstawiono 97,5% przedział ufności, zgodnie z publikacją Santos 2024. W przypadku, gdy w badaniu raportowana była jedynie różnica efektu i wartość p nie wyznaczano mediany.

W przypadku populacji pediatrycznej z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących alirokumab z ewolokumabem. W związku z tym, zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa przez wspólny komparator (placebo) przy użyciu metody Buchera [Bucher 1997].

Przy wykonywaniu porównania pośredniego uwzględniono różnice w raportowanych przedziałach ufności dla wyników w zakresie skuteczności analizowanych substancji czynnych. W publikacji dotyczącej alirokumabu wyniki przedstawiono z 97,5% przedziałem ufności, natomiast w przypadku ewolokumabu zastosowano standardowy 95% przedział ufności. W obliczeniach konieczne było ujednolicenie sposobu obliczania błędu standardowego, który obliczany jest na podstawie szerokości przedziału ufności i odpowiedniego współczynnika z rozkładu normalnego. Dla 95% CI przyjęto współczynnik 1,96, natomiast dla 97,5% CI – 2,24.

Ponadto należy zwrócić uwagę, że porównanie pośrednie wykonano dla kohorty Q4W, z badania NCT03510884, w której dawka alirokumabu wynosiła 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 300 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej. Wybór kohorty uwzględnionej w porównaniu pośrednim podyktowany był sposobem dawkowania alirokumabu zgodnym z ChPL oraz zapisami wnioskowanego programu lekowego.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.3 oraz arkusza MS Excel 2016.

7 Zestawienie wyników z badań pierwotnych

7.1 Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

7.1.1 Analiza skuteczności

W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie opracowania, które umożliwiały oszacowanie skuteczności leczenia alirokumabu w populacji możliwie zbliżonej do populacji docelowej z uwzględnieniem wyjściowego stężenia LDL-C≥70 mg/dl (1,8 mmol/l). Takie kryteria włączenia przyjęto w dwóch z odnalezionych badań RCT (ODYSSEY: FH I i Long-Term), natomiast w innych pracach rekrutowano chorych z wyższym stężeniem LDL-C.

7.1.1.1 Zmiana stężenia LDL-C

Wyniki z badań ODYSSEY FH I oraz ODYSSEY Long-Term przeprowadzonych wśród pacjentów z HeFH oraz wyjściowym stężeniem LDL-C ≥70 mg/dl wskazują na statystycznie istotną redukcję stężenia LDL-C wśród pacjentów stosujących alirokumab w porównaniu do pacjentów stosujących placebo (por. Tab. 26).

Co istotne w obu badaniach dostępne były dane odnośnie do zmiany stężenia LDL-C w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C <100mg/dL. Wyniki z badań wskazują na redukcję stężenia LDL-C wśród pacjentów stosujących alirokumab wśród pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C ≥70 mg/dl i LDL-C <100mg/dL (por. Tab. 26).

Tab. 26. Zmiana stężenia LDL-C.

Badanie	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*			Placebo			LSMD (95% CI), p
		N	LSM	SE	N	LSM	SE	
% zmiana stężenia LDL-C wśród pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C <100mg/dL								
ODYSSEY FH I	24	b.d.†	-40,10	3,20	b.d.†	23,60	4,40	b.d.
ODYSSEY Long-Term	24	470	-61,30	1,30	241	13,60	1,80	-74,90 (-75,16; -74,64), <0,0001
Bezwzględna zmiana stężenia LDL-C								
ODYSSEY Long-Term	24	1530	-74,20	0,90	780	-3,60	1,20	-70,60 (-70,70; -70,50), <0,0001
% zmiana stężenia LDL-C								
ODYSSEY FH I	12	322	-43,50	1,40	163	5,70	2,00	-49,20 (-49,54; -48,86), <0,0001
ODYSSEY FH I	24	322	-48,80	1,60	163	9,10	2,20	-57,90 (-58,28; -57,52), <0,0001

Badanie	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*			Placebo			LSMD (95% CI), p
		N	LSM	SE	N	LSM	SE	
ODYSSEY Long-Term	24	1530	-61,00	0,70	780	0,80	1,00	-61,80 (-61,88; -61,72), <0,0001
ODYSSEY Long-Term	78	1530	-52,40	0,90	780	3,60	1,30	-56,00 (-56,10; -55,90), <0,0001
ODYSSEY Long-Term†	24	271	-53,30	1,90	145	7,00	2,40	-58,20 (-59,12; -57,28), <0,0001

* w badaniu ODYSSEY FH I pacjenci stosowali alirokumab w dawce 75 mg przyjmowany co 2 tygodnie, natomiast w badaniu ODYSSEY Long-Term pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie.

† 113 pacjentów w obu ramionach badania w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C <100mg/dL.

‡ wyniki z subpopulacji pacjentów z HeFH.

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; HeFH – heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. *heterozygous familial hypercholesterolaemia*); LDL-C – cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

7.1.1.2 Odsetek pacjentów osiągających cele terapeutyczne w zakresie redukcji stężenia LDL-C

Zgodnie z wynikami z badania ODYSSEY FH I poziomo LDL-C <70 mg/dL (niezależnie od wcześniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych) został osiągnięty u 59,8% pacjentów stosujących alirokumab w porównaniu z 0,8% w grupie stosującej placebo. Osiągnięcie poziomu LDL-C wynoszącego <70 lub <100 mg/dL w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego (odpowiednio z lub bez wcześniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych) w badaniu ODYSSEY FH I zaobserwowano u 72,2% w grupie stosującej alirokumab i 2,4% w grupie stosującej placebo. Z powodu braku raportowania liczby pacjentów osiągających poszczególne cele terapeutyczne w zakresie redukcji stężenia LDL-C nie było możliwości oszacowania ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla niniejszych punktów końcowych.

Zgodnie z wynikami z badania ODYSSEY Long-Term poziomo LDL-C <70 mg/dL (niezależnie od ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych) został osiągnięty u 79,3% pacjentów stosujących alirokumab w porównaniu z 8,0% w grupie stosującej placebo. Osiągnięcie poziomu LDL-C wynoszącego <70 mg/dL u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem lub <100 mg/dL u pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych w badaniu ODYSSEY Long-Term zaobserwowano u 80,7% pacjentów w grupie stosującej alirokumab i 8,5% w grupie stosującej placebo. Z powodu braku raportowania liczby pacjentów osiągających poszczególne cele terapeutyczne w zakresie redukcji stężenia LDL-C nie było możliwości oszacowania ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla niniejszych punktów końcowych.

Tab. 27. Odsetek pacjentów osiągających cele terapeutyczne w zakresie redukcji stężenia LDL-C.

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*, n/N (%)	Placebo, n/N (%)
ODYSSEY FH I	% pacjentów osiągających LDL-C <70 mg/dL z wcześniejszymi zdarzeniami CV lub < 100 mg/dL bez wcześniejszych zdarzeń CV	24	b.d./322 (72,2%)	b.d./163 (2,4%)
	% pacjentów osiągających LDL-C <70 mg/dL (niezależnie od ryzyka CV)	24	b.d./322 (59,8%)	b.d./163 (0,8%)
ODYSSEY Long-Term	% pacjentów osiągających LDL-C <70 mg/dL lub < 100 mg/dL (zgodnie z ryzykiem CV)	24	b.d./1530 (80,7%)	b.d./780 (8,5%)
	% pacjentów osiągających LDL-C <70 mg/dL niezależnie od ryzyka	24	b.d./1530 (79,3%)	b.d./780 (8,0%)

* w badaniu ODYSSEY FH I pacjenci stosowali alirokumab w dawce 75 mg przyjmowany co 2 tygodnie, natomiast w badaniu ODYSSEY Long-Term pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie.

b.d. — brak danych; CV — zdarzenia sercowo-naczyniowe; LDL-C — cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych.

7.1.1.3 Zmiana stężenia Apo B

Wyniki z badań ODYSSEY FH I oraz ODYSSEY Long-Term przeprowadzonych wśród pacjentów z HeFH oraz wyjściowym stężeniem LDL-C ≥70 mg/dl wskazują na statystycznie istotną redukcję stężenia Apo B wśród pacjentów stosujących alirokumab w porównaniu do pacjentów stosujących placebo (por. Tab. 28).

Tab. 28. % zmiana stężenia Apo B od początku badania do 24. tygodnia.

Badanie	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*			Placebo			LSMD (95% CI), p
		N	LSM	SE	N	LSM	SE	
ODYSSEY FH I	24	322	-41,10	1,20	163	4,70	1,60	-45,80 (-46,08; -45,52), <0,0001
ODYSSEY Long-Term	24	1530	-52,80	0,70	780	1,20	1,00	-54,00 (-54,08; -53,92), <0,0001

* w badaniu ODYSSEY FH I pacjenci stosowali alirokumab w dawce 75 mg przyjmowany co 2 tygodnie, natomiast w badaniu ODYSSEY Long-Term pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie.

Apo — apolipoproteina (ang. *apolipoprotein*); CI — przedział ufności; LSM — średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); LSMD — różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); N — liczba osób w badanej grupie; p — wartość p; SE — błąd standardowy (ang. *standard error*).

7.1.1.4 Zmiana stężenia nie-HDL-C

Wyniki z badań ODYSSEY FH I oraz ODYSSEY Long-Term przeprowadzonych wśród pacjentów z HeFH oraz wyjściowym stężeniem LDL-C ≥70 mg/dl wskazują na statystycznie istotną redukcję stężenia nie-HDL-C wśród pacjentów stosujących alirokumab w porównaniu do pacjentów stosujących placebo (por. Tab. 29).

Tab. 29. % zmiana stężenia nie-HDL-C od początku badania do 24. tygodnia.

Badanie	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*			Placebo			LSMD (95% CI), p
		N	LSM	SE	N	LSM	SE	
ODYSSEY FH I	24	322	-42,80	1,40	163	9,60	2,00	-52,40 (-52,74; -52,06), <0,0001
ODYSSEY Long-Term	24	1530	-51,60	0,60	780	0,70	0,90	-52,30 (-52,37; -52,23), <0,0001

* w badaniu ODYSSEY FH I pacjenci stosowali alirokumab w dawce 75 mg przyjmowany co 2 tygodnie, natomiast w badaniu ODYSSEY Long-Term pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie.

CI – przedział ufności; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); N – liczba osób w badanej grupie; nie-HDL-C – cholesterol lipoprotein o nieduże) gęstości (ang. *non-high density lipoprotein cholesterol*); p – wartość p; SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

7.1.1.5 Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego

Wyniki z badań ODYSSEY FH I oraz ODYSSEY Long-Term przeprowadzonych wśród pacjentów z HeFH oraz wyjściowym stężeniem LDL-C ≥70 mg/dl wskazują na statystycznie istotną redukcję stężenia cholesterolu całkowitego wśród pacjentów stosujących alirokumab w porównaniu do pacjentów stosujących placebo (por. Tab. 30).

Tab. 30. % zmiana stężenia cholesterolu całkowitego od początku badania do 24. tygodnia.

Badanie	Horyzont, tygodnie	Alirokumab 150 mg Q2W			Placebo			LSMD (95% CI), p
		N	LSM	SE	N	LSM	SE	
ODYSSEY Long-Term	24	1530	-37,80	0,50	780	-0,30	0,70	-37,50 (-37,56; -37,44), <0,0001

CI – przedział ufności; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); Q2W – co 2 tygodnie.

7.1.1.6 Zmiana stężenia Lp(a)

Wyniki z badań ODYSSEY FH I oraz ODYSSEY Long-Term przeprowadzonych wśród pacjentów z HeFH oraz wyjściowym stężeniem LDL-C ≥70 mg/dl wskazują na statystycznie istotną redukcję stężenia Lp(a) wśród pacjentów stosujących alirokumab w porównaniu do pacjentów stosujących placebo (por. Tab. 31).

Tab. 31. % zmiana stężenia Lp(a) od początku badania do 24. tygodnia.

Badanie	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*			Placebo			LSMD (95% CI), p
		N	LSM	SE	N	LSM	SE	
ODYSSEY FH I	24	322	-25,20	1,40	163	-7,50	2,00	-17,70 (-18,04; -17,36), <0,0001
ODYSSEY Long-Term	24	1530	-29,30	0,70	780	-3,70	1,00	-25,60 (-25,68; -25,52), <0,0001

Badanie	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*			Placebo			LSMD (95% CI), p
		N	LSM	SE	N	LSM	SE	

* w badaniu ODYSSEY FH I pacjenci stosowali alirokumab w dawce 75 mg przyjmowany co 2 tygodnie, natomiast w badaniu ODYSSEY Long-Term pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie.

CI – przedział ufności; Lp(a) – lipoproteina a (ang. *lipoprotein a*); LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

7.1.1.7 Zmiana stężenia TG na czczo

Wyniki z badań ODYSSEY FH I oraz ODYSSEY Long-Term przeprowadzonych wśród pacjentów z HeFH oraz wyjściowym stężeniem LDL-C ≥70 mg/dl wskazują na statystycznie istotną redukcję stężenia TG na czczo wśród pacjentów stosujących alirokumab w porównaniu do pacjentów stosujących placebo (por. Tab. 32).

Tab. 32. % zmiana stężenia TG na czczo od początku badania do 24. tygodnia.

Badanie	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*			Placebo			LSMD (95% CI), p
		N	LSM	SE	N	LSM	SE	
ODYSSEY FH I	24	322	-9,60	1,60	163	6,30	2,20	-15,90 (-16,28; -15,52), <0,0001
ODYSSEY Long-Term	24	1530	-15,60	0,80	780	1,80	1,20	-17,40 (-17,49; -17,31), <0,0001

* w badaniu ODYSSEY FH I pacjenci stosowali alirokumab w dawce 75 mg przyjmowany co 2 tygodnie, natomiast w badaniu ODYSSEY Long-Term pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie.

CI – przedział ufności; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); TG – triglicerydy (ang. *triglycerides*).

7.1.1.8 Zmiana stężenia HDL-C

Wyniki z badań ODYSSEY FH I oraz ODYSSEY Long-Term przeprowadzonych wśród pacjentów z HeFH oraz wyjściowym stężeniem LDL-C ≥70 mg/dl wskazują na istotny statystycznie wzrost stężenia HDL-C wśród pacjentów stosujących alirokumab w porównaniu do pacjentów stosujących placebo (por. Tab. 33).

Tab. 33. % zmiana stężenia HDL-C od początku badania do 24. tygodnia.

Badanie	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*			Placebo			LSMD (95% CI), p
		N	LSM	SE	N	LSM	SE	
ODYSSEY FH I	24	322	8,80	0,90	163	0,80	1,20	8,00 (7,79; 8,21), <0,0001
ODYSSEY Long-Term	24	1530	4,00	0,40	780	-0,60	0,50	4,60 (4,56; 4,64), <0,0001

* w badaniu ODYSSEY FH I pacjenci stosowali alirokumab w dawce 75 mg przyjmowany co 2 tygodnie, natomiast w badaniu ODYSSEY Long-Term pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie.

Badanie	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*			Placebo			LSMD (95% CI), p
		N	LSM	SE	N	LSM	SE	

CI – przedział ufności; HDL-C – cholesterol lipoprotein o dużej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol)*; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

7.1.1.9 Zmiana stężenia Apo A1

Wyniki z badań ODYSSEY FH I oraz ODYSSEY Long-Term przeprowadzonych wśród pacjentów z HeFH oraz wyjściowym stężeniem LDL-C ≥70 mg/dl wskazują na istotny statystycznie wzrost stężenia Apo A1 wśród pacjentów stosujących alirokumab w porównaniu do pacjentów stosujących placebo (por. Tab. 34).

Tab. 34. % zmiana stężenia Apo A1 od początku badania do 24. tygodnia.

Badanie	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*			Placebo			LSMD (95% CI), p
		N	LSM	SE	N	LSM	SE	
ODYSSEY FH I	24	322	5,00	0,70	163	0,30	1,00	4,70 (4,53; 4,87), <0,0001
ODYSSEY Long-Term	24	1530	4,00	0,40	780	1,20	0,60	2,80 (2,75; 2,85), <0,0001

* w badaniu ODYSSEY FH I pacjenci stosowali alirokumab w dawce 75 mg przyjmowany co 2 tygodnie, natomiast w badaniu ODYSSEY Long-Term pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie.

Apo – apolipoproteina (ang. *apolipoprotein*); CI – przedział ufności; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

7.1.2 Analiza bezpieczeństwa

7.1.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Stosowanie alirokumabu charakteryzuje się porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego, w tym poważnych zdarzeń niepożądanych. Jak również porównywalnym ryzykiem wystąpienia zgonu lub przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

W Tab. 35 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla najważniejszych zdarzeń niepożądanych. Wyniki oszacowanych miar efektu nie uzyskały istotności statystycznej zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej.

Tab. 35. Zdarzenia niepożądane ogółem.

Punkt końcowy	Badanie	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Dowolne zdarzenie niepożądane	ODYSSEY FH I	78 tygodni	263/322 (81,7%)	129/163 (79,1%)	1,17 (0,73; 1,88), 0,5031	2,54 (-5,00; 10,07), 0,5094	39,43 NNH (9,93 NNH; 20,01 NNT)
	ODYSSEY Long-Term	78 tygodni	1255/1550 (81,0%)	650/788 (82,5%)	0,90 (0,72; 1,13), 0,3714	-1,52 (-4,82; 1,78), 0,3662	65,81 NNT (56,30 NNH; 20,77 NNT)
Poważne zdarzenie niepożądane	ODYSSEY FH I	78 tygodni	44/322 (13,7%)	22/163 (13,5%)	1,01 (0,58; 1,76), 0,9594	0,17 (-6,28; 6,62), 0,9594	596,43 NNH (15,11 NNH; 15,92 NNT)
	ODYSSEY Long-Term	78 tygodni	290/1550 (18,7%)	154/788 (19,5%)	0,95 (0,76; 1,18), 0,6272	-0,83 (-4,22; 2,55), 0,6290	119,98 NNT (39,24 NNH; 23,72 NNT)
Zgon z powodu AE	ODYSSEY FH I	78 tygodni	6/322 (1,9%)	0/163 (0,0%)	6,72 (0,38; 119,96), 0,1954	1,86 (0,11; 3,61), 0,0367	53,67 NNH (27,69; 870,65) NNH
	ODYSSEY Long-Term	78 tygodni	8/1550 (0,5%)	10/788 (1,3%)	0,40 (0,16; 1,03), 0,0568	-0,75 (-1,61; 0,11), 0,0859	132,82 NNT (941,54 NNH; 62,03 NNT)
Przerwanie leczenie z powodu AE	ODYSSEY FH I	78 tygodni	11/322 (3,4%)	10/163 (6,1%)	0,54 (0,22; 1,30), 0,1704	-2,72 (-6,90; 1,47), 0,2028	36,78 NNT (68,24 NNH; 14,49 NNT)
	ODYSSEY Long-Term	78 tygodni	111/1550 (7,2%)	46/788 (5,8%)	1,24 (0,87; 1,77), 0,2275	1,32 (-0,76; 3,40), 0,2123	75,54 NNH (29,38 NNH; 132,18 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* w badaniu ODYSSEY FH I pacjenci stosowali alirokumab w dawce 75 mg przyjmowany co 2 tygodnie, natomiast w badaniu ODYSSEY Long-Term pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie.

AE — zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

7.1.2.2Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania

Stosowanie alirokumabu charakteryzuje się porównywalnym do placebo profilem bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych o szczególnej istotności klinicznej.

W Tab. 36 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem zainteresowania, tj. zdarzeń niepożądanych o szczególnej istotności klinicznej. Wyniki oszacowanych miar efektu, na podstawie danych z badania ODYSSEY FH I, wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania bólu mięśni u pacjentów stosujących alirokumab niż u pacjentów stosujących placebo w zakresie zarówno miary względnej, jak i bezwzględnej. Natomiast wyniki oszacowanych miar efektu, na podstawie danych z badania ODYSSEY Long-Term, wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania bólu mięśni u pacjentów stosujących alirokumab niż u pacjentów stosujących placebo w zakresie zarówno miary względnej, jak i bezwzględnej. Pozostałe wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 36. Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania.

Punkt końcowy	Badanie	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Pozytywnie ocenione zdarzenie CV	ODYSSEY FH I	78 tygodni	8/322 (2,5%)	3/163 (1,8%)	1,36 (0,36; 5,19), 0,6539	0,64 (-2,03; 3,32), 0,6369	155,28 NNH (30,14 NNH; 49,27 NNT)
	ODYSSEY Long-Term	78 tygodni	72/1550 (4,6%)	40/788 (5,1%)	0,91 (0,61; 1,35), 0,6447	-0,43 (-2,29; 1,43), 0,6491	232,03 NNT (70,15 NNH; 43,71 NNT)
Ogólna reakcja alergiczna	ODYSSEY FH I	78 tygodni	28/322 (8,7%)	16/163 (9,8%)	0,88 (0,46; 1,67), 0,6851	-1,12 (-6,63; 4,39), 0,6901	89,26 NNT (22,79 NNH; 15,09 NNT)
	ODYSSEY Long-Term	78 tygodni	156/1550 (10,1%)	75/788 (9,5%)	1,06 (0,80; 1,42), 0,6754	0,55 (-1,99; 3,08), 0,6729	182,90 NNH (32,42 NNH; 50,22 NNT)
Zdarzenie neurologiczne	ODYSSEY FH I	78 tygodni	12/322 (3,7%)	7/163 (4,3%)	0,86 (0,33; 2,23), 0,7610	-0,57 (-4,31; 3,17), 0,7659	176,13 NNT (31,55 NNH; 23,23 NNT)
	ODYSSEY Long-Term	78 tygodni	65/1550 (4,2%)	35/788 (4,4%)	0,94 (0,62; 1,43), 0,7793	-0,25 (-2,00; 1,50), 0,7812	403,10 NNT (66,55 NNH; 50,03 NNT)
Zaburzenia neuropoznawcze	ODYSSEY FH I	78 tygodni	2/322 (0,6%)	2/163 (1,2%)	0,50 (0,07; 3,60), 0,4941	-0,61 (-2,50; 1,29), 0,5310	165,05 NNT (77,55 NNH; 39,98 NNT)
	ODYSSEY Long-Term	78 tygodni	18/1550 (1,2%)	4/788 (0,5%)	2,30 (0,78; 6,83), 0,1325	0,65 (-0,07; 1,38), 0,0786	152,98 NNH (72,35 NNH; 1336,75 NNT)
Rozwój/pogorszenie cukrzycy	ODYSSEY FH I	78 tygodni	6/322 (1,9%)	4/163 (2,5%)	0,75 (0,21; 2,71), 0,6664	-0,59 (-3,39; 2,21), 0,6790	169,31 NNT (45,32 NNH; 29,52 NNT)
	ODYSSEY Long-Term	78 tygodni	90/1550 (5,8%)	48/788 (6,1%)	0,95 (0,66; 1,36), 0,7823	-0,28 (-2,32; 1,75), 0,7838	350,98 NNT (57,12 NNH; 43,09 NNT)
Cukrzyca†	ODYSSEY Long-Term	78 tygodni	18/994 (1,8%)	10/509 (2,0%)	0,92 (0,42; 2,01), 0,8348	-0,15 (-1,62; 1,31), 0,8368	650,32 NNT (76,37 NNH; 61,85 NNT)
Pogorszenie cukrzycy‡	ODYSSEY Long-Term	78 tygodni	72/556 (12,9%)	38/279 (13,6%)	0,94 (0,62; 1,44), 0,7870	-0,67 (-5,57; 4,23), 0,7885	149,16 NNT (23,66 NNH; 17,96 NNT)

Punkt końcowy	Badanie	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Zaburzenia okulistyczne	ODYSSEY FH I	78 tygodni	3/322 (0,9%)	4/163 (2,5%)	0,37 (0,08; 1,69), 0,2012	-1,52 (-4,12; 1,07), 0,2505	65,69 NNT (93,08 NNH; 24,28 NNT)
	ODYSSEY Long-Term	78 tygodni	45/1550 (2,9%)	15/788 (1,9%)	1,54 (0,85; 2,78), 0,1515	1,00 (-0,27; 2,27), 0,1224	100,03 NNH (44,09 NNH; 372,04 NNT)
ALT >3×ULN	ODYSSEY FH I	78 tygodni	5/322 (1,6%)	2/163 (1,2%)	1,27 (0,24; 6,62), 0,7768	0,33 (-1,84; 2,49), 0,7679	306,94 NNH (40,17 NNH; 54,42 NNT)
	ODYSSEY Long-Term	78 tygodni	28/1533 (1,8%)	16/779 (2,1%)	0,89 (0,48; 1,65), 0,7054	-0,23 (-1,43; 0,97), 0,7104	439,69 NNT (102,76 NNH; 70,03 NNT)
Kinaza kreatynowa >3×ULN	ODYSSEY FH I	78 tygodni	13/318 (4,1%)	10/163 (6,1%)	0,65 (0,28; 1,52), 0,3225	-2,05 (-6,33; 2,23), 0,3484	48,85 NNT (44,80 NNH; 15,81 NNT)
	ODYSSEY Long-Term	78 tygodni	56/1507 (3,7%)	38/771 (4,9%)	0,74 (0,49; 1,13), 0,1699	-1,21 (-3,01; 0,59), 0,1871	82,46 NNT (169,72 NNH; 33,17 NNT)
AST >3×ULN	ODYSSEY Long-Term	78 tygodni	22/1533 (1,4%)	18/779 (2,3%)	0,62 (0,33; 1,15), 0,1305	-0,88 (-2,09; 0,34), 0,1566	114,21 NNT (297,71 NNH; 47,92 NNT)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	ODYSSEY FH I	78 tygodni	40/322 (12,4%)	18/163 (11,0%)	1,14 (0,63; 2,06), 0,6585	1,38 (-4,63; 7,39), 0,6529	72,49 NNH (13,53 NNH; 21,59 NNT)
	ODYSSEY Long-Term	78 tygodni	91/1550 (5,9%)	33/788 (4,2%)	1,43 (0,95; 2,15), 0,0875	1,68 (-0,14; 3,51), 0,0705	59,41 NNH (28,52 NNH; 711,64 NNT)
Ból mięśni	ODYSSEY FH I	78 tygodni	6/322 (1,9%)	11/163 (6,7%)	**0,26 (0,10; 0,72), 0,0097**	**-4,89 (-9,01; -0,76), 0,0203**	**20,47 NNT (11,10; 131,51) NNT**
	ODYSSEY Long-Term	78 tygodni	84/1550 (5,4%)	23/788 (2,9%)	**1,91 (1,19; 3,05), 0,0071**	**2,50 (0,87; 4,13), 0,0026**	**39,99 NNH (24,22; 114,66) NNH**

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* w badaniu ODYSSEY FH I pacjenci stosowali alirokumab w dawce 75 mg przyjmowany co 2 tygodnie, natomiast w badaniu ODYSSEY Long-Term pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie.

Punkt końcowy	Badanie	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)

† Cukrzyca u pacjentów bez historii cukrzycy.

‡ Pogorszenie cukrzycy u pacjentów z historią cukrzycy.

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; ULN – górna granica normy (ang. *upper limit of normal*).

7.1.2.3 Pozostałe zdarzenia niepożądane z badań RCT

Poniżej zestawiono wyniki pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach RCT. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowaniu zawału serca nieprowadzącego do zgonu w grupie przyjmującej alirokumab, niż w grupie placebo w zakresie miary względnej [OR=0,39, 95% CI=(0,19; 0,79)]. Pozostałe wyniki nie uzyskały istotności statystycznej zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej.

Tab. 37. Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach RCT.

Punkt końcowy	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Wyniki z badania ODYSSEY FH I						
Zapalenie nosogardła	78 tygodni	36/322 (11,2%)	12/163 (7,4%)	1,58 (0,80; 3,13), 0,1865	3,82 (-1,47; 9,10), 0,1567	26,19 NNH (10,99 NNH; 68,22 NNT)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	78 tygodni	22/322 (6,8%)	14/163 (8,6%)	0,78 (0,39; 1,57), 0,4866	-1,76 (-6,87; 3,35), 0,5003	56,93 NNT (29,83 NNH; 14,57 NNT)
Ból stawów	78 tygodni	20/322 (6,2%)	9/163 (5,5%)	1,13 (0,50; 2,55), 0,7623	0,69 (-3,70; 5,08), 0,7580	144,99 NNH (19,70 NNH; 27,05 NNT)
Grypa	78 tygodni	20/322 (6,2%)	10/163 (6,1%)	1,01 (0,46; 2,22), 0,9737	0,08 (-4,45; 4,61), 0,9737	1312,15 NNH (21,71 NNH; 22,45 NNT)
Ból pleców	78 tygodni	18/322 (5,6%)	7/163 (4,3%)	1,32 (0,54; 3,23), 0,5433	1,30 (-2,70; 5,29), 0,5253	77,19 NNH (18,89 NNH; 37,01 NNT)
Zapalenie zatok	78 tygodni	17/322 (5,3%)	7/163 (4,3%)	1,24 (0,50; 3,06), 0,6372	0,99 (-2,97; 4,94), 0,6256	101,52 NNH (20,24 NNH; 33,65 NNT)
Ból głowy	78 tygodni	15/322 (4,7%)	9/163 (5,5%)	0,84 (0,36; 1,95), 0,6792	-0,86 (-5,06; 3,33), 0,6867	115,86 NNT (30,02 NNH; 19,77 NNT)
Biegunka	78 tygodni	10/322 (3,1%)	5/163 (3,1%)	1,01 (0,34; 3,01), 0,9817	0,04 (-3,22; 3,29), 0,9817	2624,30 NNH (30,36 NNH; 31,08 NNT)
Zapalenie oskrzeli	78 tygodni	10/322 (3,1%)	9/163 (5,5%)	0,55 (0,22; 1,38), 0,2011	-2,42 (-6,40; 1,57), 0,2348	41,39 NNT (63,71 NNH; 15,62 NNT)
Zawroty głowy	78 tygodni	7/322 (2,2%)	6/163 (3,7%)	0,58 (0,19; 1,76), 0,3371	-1,51 (-4,81; 1,79), 0,3708	66,35 NNT (55,76 NNH; 20,80 NNT)
Choroba grypopodobna	78 tygodni	6/322 (1,9%)	1/163 (0,6%)	3,08 (0,37; 25,77), 0,3001	1,25 (-0,65; 3,15), 0,1978	80,01 NNH (31,72 NNH; 153,28 NNT)

Punkt końcowy	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Świąd	78 tygodni	2/318 (0,6%)	1/163 (0,6%)	1,03 (0,09; 11,39), 0,9838	0,02 (-1,47; 1,50), 0,9837	6479,25 NNH (66,85 NNH; 68,25 NNT)
Wyniki z badania ODYSSEY Long-Term						
Zgon z powodu choroby wieńcowej, w tym zgon z nieznanej przyczyny	78 tygodni	4/1550 (0,3%)	7/788 (0,9%)	0,29 (0,08; 0,99), 0,0480	-0,63 (-1,33; 0,07), 0,0785	158,66 NNT (1390,98 NNH; 75,05 NNT)
Zawał serca nieprowadzący do zgonu	78 tygodni	14/1550 (0,9%)	18/788 (2,3%)	**0,39 (0,19; 0,79), 0,0087**	-1,38 (-2,53; -0,24), 0,0180	**72,41 NNT (39,59; 422,86) NNT**
Śmiertelny lub nieśmiertelny udar niedokrwienny	78 tygodni	9/1550 (0,6%)	2/788 (0,3%)	2,30 (0,49; 10,65), 0,2886	0,33 (-0,19; 0,84), 0,2146	305,96 NNH (118,61 NNH; 528,00 NNT)
Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	78 tygodni	0/1550 (0,0%)	1/788 (0,1%)	0,17 (0,01; 4,16), 0,2769	-0,13 (-0,44; 0,19), 0,4324	788,00 NNT (526,56 NNH; 225,37 NNT)
Zastoinowa niewydolność serca wymagająca hospitalizacji	78 tygodni	9/1550 (0,6%)	3/788 (0,4%)	1,53 (0,41; 5,66), 0,5256	0,20 (-0,37; 0,77), 0,4938	500,16 NNH (129,43 NNH; 268,28 NNT)
Procedura rewaskularyzacji wieńcowej wywołanej niedokrwieniem	78 tygodni	48/1550 (3,1%)	24/788 (3,0%)	1,02 (0,62; 1,67), 0,9461	0,05 (-1,43; 1,53), 0,9460	1957,37 NNH (65,41 NNH; 70,10 NNT)
Amnezja	78 tygodni	5/1550 (0,3%)	0/788 (0,0%)	5,61 (0,31; 101,63), 0,2431	0,32 (-0,02; 0,67), 0,0661	310,00 NNH (150,01 NNH; 4662,39 NNT)
Osłabienie pamięci	78 tygodni	4/1550 (0,3%)	1/788 (0,1%)	2,04 (0,23; 18,25), 0,5251	0,13 (-0,22; 0,49), 0,4682	762,42 NNH (205,96 NNH; 448,00 NNT)
Stan splątania	78 tygodni	4/1550 (0,3%)	1/788 (0,1%)	2,04 (0,23; 18,25), 0,5251	0,13 (-0,22; 0,49), 0,4682	762,42 NNH (205,96 NNH; 448,00 NNT)

Punkt końcowy	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* w badaniu ODYSSEY FH I pacjenci stosowali alirokumab w dawce 75 mg przyjmowany co 2 tygodnie, natomiast w badaniu ODYSSEY Long-Term pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie.

AE — zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); ALT — aminotransferaza alaninowa; AST — aminotransferaza asparaginianowa; CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka; ULN — górna granica normy (ang. *upper limit of normal*).

7.1.2.4 Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań innego rodzaju

Poniżej zestawiono wyniki z badań jednoramiennych (ODYSSEY OLE, ODYSSEY APPRISE oraz NCT01576484) oraz badania RCT 2 fazy (NCT01266876) mającego na celu porównanie stosowania różnych dawek alirokumabu.

W Tab. 38 zestawiono wyniki bezpieczeństwa raportowane w badaniu NCT01266876 mającym na celu porównanie różnych dawek alirokumabu vs placebo. Stosowanie alirokumabu (w dawce 150 mg Q2W, 300 mg Q4W, 150 mg Q4W oraz 200 mg Q4W) charakteryzuje się porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego. Wyniki oszacowanych miar efektu nie uzyskały istotności statystycznej zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej dla prawie wszystkich raportowanych zdarzeń niepożądanych w każdej z badanych grup.

Tab. 38. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa z badania NCT01266876.

Punkt końcowy	Horyzont, tygodnie	Alirokumab, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Alirokumab w dawce 150 mg Q2W vs placebo						
Dowolne AE	12 tygodni	12/16 (75,0%)	9/15 (60,0%)	2,00 (0,43; 9,26), 0,3753	15,00 (-17,63; 47,63), 0,3676	6,67 NNH (2,10 NNH; 5,67 NNT)
Zakażenia i infestacje	12 tygodni	1/16 (6,3%)	2/15 (13,3%)	0,43 (0,04; 5,35), 0,5142	-7,08 (-27,98; 13,81), 0,5064	14,12 NNT (7,24 NNH; 3,57 NNT)
Zaburzenia układu nerwowego	12 tygodni	3/16 (18,8%)	0/15 (0,0%)	8,04 (0,38; 170,00), 0,1807	18,75 (-2,28; 39,78), 0,0805	5,33 NNH (2,51 NNH; 43,91 NNT)
Zaburzenia naczyniowe	12 tygodni	1/16 (6,3%)	2/15 (13,3%)	0,43 (0,04; 5,35), 0,5142	-7,08 (-27,98; 13,81), 0,5064	14,12 NNT (7,24 NNH; 3,57 NNT)
Zaburzenia układu oddechowego	12 tygodni	2/16 (12,5%)	1/15 (6,7%)	2,00 (0,16; 24,66), 0,5887	5,83 (-14,71; 26,38), 0,5778	17,14 NNH (3,79 NNH; 6,80 NNT)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	12 tygodni	5/16 (31,3%)	1/15 (6,7%)	6,36 (0,65; 62,70), 0,1128	24,58 (-1,40; 50,57), 0,0637	4,07 NNH (1,98 NNH; 71,37 NNT)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego	12 tygodni	2/16 (12,5%)	2/15 (13,3%)	0,93 (0,11; 7,59), 0,9449	-0,83 (-24,47; 22,80), 0,9449	120,00 NNT (4,39 NNH; 4,09 NNT)
Zaburzenia nerek	12 tygodni	0/16 (0,0%)	1/15 (6,7%)	0,29 (0,01; 7,77), 0,4628	-6,67 (-23,05; 9,72), 0,4252	15,00 NNT (10,29 NNH; 4,34 NNT)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	12 tygodni	7/16 (43,8%)	2/15 (13,3%)	5,06 (0,85; 30,18), 0,0754	**30,42 (0,64; 60,20), 0,0453**	**3,29 NNH (1,66; 156,94) NNH**
Alirokumab w dawce 300 mg Q4W vs placebo						
Dowolne AE	12 tygodni	13/15 (86,7%)	9/15 (60,0%)	4,33 (0,71; 26,53), 0,1127	26,67 (-3,51; 56,84), 0,0833	3,75 NNH (1,76 NNH; 28,49 NNT)

Punkt końcowy	Horyzont, tygodnie	Alirokumab, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Zakażenia i infestacje	12 tygodni	6/15 (40,0%)	2/15 (13,3%)	4,33 (0,71; 26,53), 0,1127	26,67 (-3,51; 56,84), 0,0833	3,75 NNH (1,76 NNH; 28,49 NNT)
Zaburzenia układu nerwowego	12 tygodni	1/15 (6,7%)	0/15 (0,0%)	3,21 (0,12; 85,21), 0,4862	6,67 (-9,97; 23,30), 0,4321	15,00 NNH (4,29 NNH; 10,03 NNT)
Zaburzenia naczyniowe	12 tygodni	0/15 (0,0%)	2/15 (13,3%)	0,17 (0,01; 3,96), 0,2727	-13,33 (-33,06; 6,40), 0,1853	7,50 NNT (15,64 NNH; 3,02 NNT)
Zaburzenia układu oddechowego	12 tygodni	1/15 (6,7%)	1/15 (6,7%)	1,00 (0,06; 17,62), 1,0000	0,00 (-17,85; 17,85), 1,0000	N.A. NNH (5,60 NNH; 5,60 NNT)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	12 tygodni	2/15 (13,3%)	1/15 (6,7%)	2,15 (0,17; 26,67), 0,5501	6,67 (-14,67; 28,00), 0,5403	15,00 NNH (3,57 NNH; 6,82 NNT)
Zaburzenia skóry	12 tygodni	3/15 (20,0%)	0/15 (0,0%)	8,68 (0,41; 184,29), 0,1657	20,00 (-1,98; 41,98), 0,0745	5,00 NNH (2,38 NNH; 50,57 NNT)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego	12 tygodni	2/15 (13,3%)	2/15 (13,3%)	1,00 (0,12; 8,21), 1,0000	0,00 (-24,33; 24,33), 1,0000	N.A. NNH (4,11 NNH; 4,11 NNT)
Zaburzenia nerek	12 tygodni	0/15 (0,0%)	1/15 (6,7%)	0,31 (0,01; 8,29), 0,4862	-6,67 (-23,30; 9,97), 0,4321	15,00 NNT (10,03 NNH; 4,29 NNT)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	12 tygodni	7/15 (46,7%)	2/15 (13,3%)	5,69 (0,94; 34,46), 0,0586	33,33 (2,78; 63,88), 0,0325	**3,00 NNH (1,57; 35,94) NNH**
Alirokumab w dawce 150 mg Q4W vs placebo						
Dowolne AE	12 tygodni	12/15 (80,0%)	9/15 (60,0%)	2,67 (0,52; 13,66), 0,2392	20,00 (-12,01; 52,01), 0,2207	5,00 NNH (1,92 NNH; 8,33 NNT)
Zakażenia i infestacje	12 tygodni	4/15 (26,7%)	2/15 (13,3%)	2,36 (0,36; 15,46), 0,3692	13,33 (-14,89; 41,56), 0,3545	7,50 NNH (2,41 NNH; 6,71 NNT)
Zaburzenia układu nerwowego	12 tygodni	3/15 (20,0%)	0/15 (0,0%)	8,68 (0,41; 184,29), 0,1657	20,00 (-1,98; 41,98), 0,0745	5,00 NNH (2,38 NNH; 50,57 NNT)

Punkt końcowy	Horyzont, tygodnie	Alirokumab, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Zaburzenia naczyniowe	12 tygodni	0/15 (0,0%)	2/15 (13,3%)	0,17 (0,01; 3,96), 0,2727	-13,33 (-33,06; 6,40), 0,1853	7,50 NNT (15,64 NNH; 3,02 NNT)
Zaburzenia układu oddechowego	12 tygodni	3/15 (20,0%)	1/15 (6,7%)	3,50 (0,32; 38,23), 0,3044	13,33 (-10,52; 37,19), 0,2733	7,50 NNH (2,69 NNH; 9,50 NNT)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	12 tygodni	7/15 (46,7%)	1/15 (6,7%)	**12,25 (1,27; 118,37), 0,0304**	**40,00 (11,77; 68,23), 0,0055**	**2,50 NNH (1,47; 8,49) NNH**
Zaburzenia skóry	12 tygodni	1/15 (6,7%)	0/15 (0,0%)	3,21 (0,12; 85,21), 0,4862	6,67 (-9,97; 23,30), 0,4321	15,00 NNH (4,29 NNH; 10,03 NNT)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego	12 tygodni	2/15 (13,3%)	2/15 (13,3%)	1,00 (0,12; 8,21), 1,0000	0,00 (-24,33; 24,33), 1,0000	N.A. NNH (4,11 NNH; 4,11 NNT)
Zaburzenia nerek	12 tygodni	3/15 (20,0%)	1/15 (6,7%)	3,50 (0,32; 38,23), 0,3044	13,33 (-10,52; 37,19), 0,2733	7,50 NNH (2,69 NNH; 9,50 NNT)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	12 tygodni	4/15 (26,7%)	2/15 (13,3%)	2,36 (0,36; 15,46), 0,3692	13,33 (-14,89; 41,56), 0,3545	7,50 NNH (2,41 NNH; 6,71 NNT)
Alirokumab w dawce 200 mg Q4W vs placebo						
Dowolne AE	12 tygodni	13/16 (81,3%)	9/15 (60,0%)	2,89 (0,57; 14,68), 0,2009	21,25 (-10,06; 52,56), 0,1835	4,71 NNH (1,90 NNH; 9,94 NNT)
Zakażenia i infestacje	12 tygodni	4/16 (25,0%)	2/15 (13,3%)	2,17 (0,33; 14,06), 0,4177	11,67 (-15,65; 38,98), 0,4025	8,57 NNH (2,57 NNH; 6,39 NNT)
Zaburzenia układu nerwowego	12 tygodni	2/16 (12,5%)	0/15 (0,0%)	5,34 (0,24; 121,01), 0,2923	12,50 (-6,37; 31,37), 0,1942	8,00 NNH (3,19 NNH; 15,69 NNT)
Zaburzenia naczyniowe	12 tygodni	1/16 (6,3%)	2/15 (13,3%)	0,43 (0,04; 5,35), 0,5142	-7,08 (-27,98; 13,81), 0,5064	14,12 NNT (7,24 NNH; 3,57 NNT)
Zaburzenia układu oddechowego	12 tygodni	2/16 (12,5%)	1/15 (6,7%)	2,00 (0,16; 24,66), 0,5887	5,83 (-14,71; 26,38), 0,5778	17,14 NNH (3,79 NNH; 6,80 NNT)

Punkt końcowy	Horyzont, tygodnie	Alirokumab, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	12 tygodni	6/16 (37,5%)	1/15 (6,7%)	8,40 (0,87; 81,08), 0,0658	**30,83 (3,96; 57,71), 0,0245**	**3,24 NNH (1,73; 25,24) NNH**
Zaburzenia skóry	12 tygodni	1/16 (6,3%)	0/15 (0,0%)	3,00 (0,11; 79,50), 0,5111	6,25 (-9,70; 22,20), 0,4425	16,00 NNH (4,50 NNH; 10,31 NNT)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego	12 tygodni	2/16 (12,5%)	2/15 (13,3%)	0,93 (0,11; 7,59), 0,9449	-0,83 (-24,47; 22,80), 0,9449	120,00 NNT (4,39 NNH; 4,09 NNT)
Zaburzenia nerek	12 tygodni	1/16 (6,3%)	1/15 (6,7%)	0,93 (0,05; 16,39), 0,9624	-0,42 (-17,74; 16,90), 0,9624	240,00 NNT (5,92 NNH; 5,64 NNT)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	12 tygodni	7/16 (43,8%)	2/15 (13,3%)	5,06 (0,85; 30,18), 0,0754	**30,42 (0,64; 60,20), 0,0453**	**3,29 NNH (1,66; 156,94) NNH**

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; Q2W – co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*), Q4W – co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*).

Tab. 39. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ODYSSEY OLE.

Punkt końcowy	n/N (%)		
	placebo -> ALI 75/150 Q2W	ALI 75/150 Q2W -> ALI 75/150 Q2W	ogółem
dowolne TEAE	572/655 (87,3%)	277/330 (83,9%)	849/985 (86,2%)
dowolne SAE występujące podczas leczenia	144/655 (22,0%)	68/330 (20,6%)	212/985 (21,5%)
TEAE prowadzące do zgonu	8/655 (1,2%)	6/330 (1,8%)	14/985 (1,4%)
TEAE prowadzące do trwałego przerwania leczenia	23/655 (3,5%)	10/330 (3,0%)	33/985 (3,4%)
Zdarzenia sercowo-naczyniowe potwierdzone orzeczeniem	14/655 (2,1%)	9/330 (2,7%)	23/985 (2,3%)
Najczęściej zgłaszane TEAE (≥5% populacji całkowitej)			
Zakażenie wirusowe górnych dróg oddechowych	93/655 (14,2%)	51/330 (15,5%)	144/985 (14,6%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	71/655 (10,8%)	31/330 (9,4%)	102/985 (10,4%)
Grypa	61/655 (9,3%)	34/330 (10,3%)	95/985 (9,6%)
Bóle stawów	61/655 (9,3%)	34/330 (10,3%)	95/985 (9,6%)
Bóle pleców	56/655 (8,5%)	26/330 (7,9%)	82/985 (8,3%)
Biegunka	43/655 (6,6%)	19/330 (5,8%)	62/985 (6,3%)
Zapalenie oskrzeli	42/655 (6,4%)	19/330 (5,8%)	61/985 (6,2%)
Bóle mięśni	44/655 (6,7%)	15/330 (4,5%)	59/985 (6,0%)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	28/655 (4,3%)	26/330 (7,9%)	54/985 (5,5%)
Nadciśnienie	38/655 (5,8%)	14/330 (4,2%)	52/985 (5,3%)
Choroba grypopodobna	40/655 (6,1%)	12/330 (3,6%)	52/985 (5,3%)
TEAE o szczególnym znaczeniu			
Ogólne lub miejscowe zdarzenia alergiczne	82/655 (12,5%)	40/330 (12,1%)	122/985 (12,4%)
Zdarzenia neurologiczne	20/655 (3,1%)	12/330 (3,6%)	32/985 (3,2%)
Zaburzenia neuropoznawcze	9/655 (1,4%)	8/330 (2,4%)	17/985 (1,7%)
Zaburzenia wątroby	38/655 (5,8%)	13/330 (3,9%)	51/985 (5,2%)
Zaburzenia okulistyczne	15/655 (2,3%)	8/330 (2,4%)	23/985 (2,3%)
Cukrzyca i powikłania cukrzycowe	32/655 (4,9%)	10/330 (3,0%)	42/985 (4,3%)
Przedawkowanie (przypadkowe lub celowe) badanego leku	21/655 (3,2%)	5/330 (1,5%)	26/985 (2,6%)

ALI – alirokumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; SAE – poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*); TEAE – zdarzenie niepożądane występujące podczas leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); Q2W – co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*).

Tab. 40. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ODYSSEY APPRISE.

Punkt końcowy	HeFH n/N (%)
Dowolne TEAE	424/636 (66,3%)
SAE wymagające leczenia	68/636 (10,7%)
Zgon z powodu TEAE	2/636 (0,3%)
Przerwanie leczenia z powodu TEAE	21/636 (3,3%)
SAE występujące u ≥2 pacjentów	
Dławica piersiowa	6/636 (0,9%)
Dławica piersiowa niestabilna	4/636 (0,6%)
Choroba tętnic wieńcowych	3/636 (0,5%)
Zwężenie tętnicy wieńcowej	3/636 (0,5%)
Ostry zespół wieńcowy	2/636 (0,3%)
Ostry zawał mięśnia sercowego	4/636 (0,6%)
Migotanie przedsionków	2/636 (0,3%)
Niedokrwienie mięśnia sercowego	2/636 (0,3%)
Zwężenie stentu naczyniowego	2/636 (0,3%)
Zapalenie uchyłków	2/636 (0,3%)
Zawał mięśnia sercowego	2/636 (0,3%)
Omdlenia	2/636 (0,3%)
AE o szczególnym znaczeniu	
Wzrost ALT	8/636 (1,3%)
Zdarzenie alergiczne wymagające konsultacji z innym lekarzem	1/636 (0,2%)
Miejscowa reakcja w miejscu wstrzyknięcia o charakterze alergicznym	0
Ciąża	4/636 (0,6%)
Objawowe przedawkowanie alirokumabu	0
Zdarzenie neurologiczne wymagające dodatkowego badania/procedury i/lub skierowania do specjalisty	1/636 (0,2%)
Zdarzenie neuropoznawcze*	8/636 (1,3%)
TEAE występujące u ≥5% pacjentów	
Zapalenie nosogardła	44/636 (6,9%)
Ból mięśni	44/636 (6,9%)
Ból głowy	43/636 (6,8%)
Grypa	34/636 (5,3%)

* Zdarzenia neuropoznawcze zdefiniowano, korzystając zarówno z list sponsora, jak i listy CMQ FDA.

AE — zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); ALT — aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); HeFH — heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. *heterozygous familial hypercholesterolaemia*); n — liczba osób, u które) wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; SAE — poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); TEAE — zdarzenie niepożądane występujące podczas leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*).

Tab. 41. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu NCT01576484 w horyzoncie 156 tygodni.

Punkt końcowy	Alirokumab n/N (%)
dowolne TEAE	54/58 (93,1%)
dowolne poważne TEAE	12/58 (20,7%)
TEAE prowadzące do trwałego przerwania leczenia	2/58 (3,4%)
TEAE prowadzące do zgonu	0
Zdarzenia sercowo-naczyniowe potwierdzone orzeczeniem	2/58 (3,4%)
TEAE występujące u ≥5% pacjentów*	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	14/58 (24,1%)
Zapalenie nosogardła	12/58 (20,7%)
Zapalenie oskrzeli	11/58 (19%)
Zakażenie dróg moczowych	7/58 (12,1%)
Grypa	6/58 (10,3%)
Zapalenie żołądka i jelit	6/58 (10,3%)
Zapalenie zatok	5/58 (8,6%)
Zapalenie spojówek	3/58 (5,2%)
Zakażenie zęba	3/58 (5,2%)
Zakażenie ucha	3/58 (5,2%)
Anemia	3/58 (5,2%)
Alergia sezonowa	3/58 (5,2%)
Lęk	5/58 (8,6%)
Ból głowy	11/58 (19%)
Zawroty głowy	5/58 (8,6%)
Zespół cieśni nadgarstka	3/58 (5,2%)
Nadciśnienie	4/58 (6,9%)
Kaszel	6/58 (10,3%)
Ból gardła	3/58 (5,2%)
Biegunka	8/58 (13,8%)
Choroba	4/58 (6,9%)
Nudności	4/58 (6,9%)
Wymioty	4/58 (6,9%)
Ból brzucha	3/58 (5,2%)
Pokrzywka	4/58 (6,9%)
Ból stawów	11/58 (19%)
Ból mięśni	9/58 (15,5%)
Ból pleców	8/58 (13,8%)
Choroba zwyrodnieniowa stawów	5/58 (8,6%)
Ból kończyn	5/58 (8,6%)

Punkt końcowy	Alirokumab n/N (%)
Zapalenie ścięgna	3/58 (5,2%)
Ból szyi	3/58 (5,2%)
Siniak w miejscu wstrzyknięcia	11/58 (19,0%)
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	7/58 (12,1%)
Zmęczenie	5/58 (8,6%)
Ból w miejscu wstrzyknięcia	5/58 (8,6%)
Guz w miejscu wstrzyknięcia	3/58 (5,2%)
Przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia*	2/58 (3,4%)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia*	2/58 (3,4%)
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia*	2/58 (3,4%)
Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia*	1/58 (1,7%)
Świąd w miejscu wstrzyknięcia*	1/58 (1,7%)
Pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia*	1/58 (1,7%)
Skręcenie więzadła	5/58 (8,6%)
Ból zabiegowy	3/58 (5,2%)
TEAE o szczególnym znaczeniu	
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	21/58 (36,2%)
Zdarzenia alergiczne	6/58 (10,3%)
Zdarzenia neurologiczne	5/58 (8,6%)
Niedoczulica	2/58 (3,4%)
Parestezja	2/58 (3,4%)
Neuralgia	1/58 (1,7%)
Zdarzenia neuropoznawcze	3/58 (5,2%)
Zaburzenia uwagi	2/58 (3,4%)
Amnezja	1/58 (1,7%)
Upośledzenie pamięci	1/58 (1,7%)

* Chociaż zgłaszane przez <5% pacjentów, reakcje w miejscu wstrzyknięcia są szczególnie interesujące, biorąc pod uwagę, że alirokumab jest lekiem wstrzykiwanym i takie zdarzenia są zaraportowane i przedstawione w niniejszej tabelce.

n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; TEAE — zdarzenie niepożądane występujące podczas leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*).

7.2 Populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

7.2.1 Analiza skuteczności

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

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

7.2.1.1.1 Pierwszorzędowy punkt końcowy — poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)

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

Skumulowana częstość wystąpienia MACE była istotnie mniejsza w grupie pacjentów leczonych alirokumabem w porównaniu z grupą placebo (HR=0,85; 95% CI: 0,78-0,93; p<0,001, Tab. 42; Rys. 9). Oszacowane prawdopodobieństwo wystąpienia MACE po 4 latach obserwacji wyniosło 12,5% w grupie alirokumabu i 14,5% w grupie placebo. Według predefiniowanej analizy dotyczącej skuteczności leczenia alirokumabem w porównaniu z placebo w zależności od czasu obserwacji wykazano, że w ciągu pierwszych 12 miesięcy obserwacji redukcja ryzyka wystąpienia MACE była taka sama jak w grupie placebo (HR=0,94; 95% CI: 0,83-1,08; p=0,38) natomiast po 1 roku obserwacji była istotnie większa (HR=0,77; 95% CI: 0,69-0,87; p<0,001).

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono analizę w predefiniowanych wyodrębnionych podgrupach (wiek, płeć, rasa, region pochodzenia, indeksowany rodzaj ostrego zespołu wieńcowego, czas do randomizacji, intensywność leczenia statynami, wyjściowy poziom LDL-C, nie-HDL-C, ApoB, hs-CRP). Nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami co wskazuje, że przewaga alirokumabu względem placebo dotyczyła całej analizowanej populacji niezależnie od występowania testowanych zmiennych (Rys. 10). Ponadto w podgrupie pacjentów pochodzących z Europy Środkowo-Wschodniej, której 17% stanowili obywatele Polski, skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w zapobieganiu MACE była zbliżona jak w ogólnej populacji badania i bliska istotności statystycznej (HR=0,84; 95% CI: 0,70; 1,01; por. Rys. 9 poniżej).

Tab. 42 Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: poważne zdarzenia sercowo naczyniowe (MACE).

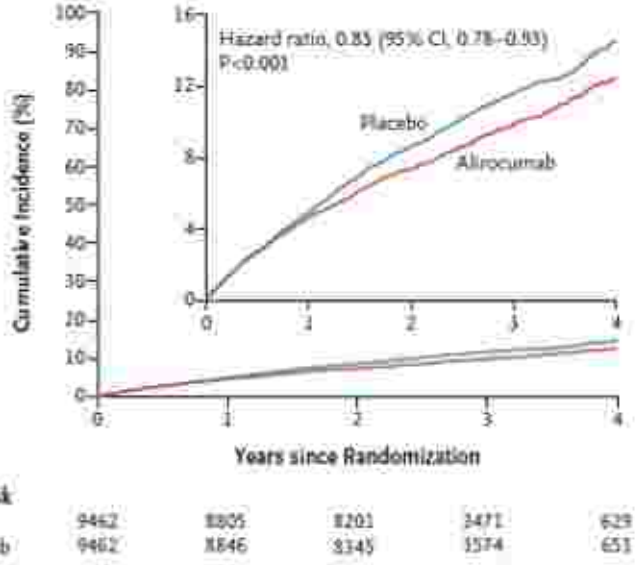
Alirokumab			Placebo			p-value	HR* (95% CI) p-value*	RD† [%] (95% CI) p-value	NNT† (95% CI)
n	N	%	n	N	%				
903	9462	9,5%	1052	9462	11,1%	<0,001	0,85 (0,78-0,93) <0,001	-1,57 (-2,44; -0,71) p<0,001	64 (41; 141)

[1] zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawał serca niezakończony zgonem, niedokrwienny udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji

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

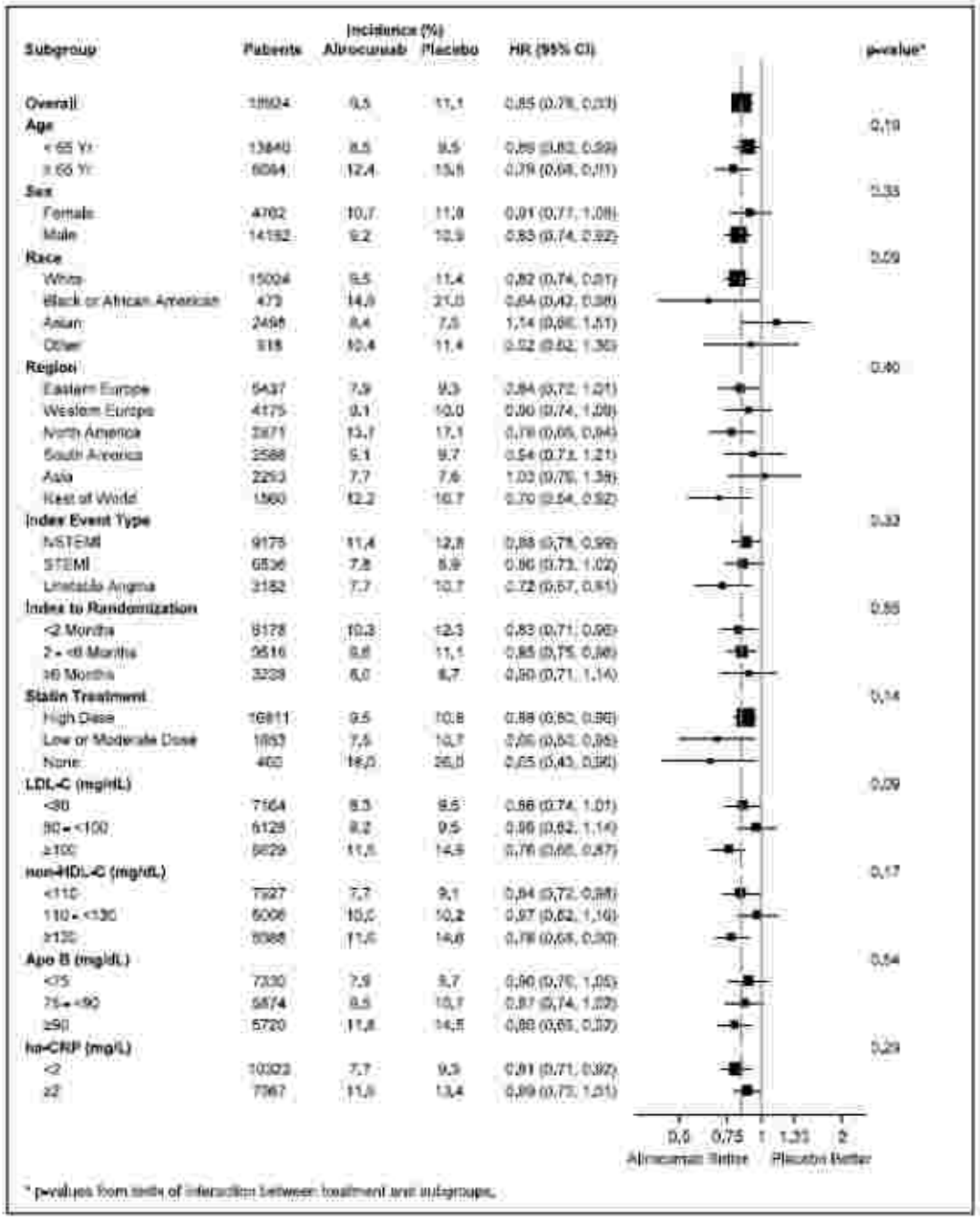
† oszacowanie własne

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



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

Rys. 10. Analiza w podgrupach dla pierwszorzędowego punktu końcowego MACE w badaniu ODYSSEY OUTCOMES dla porównania alirokumabu z placebo oraz wartości p-value dla interakcji (źródło: Schwartz 2018).



7.2.1.1.2 Główne drugorzędowe punkty końcowe

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES jako główne drugorzędowe punkty końcowe oceniano wpływ leczenia alirokumabem w porównaniu z placebo w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym oraz zgonom z jakiejkolwiek przyczyny (Tab. 43). Stosowanie alirokumabu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia złożonych punktów końcowych, dotyczących:

- jakiegokolwiek zdarzenia związanego z chorobą niedokrwienną serca (HR=0,88; 95% CI: 0,81-0,95, p=0,001; Rys. 11);
- poważnego zdarzenia niedokrwiennego serca (HR=0,88; 95% CI:0,80-0,96; p=0,006; Rys. 12);
- jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego (HR=0,87; 95% CI: 0,81-0,94; p<0,001; Rys. 13);
- zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem, udaru niedokrwiennego niezakończonego zgonem (HR=0,86; 95% CI: 0,79-0,93; p<0,001; Rys. 14),
- zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (HR=0,85; 95% CI: 0,73-0,98; nominalne p=0,03, Rys. 17).

Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą alirokumabu a placebo w zapobieganiu zgonom z powodu choroby wieńcowej (Rys. 15) oraz zgonom z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego (Rys. 16).

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

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES mediana obserwacji wyniosła 2,8 roku przy czym 8242 (44% pacjentów włączonych do badania) zrandomizowano co najmniej 3 lata przed planowanym zakończeniem badania natomiast 10 682 pacjentów w okresie krótszym niż 3 lata. Tym samym 8242 pacjentów było obserwowanych przez 3-5 lat. Efekt stosowania alirokumabu w porównaniu z placebo w zmniejszaniu ryzyka względnego zgonu z jakiejkolwiek przyczyny był większy w podgrupie pacjentów zrandomizowanych do badania ≥ 3 lata przed jego zakończeniem (HR=0,78; 95% CI: 0,65-0,94; nominalne p=0,01, Rys. 18B) w porównaniu z ogólną populacją pacjentów (HR=0,85; 95% CI:0,73-0,98; nominalne p=0,03, Rys. 18A). W przypadku pacjentów kwalifikujących się do < 3 lat obserwacji skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w redukcji ryzyka zgonu z jakiejkolwiek przyczyny była nieistotna statystycznie (HR=0,96; 95% CI: 0,76-1,21; nominalne p=0,71).

Tab. 43 Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: główne drugorzędowe punkty końcowe.

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

[1] zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem;

[2] zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem;

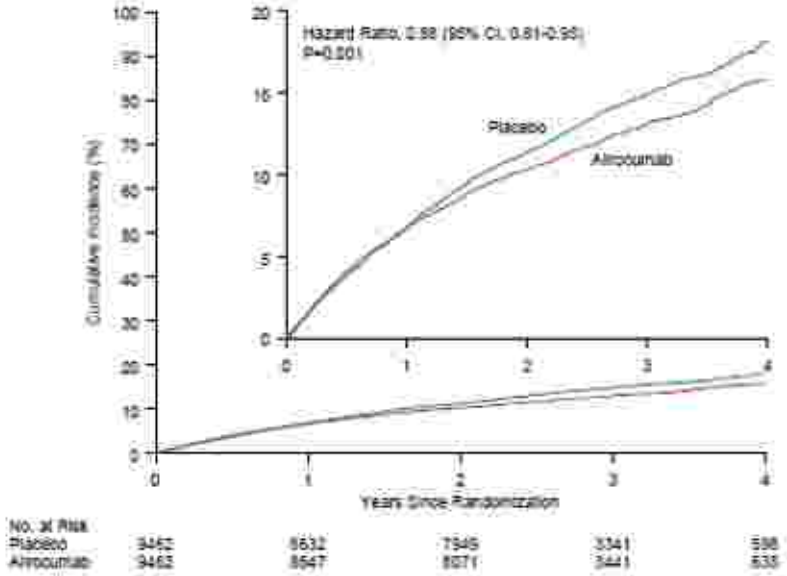
[&] zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwienny niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem;

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

[#] oszacowanie własne

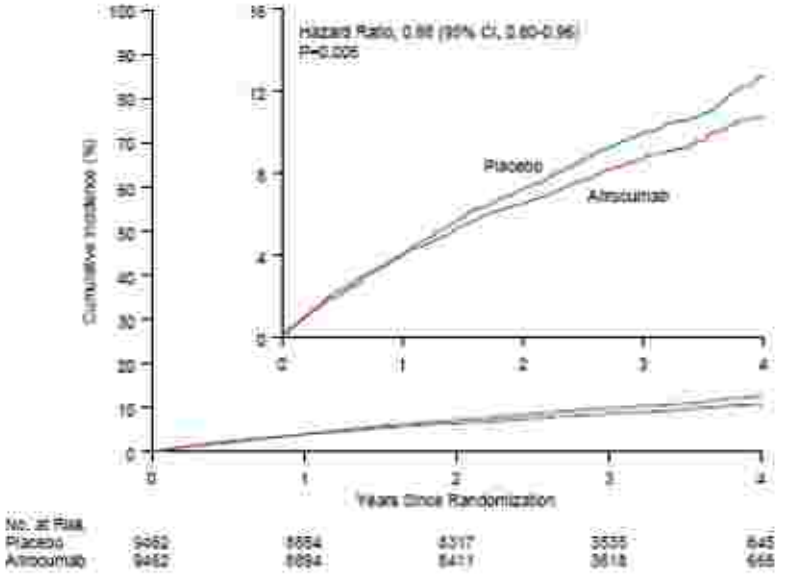
^ p-value nominalne

Rys. 11. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia związanego z chorobą niedokrwienną serca† w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018).



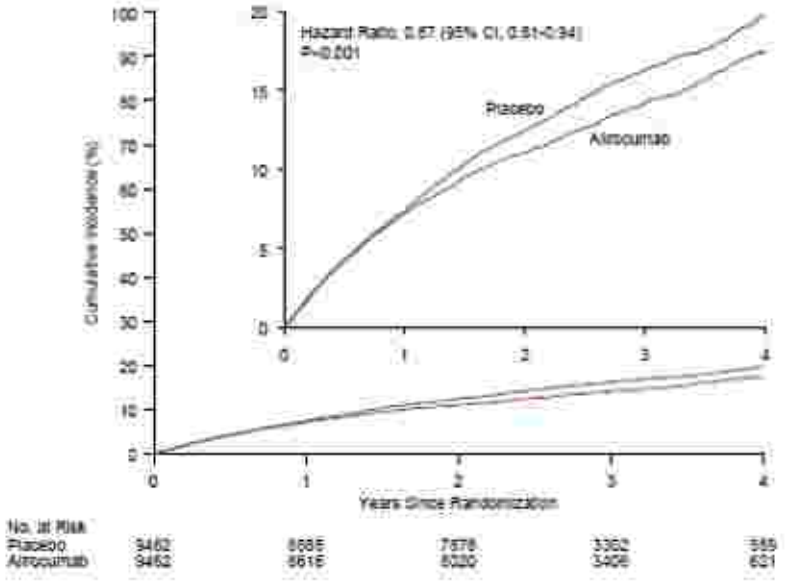
† zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem

Rys. 12. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia poważnego zdarzenia niedokrwiennego serca† w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018).



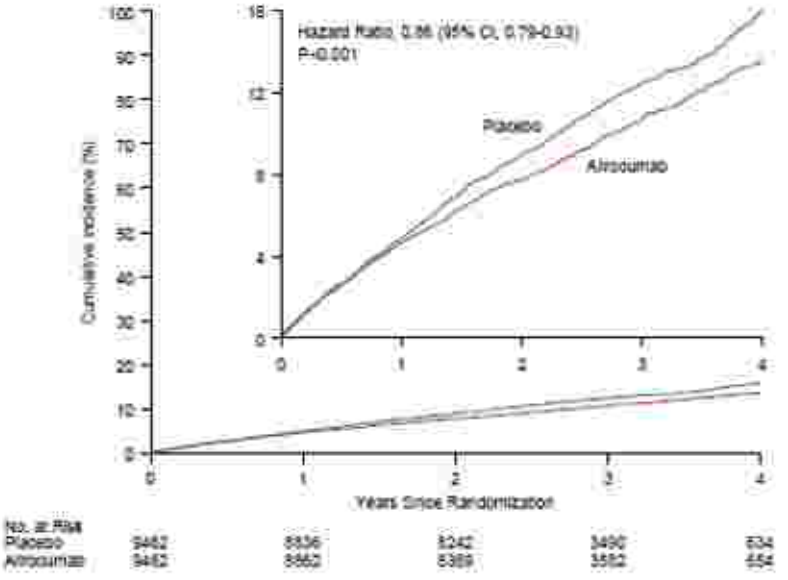
[7] zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem

Rys. 13. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego[8] w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018).

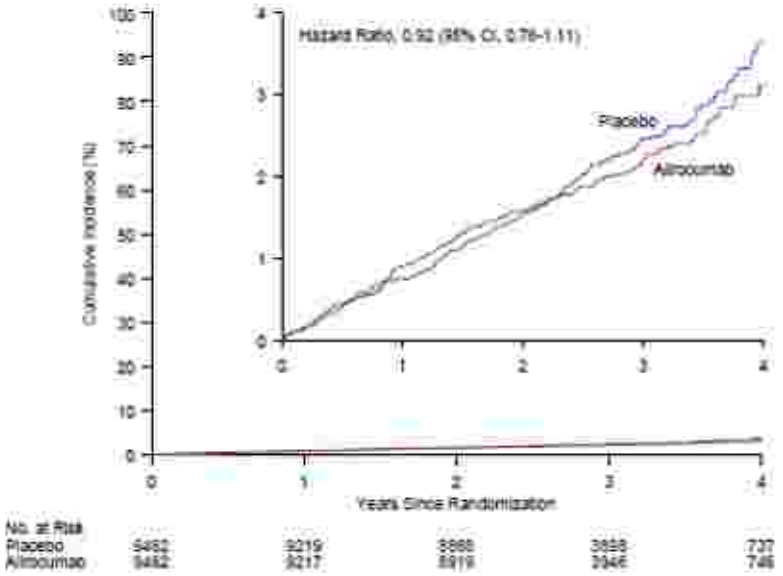


[8] zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwienny niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem

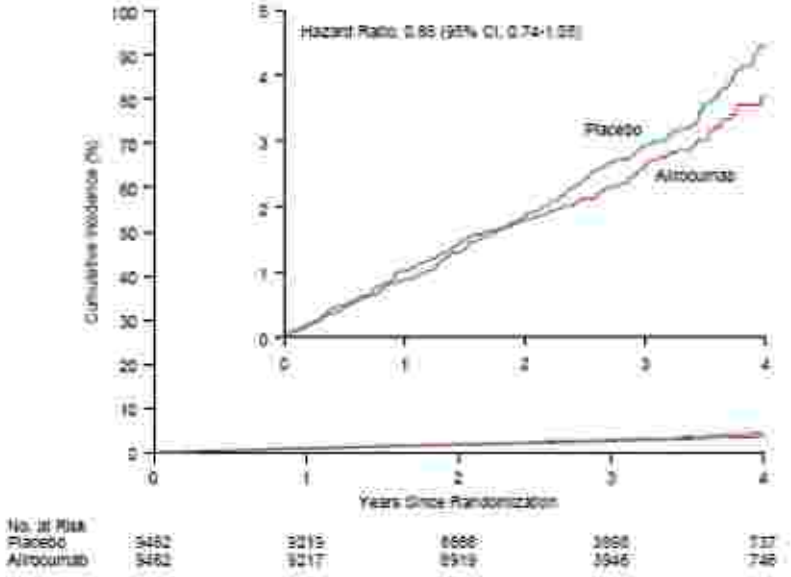
Rys. 14. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem, udaru niedokrwiennego niezakończonego zgonem w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018).



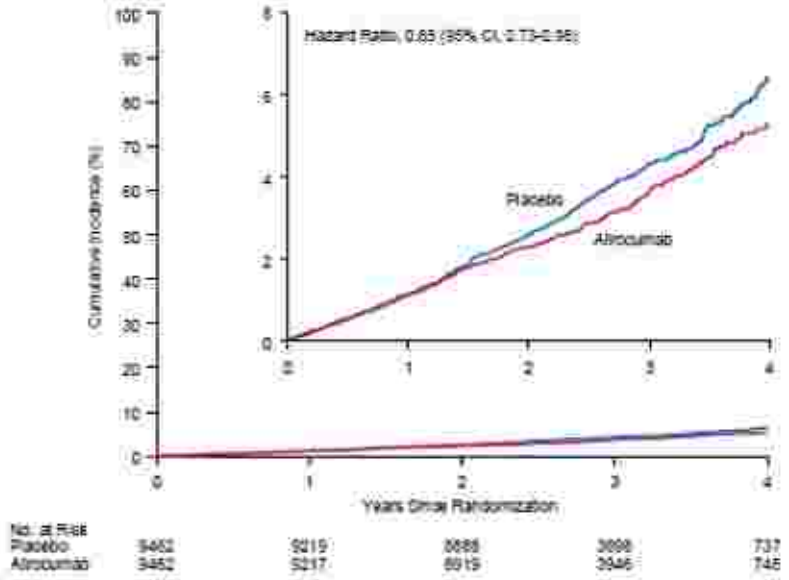
Rys. 15. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z powodu choroby wieńcowej w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018).



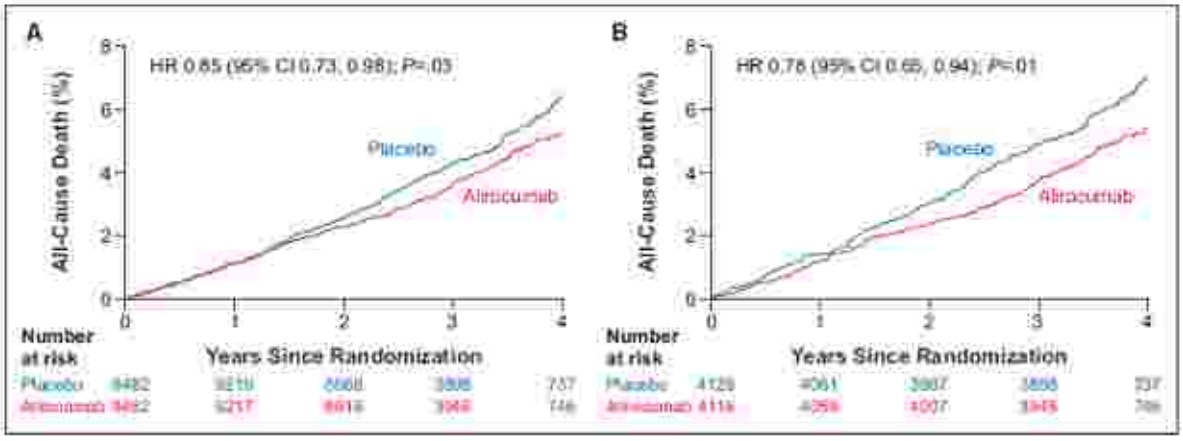
Rys. 16. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018).



Rys. 17. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z jakiejkolwiek przyczyny w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018).



Rys. 18. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z jakiejkolwiek przyczyny w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w ogólnej populacji włączonej do badania (A) i pacjentów kwalifikujących się do ≥ 3-letniej obserwacji (B): alirokumab vs placebo (źródło: Steg 2019).



7.2.1.1.3 Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe

Skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w zapobieganiu pozostałym drugorzędowym punktom końcowym w badaniu ODYSSEY OUTCOMES zestawiono w Tab. 44. Stosowanie alirokumabu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem względnym wystąpienia:

- zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem (HR=0,86; 95% CI: 0,77-0,96);
- udaru niedokrwiennego (HR=0,73; 95% CI: 0,57-0,93);
- niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji (HR=0,61; 95% CI: 0,41-0,92);
- niedokrwienia wieńcowego prowadzącego do rewaskularyzacji (HR=0,88; 95% CI: 0,79-0,97).

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

Tab. 44 Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: pozostałe drugorzędowe punkty końcowe (źródło: Schwartz 2018).

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

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

** na podstawie publikacji Steg 2019

‡ oszacowanie własne

7.2.1.1.4 Średni poziom LDL-C

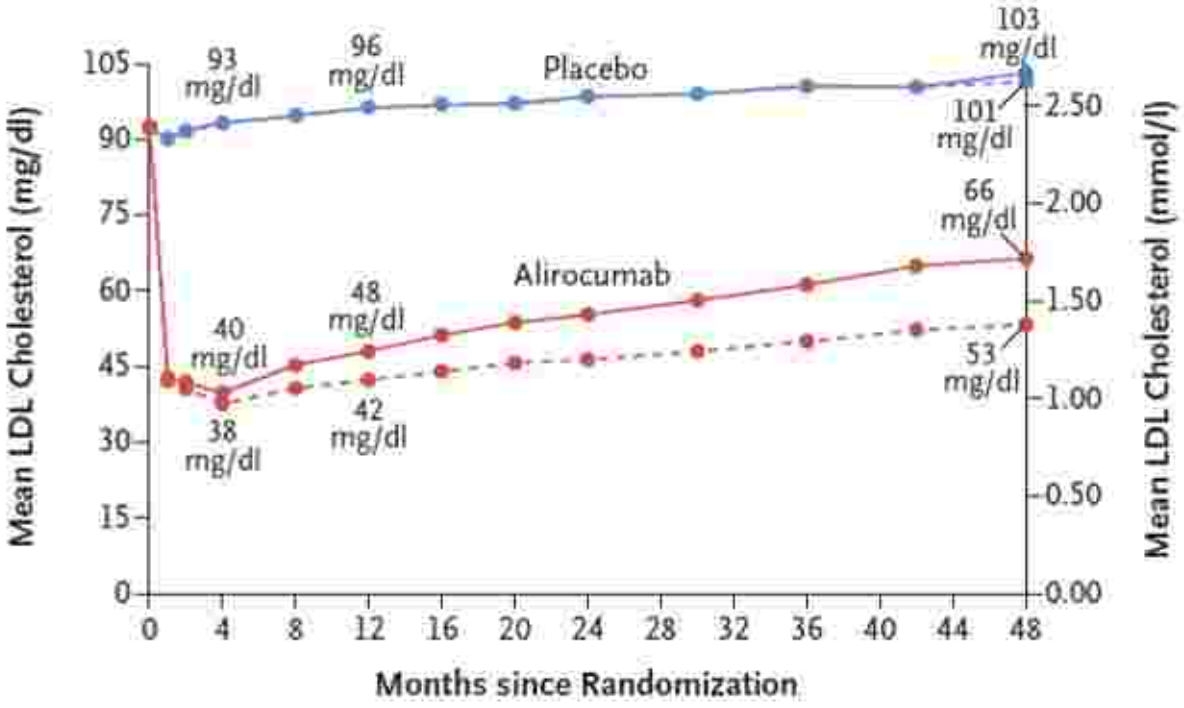
Na Rys. 19 przedstawiono zmiany średniego poziomu LDL-C w czasie trwania leczenia (48 mies.). Wyjściowy poziom LDL-C w grupie alirokumabu i w grupie placebo wynosił 92 (±31) mg/dl. Średni poziom LDL-C oceniano w dwóch populacjach: ITT oraz populacji on-treatment, która nie uwzględniała pomiarów, które otrzymano po przerwaniu udziału w badaniu pacjenta oraz dodatkowo pacjentów z grupy alirokumabu, u których zmieniono przypisane leczenie z alirokumabu na placebo. Obniżenie poziomu LDL-C zaobserwowano już po około miesiącu leczenia w grupie alirokumabu. Najniższy średni poziom LDL-C zaobserwowano w 4 mies. leczenia alirokumabem, którzy wyniósł w populacji ITT i on-treatment odpowiednio około 40 mg/dl i 38 mg/dl. Od 4 miesiąca w grupie alirokumabu obserwowano powolny wzrost średniej wartości LDL-C do poziomu około 66 mg/dl i 53 mg/dl odpowiednio w populacji ITT oraz on-treatment (Rys. 19). Po 48 miesiącach leczenia średni poziom LDL-C był mniejszy w grupie alirokumabu w porównaniu z grupą placebo o średnio 37 mg/dl i 48 mg/dl odpowiednio w populacji ITT i on-treatment (Tab. 45).

Tab. 45Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo: średni poziom LDL-C w mg/dl po 4, 12 i 48 mies. terapii w badaniu ODYSSEY OUTCOMES (źródło: Schwartz 2018).

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

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

Rys. 19. Średni poziom LDL-C u pacjentów z grupy alirokumabu oraz placebo w czasie trwania leczenia w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w populacji ITT (linie ciągłe) oraz populacji on-treatment* (linie przerywane) (źródło: Schwartz 2018).



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

7.2.1.2Skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w predefiniowanych podgrupach pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES

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

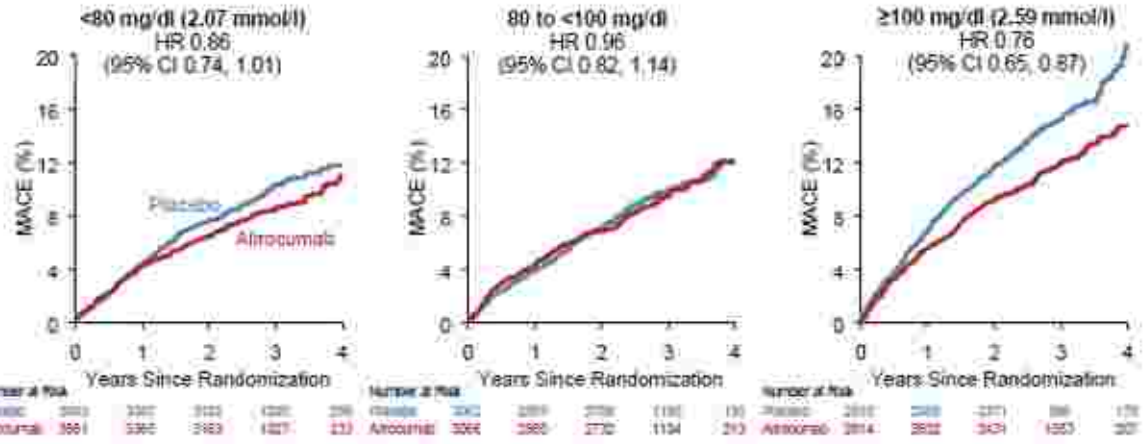
7.2.1.2.1 Skuteczność w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C

W publikacji Schwartz 2018 przedstawiono wyniki predefiniowanej analizy w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wyjściowy poziom LDL-C. Analiza dotyczyła 7 164, 6 128 oraz 5 629 pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C wynoszącym odpowiednio ≤ 80 mg/dl, od 80 do < 100 mg/dl oraz ≥ 100 mg/dl. Stosowanie alirokumabu w porównaniu z

placebo nie różniło się pod względem ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego MACE w populacji pacjentów z wyjściowym LDL-C ≤ 80 mg/dl oraz od 80 do < 100 mg/dl. Alirokumab redukował ryzyko względne wystąpienia MACE o 24% (95% CI: 0,65; 0,87) względem placebo w populacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C ≥ 100 mg/dl (Rys. 20, Tab. 46). Nieistotna statystycznie wartość p-value dla interakcji ($p_{interakcji}$=0,09) wskazywała, że efekt leczenia alirokumabem dla pierwszorzędowego punktu końcowego wyrażony jako ryzyko względne nie różnił się istotnie pomiędzy podgrupami w zależności od wyjściowego wyjściowy poziom LDL-C. Niezaplanowana (ang. *non-prespecified*) analiza wyników z badania ODYSSEY OUTCOMES wykazała jednak, że efekt leczenia alirokumabem wyrażony jako bezwzględna redukcja ryzyka (ARR) różnił się istotnie w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C ($p_{interakcji}$<0,001), co świadczy o wpływie początkowego poziomu LDL-C na wnioskowanie w zakresie skuteczności alirokumabu w zapobieganiu MACE.

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

Rys. 20. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE)† w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w populacjach pacjentów wyodrębnionych w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018).



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

Tab. 46 Skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE).

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

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

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

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

‡ oszacowanie własne

Schwartz i wsp. (2018) opisali wyniki niezaplanowanej (ang. non-prespecified) analizy dotyczącej skuteczności alirokumabu w porównaniu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES dla głównych drugorzędowych punktów końcowych w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C. Analiza dotyczyła 7164, 6128 oraz 5629 pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C wynoszącym odpowiednio ≤ 80 mg/dl, od 80 do < 100 mg/dl oraz ≥ 100 mg/dl. Zarówno ryzyko względne jak i bezwzględne zmniejszenie ryzyka wystąpienia wszystkich głównych drugorzędowych punktów końcowych było statystycznie istotnie mniejsze z podczas stosowania alirokumabu w porównaniu z placebo w podgrupie pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 100 mg/dl. Test interakcji dla analizowanych punktów końcowych wykazał istotne statystycznie różnice pomiędzy poszczególnymi podgrupami wyodrębnionymi w zależności od wyjściowego LDL-C (wartość p-value dla interakcji <0,05) co wskazuje na wpływ wyjściowego poziomu LDL-C na efekt leczenia alirokumabem (Tab. 46).

Tab. 47 Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w populacji pacjentów w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C.

Punkt końcowy	Wyjściowy poziom LDL-C	Alirokumab			Placebo			HR (95% CI) p-value**	p-value dla interakcji dla HR**	ARR (95% CI) p-value**	p-value dla interakcji dla ARR**	NNT* (95% CI)
		n	N	%	n	N	%					
jakiekolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwienną serca†	≤ 80 mg/dl	421	3568	11,8	454	3575	12,7	0,93 (0,81; 1,06) p=bd	0,09	0,9 (-0,6; 2,4)	<0,001	-
	od 80 do < 100 mg/dl	374	3066	12,2	387	3071	12,6	0,95 (0,83; 1,10) p=bd		0,4 (-1,2; 2,1)		-
	≥ 100 mg/dl	404	2806	14,4	508	2822	18	**0,78 (0,69; 0,89) p=bd**		**3,7 (1,8; 5,6)**		**28 (18; 59)**
poważna zdarzenie niedokrwienne serca‡	≤ 80 mg/dl	257	3569	7,2	286	3575	8,0	0,90 (0,76; 1,06)	0,09	0,8 (-0,4; 2,0)	0,002	-
	od 80 do < 100 mg/dl	251	3061	8,2	249	3074	8,1	1,00 (0,84; 1,19) p=bd		-0,1 (-1,4; 1,3)		-
	≥ 100 mg/dl	285	2822	10,1	364	2822	12,9	**0,77 (0,66; 0,90) p=bd**		**2,8 (1,1; 4,5)**		**36 (22; 88)**
jakiekolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe§	≤ 80 mg/dl	454	3575	12,7	493	3572	13,8	0,92 (0,81; 1,04) p=bd	0,11	1,1 (-0,5; 2,7)	<0,001	-
	od 80 do < 100 mg/dl	406	3076	13,2	429	3064	14	0,93 (0,82; 1,07) p=bd		0,8 (-1,0; 2,5)		-
	≥ 100 mg/dl	441	2809	15,7	552	2816	19,6	**0,78 (0,68; 0,89) p=bd**		**3,9 (2,0; 5,9)**		**26 (17; 52)**

Punkt końcowy	Wyjściowy poziom LDL-C	Alirokumab			Placebo			HR (95% CI) p-value**	p-value dla interakcji dla HR**	ARR (95% CI) p-value**	p-value dla interakcji dla ARR**	NNT[1] (95% CI)
		n	N	%	n	N	%					
zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niedokrwienny niezakończony zgonem	≤ 80 mg/dl	318	3573	8,9	364	3569	10,2	0,87 (0,75; 1,01) p=bd	0,11	1,3 (-0,1; 2,6)	<0,001	-
	od 80 do < 100 mg/dl	306	3060	10,0	316	3068	10,3	0,96 (0,82; 1,12) p=bd		0,3 (-1,2; 1,9)		-
	≥ 100 mg/dl	349	2815	12,4	446	2823	15,8	**0,77 (0,67; 0,88) p=bd**		**3,4 (1,6; 5,3)**		**29 (19; 63)**
zgon z powodu choroby wieńcowej	≤ 80 mg/dl	74	3524	2,1	73	3650	2,0	1,00 (0,73; 1,39) p=bd	-	0,0 (-0,7; 0,6)	-	-
	od 80 do < 100 mg/dl	62	3100	2,0	53	3118	1,7	1,17 (0,81; 1,69) p=bd		-0,3 (-1,0; 0,4)		-
	≥ 100 mg/dl	69	2760	2,5	96	2824	3,4	**0,72 (0,53; 0,98) p=bd**		**1,0 (0,1; 1,8)**		**111 (56; 7768)**
zgon z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego	≤ 80 mg/dl	85	3542	2,4	88	3520	2,5	0,96 (0,71; 1,29) p=bd	-	0,1 (-0,6; 0,8)	-	-
	od 80 do < 100 mg/dl	74	3083	2,4	66	3000	2,2	1,12 (0,80; 1,56) p=bd		-0,3 (-1,0; 0,5)		-
	≥ 100 mg/dl	81	2793	2,9	117	2786	4,2	**0,69 (0,52; 0,92) p=bd**		**1,3 (0,3; 2,2)**		**77 (44; 304)**
	≤ 80 mg/dl	118	3576	3,3	132	3568	3,7	0,89 (0,69; 1,14) p=bd	0,12	0,4 (-0,5; 1,2)	-	-

Punkt końcowy	Wyjściowy poziom LDL-C	Alirokumab			Placebo			HR (95% CI) p-value**	p-value dla interakcji dla HR**	ARR (95% CI) p-value**	p-value dla interakcji dla ARR**	NNT[†] (95% CI)
		n	N	%	n	N	%					
zgon z jakiejkolwiek przyczyny	od 80 do < 100 mg/dl	102	3091	3,3	99	3094	3,2	1,03 (0,78; 1,36) p=bd		-0,1 (-1,0; 0,9)		-
	≥ 100 mg/dl	114	2780	4,1	161	2825	5,7	**0,71 (0,56; 0,90) p=bd**		**1,7 (0,5; 2,8)**		**63 (37; 213)**

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

[†] zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem;

[‡] zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem;

§ zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwienny niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem;

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

[†] oszacowanie własne

7.2.1.2.2 Skuteczność w zależności od współwystępowania choroby miażdżycowej tętnic

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

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

Do badania ODYSSEY OUTCOMES zakwalifikowano 17 370 pacjentów z chorobą jednonaczyniową (CAD), 1 405 z choroba wielonaczyniową w dwóch łożyskach naczyniowych (CAD oraz PAD lub CeVD) oraz 149 z choroba wielonaczyniową w trzech łożyskach naczyniowych (CAD oraz PAD i CeVD). Zarówno ryzyko względne jak i bezwzględne wystąpienia MACE było istotne mniejsze podczas leczenia alirokumabem w porównaniu placebo w podgrupie pacjentów z CAD (HR=0,85; 95% CI: 0,77; 0,93; ARR=1,4; 95% CI: 0,6; 2,3). W pozostałych podgrupach nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy alirokumabem a placebo. Jednocześnie efekt leczenia alirokumabem w poszczególnych podgrupach różnił się istotnie w zależności od obciążenia chorobą miażdżycową tętnic zarówno w odniesieniu do parametrów względnych ($p_{interakcji}$=0,04) jak i bezwzględnych ($p_{interakcji}$=0,0006) (Rys. 21 oraz Tab. 48).

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

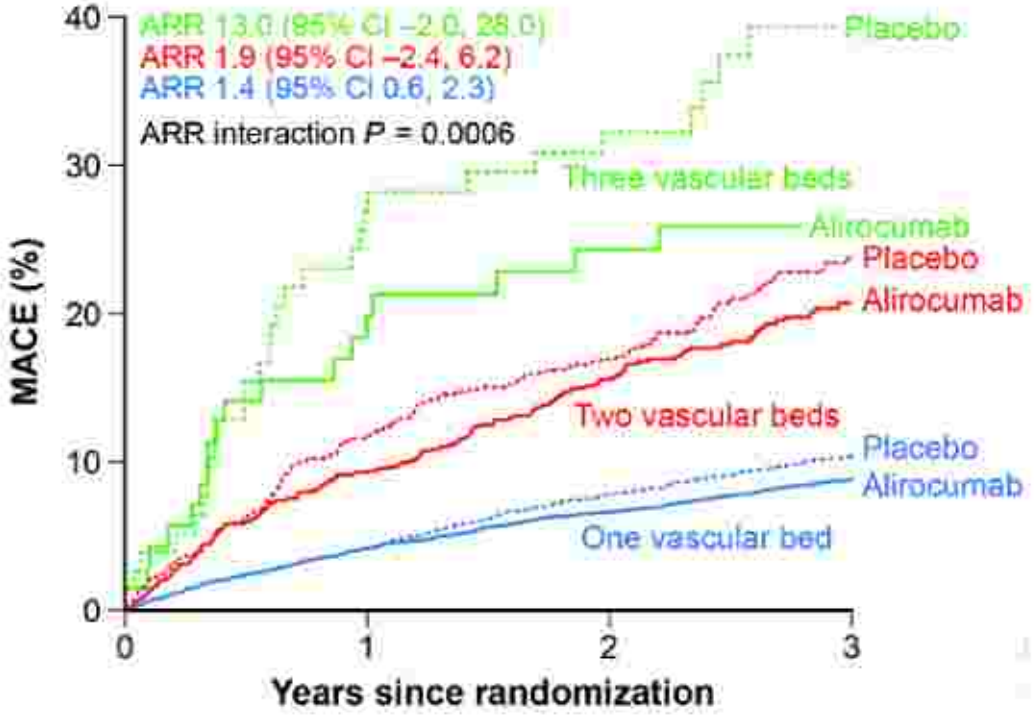
Brak istotnej różnicy pomiędzy alirokumabem a placebo w niektórych podgrupach wyodrębnionych ze względu na stopień obciążenia chorobą miażdżycową tętnic mógł wynikać z niewielkiej liczby pacjentów w tych subpopulacjach. Pacjenci z CAD i PAD oraz CAD i CeVD stanowili po około 4% a pacjenci z CAD i jednoczesnym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

Tab. 48. Skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w zależności od jednoczesnego występowania choroby miażdżycowej w wywiadzie: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) oraz zgon z jakiejkolwiek przyczyny.

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

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

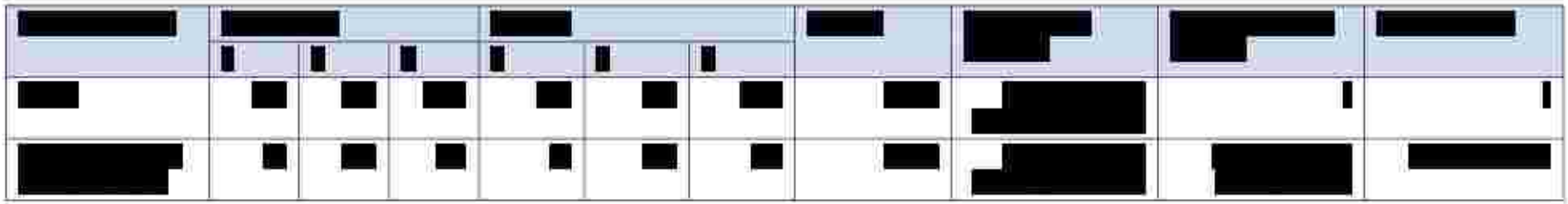
Rys. 21. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE)† w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w podgrupach pacjentów w zależności od obciążenia chorobą miażdżycową w jednym łożysku naczyniowym (niebieskie linie), dwóch łożyskach naczyniowych (czerwone linie), trzech łożyskach naczyniowych (zielone linie): alirokumab vs placebo (źródło: Jukema 2019a).



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

[redacted]

[redacted]



[redacted]

7.2.1.2.4 Skuteczność praktyczna

Do analizy skuteczności praktycznej włączono badanie retrospektywne (Elis 2023), które dotyczyło skuteczności alirokumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej. Charakterystykę badania przedstawiono poniżej w Tab. 50.

Tab. 50 Charakterystyka badania włączonego do analizy skuteczności praktycznej

Badanie	Projekt badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
Elis 2023	Retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne badanie pacjentów leczonych w Izraelu	1095 pacjentów	alirokumabem	Zmiana poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej

Badanie opisywane w publikacji Elis 2023 miało na celu scharakteryzowanie leczenia alirokumabem w Izraelu w ciągu pierwszych pięciu lat po jego wprowadzeniu oraz ocenę skuteczności w obniżaniu poziomu LDL-C do docelowych wartości. Leczenie zmniejszyło poziom LDL-C średnio o 32% w stosunku do wartości początkowej, z większością efektów pojawiających się w ciągu pierwszych 60 dni od rozpoczęcia terapii. Podobne obniżenie poziomu LDL-C zaobserwowano u obu płci, niezależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego i schematów leczenia. Szczegółowe wyniki dotyczące procentowej zmiany LDL-C dla populacji łącznej oraz subpopulacji przedstawiono poniżej (Tab. 51).

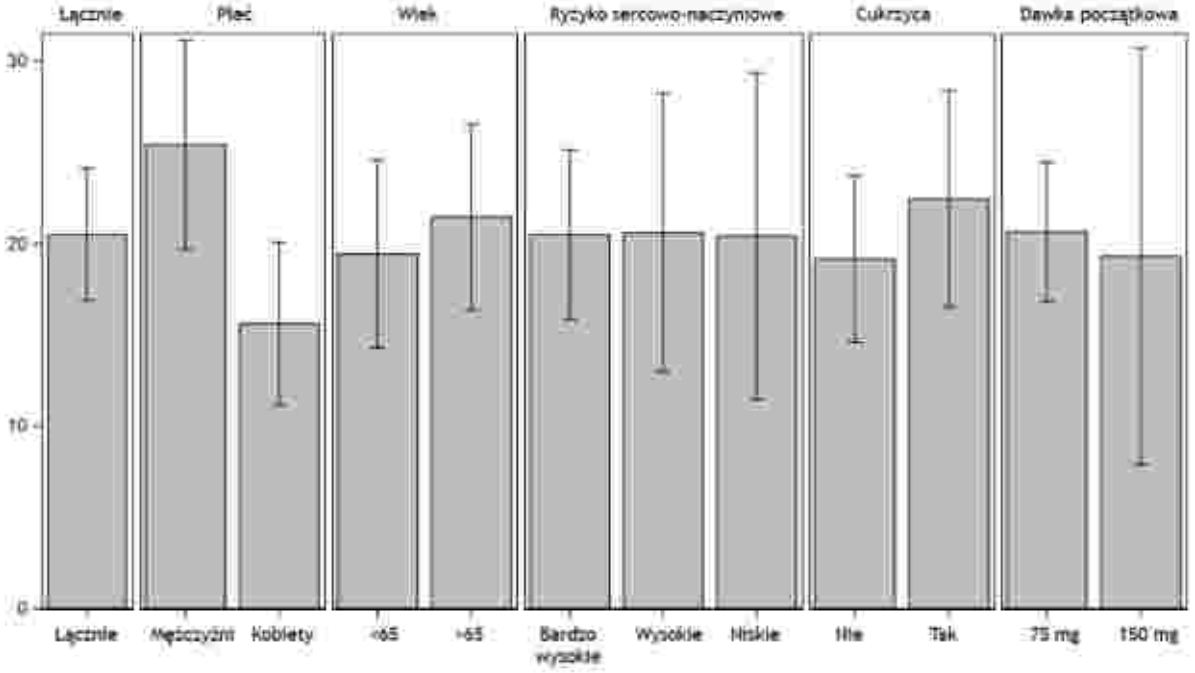
Tab. 51 Procentowa zmiana LDL-C w ciągu 120 (±60) dni od rozpoczęcia leczenia inhibitorem PCSK9

Kategoria	N	LDL-C wyjściowe (mg/dL)	LDL-C po obserwacji (mg/dL)
Łącznie	623	140,4 ± 51,2	86,5 ± 40,3
Płeć			
Mężczyźni	313	126,2 ± 44,1	76,5 ± 35,3
Kobiety	10	154,7 ± 53,8	96,7 ± 42,4
Wiek (lata)			
< 60	295	141,8 ± 55,4	89,4 ± 44,9
≥ 60	328	139,1 ± 47,1	84,0 ± 35,5
Ryzyko sercowo-naczyniowe			
Bardzo wysokie	384	127,0 ± 47,8	80,9 ± 40,0
Wysokie	138	175,5 ± 52,5	100,7 ± 43,1
Niższe	101	143,3 ± 36,7	88,7 ± 31,9
Cukrzyca			
Nie	367	139,6 ± 52,4	88,3 ± 40,9

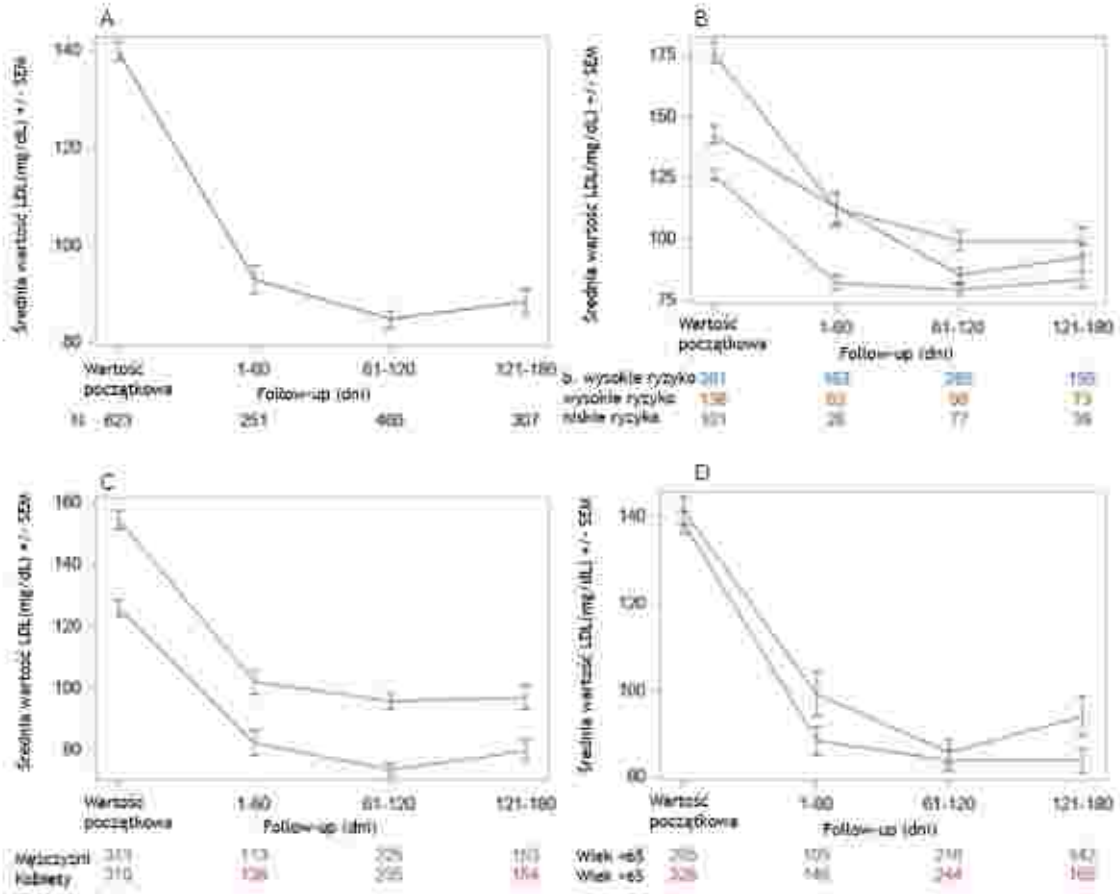
Tak	256	141,5 ± 49,4	84,0 ± 39,4
Dawka początkowa			
75 mg	562	139,1 ± 50,1	85,8 ± 39,5
100 mg	61	152,0 ± 59,4	93,0 ± 46,5

Analiza podgrup nie wykazała istotnych różnic w redukcji stężenia LDL-C pomiędzy płciami, kategoriami wiekowymi, poziomami ryzyka sercowo-naczyniowego, obecnością cukrzycy, ani w zależeności od dawki początkowej alirokumabu. Odsetki pacjentów osiągających docelowe wartości LDL-C przedstawiono na Ryc. 11. Ogólnie, 20,5% pacjentów uczestniczących w badaniu osiągnęło docelowe wartości LDL-C w trakcie badania. Większość redukcji stężenia LDL-C nastąpiła w ciągu 60 dni od rozpoczęcia leczenia alirokumabem i utrzymywała się stabilnie w dalszym okresie. Podobne wartości zaobserwowano we wszystkich podgrupach (Ryc. 12).

Ryc. 11 Odsetek pacjentów osiągający cele LDL-C w okresie badania



Ryc. 12 Bezwzględna zmiana stężenia LDL-C względem wartości wyjściowej w okresie obserwacji - ogółem (A) oraz według kategorii ryzyka (B), płci (C) i wieku (D) w podgrupach na początku badania.



Głównym wskazaniem do stosowania przeciwciał anty-PCSK9 u większości pacjentów (76%) była nietolerancja statyn. Z tego powodu, większość pacjentów (65%) była leczona wyłącznie alirokumabem, bez innych leków obniżających poziom lipidów, co było zgodne z wynikami innych badań. Wynik ten różni się od badań klinicznych, takich jak ODYSSEY OUTCOMES, gdzie większość pacjentów otrzymywała terapię łączoną.

W rzeczywistych warunkach klinicznych w Izraelu, alirokumab jest stosowany głównie jako jedyny lek u odpowiednich pacjentów. Mniejsze stosowanie innych leków obniżających poziom lipidów w trakcie obserwacji oraz wzorce przestrzegania zaleceń mogły przyczynić się do niższego obniżenia poziomu LDL-C w porównaniu do badań klinicznych i większości opublikowanych badań rzeczywistych.

7.2.2 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa dotycząca ogólnej populacji włączonej do badania ODYSSEY OUTCOMES wykazała korzystny profil bezpieczeństwa alirokumabu względem placebo. Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu zaobserwowano istotnie rzadziej w grupie przyjmującej alirokumab względem grupy placebo a ryzyko względne (RR) wyniosło odpowiednio 0,98 (95%CI: 0,97; 1,00;

p=0,03), 0,94 (95% CI: 0,89; 0,98; p=0,01) oraz 0,81 (95%CI: 0,67; 0,99; p=0,04). Ponadto, w grupie przyjmującej alirokumab zaobserwowano istotnie mniej przypadków powikłań lub pogorszenia stanu związanego z występującą cukrzycą (RR = 0,89; 95%CI: 0,80; 0,99; p=0,03) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

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

Tab. 52 Porównanie bezpieczeństwa alirokumabu z placebo w populacji ogólnej badania ODYSSEY OUTCOMES.

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

Zdarzenie niepożądane	Interwencja			Porównanie			p-value	RR (95% CI), p-value	RD [%] (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Zaćma	120	9451	1,3	134	9443	1,4	0,37	0,89 (0,70; 1,14) p=0,373	-	-
Udar krwotoczny	9	9451	<0,1	16	9443	0,2	0,16	0,56 (0,25; 1,27) p=0,166	-	-
Aminotransferaza alaninowa (>3-krotne przekroczenie górnej granicy prawidłowego zakresu)	212	9369	2,3	228	9341	2,4	0,42	0,93 (0,77; 1,12) p=0,422	-	-
Aminotransferaza asparaginianowa (>3-krotne przekroczenie górnej granicy prawidłowego zakresu)	160	9367	1,7	166	9338	1,8	0,72	0,96 (0,77; 1,19) p=0,716	-	-
Całkowita bilirubina (>2-krotne przekroczenie górnej granicy prawidłowego zakresu)	61	9368	0,7	78	9341	0,8	0,14	0,78 (0,56; 1,09) p=0,144	-	-
Kinaza kreatyniny(>10-krotne przekroczenie górnej granicy prawidłowego zakresu)	46	9369	0,5	48	9338	0,5	0,82	0,96 (0,64; 1,43) p=0,824	-	-
Przeciwciała przeciwko alirokumabowi (ang. *antidrug antibodies*)	67	9091	0,7	32	9097	0,4	0,0004	**2,10 (1,38; 3,19) p=0,001**	**0,39 (0,17; 0,60) p<0,001**	**260 (167; 583)**
Przeciwciała neutralizujące alirokumab (ang. *neutralizing antidrug antibodies*)	43	9091	0,5	6	9097	<0,1	<0,0001	**7,17 (3,05; 16,84) p<0,001**	**0,41 (0,26; 0,56) p<0,001**	**246 (179; 390)**

7.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

7.3.1 Analiza skuteczności

7.3.1.1 Zmiana stężenia LDL-C

Wyniki z badania NCT03510884 wskazują na statystycznie istotną redukcję stężenia LDL-C wśród pacjentów stosujących alirokumab w porównaniu do pacjentów stosujących placebo już po ośmiu tygodniach leczenia, a zaobserwowana przewaga korzyści klinicznych utrzymuje się w okresie leczenia (wyniki z 12. oraz 24. tygodnia) (por. Tab. 53).

Alirokumab znacząco obniżył stężenie LDL-C w porównaniu z placebo w obu kohortach dawkowania w 24. tygodniu, przy czym średnia różnica najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*, LSMD) wyniosła -43,3% [97,5% CI=(-56,0; -30,7); p < 0,001] w kohorcie przyjmującej leczenie co dwa tygodnie i -33,8% [97,5% CI=(-46,4; -21,2); p < 0,001] w kohorcie przyjmującej leczenie co cztery tygodnie (por. Tab. 54).

Wyniki z badania NCT03510884 wskazują również na istotnie statystycznie częstsze osiągnięcie poziomu LDL-C wynoszącego <130 oraz <110 mg/dL w grupie stosującej alirokumab niż w grupie stosującej placebo w obu kohortach (por. Tab. 55).

W Tab. 56 przedstawiono wyniki różnicy średnich najmniejszych kwadratów dla przeprowadzonego porównania pośredniego alirokumabu (Q4W) i ewolokumabu. Dla oszacowanej miary efektu, LSMD=4,50% [95% CI=(-8,67; 17,67), p=0,5030] nie osiągnięto istotności statystycznej.

Tab. 53. Zmiana stężenia LDL-C — populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (populacja ITT).

Kohorta	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*			Placebo			LSMD (97,5% CI), p
		N	LSM	SE	N	LSM	SE	
Q2W	8 tygodni	49	-61,20	5,80	25	7,70	7,10	**-68,90 (-72,12; -65,68), <0,0001**
Q4W	8 tygodni	52	-73,90	5,40	27	-10,40	6,80	**-63,50 (-66,46; -60,54), <0,0001**
Q2W	12 tygodni	49	-58,90	5,30	25	16,30	7,10	**-75,20 (-78,35; -72,05), <0,0001**
Q4W	12 tygodni	52	-68,60	5,60	27	-2,60	4,90	**-66,00 (-68,39; -63,61), <0,0001**
Q2W	24 tygodnie	49	-58,50	5,70	25	14,50	8,20	**-73,00 (-76,59; -69,41), <0,0001**
Q4W	24 tygodnie	52	-66,60	7,70	27	-15,30	7,00	**-51,30 (-54,67; -47,93), <0,0001**

* W kohorcie Q2W dawka alirokumabu wynosiła 40 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 75 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej. W kohorcie Q4W dawka alirokumabu wynosiła 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 300 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej.

CI — przedział ufności; ITT — populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); LDL-C — cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); LSM — średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); LSMD — różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least*

Kohorta	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*			Placebo			LSMD (97,5% CI), p
		N	LSM	SE	N	LSM	SE	

squares mean difference); N — liczba osób w badanej grupie; p — wartość p; Q2W — co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W — co dwa tygodnie (ang. *every 4 weeks*); SE — błąd standardowy (ang. *standard error*).

Tab. 54. % zmiana stężenia LDL-C — populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (populacja ITT).

Punkt końcowy	Kohorta	Horyzont, tygodnie	Interwencja, N	Komparator, N	% LSMD (97,5% CI), p
Alirokumab* vs. Placebo					
Zmiana stężenia LDL-C	Q2W	12	49	25	-45,5 (-56,3; -34,7), <0,001
	Q4W	12	52	27	-41,5 (-52,7; -30,2), <0,001
Zmiana stężenia LDL-C	Q2W	24	49	25	-43,3 (-56,0; -30,7), <0,001
	Q4W	24	52	27	-33,8 (-46,4; -21,2), <0,001
Ewolokumab vs. Placebo					
Zmiana stężenia LDL-C	n.d.	24	104	53	-38,3; (-45,5; -31,1), <0,001

* W kohorcie Q2W dawka alirokumabu wynosiła 40 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 75 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej. W kohorcie Q4W dawka alirokumabu wynosiła 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 300 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej.

CI — przedział ufności; ITT — populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); LDL-C — cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); LSMD — różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); N — liczba osób w badanej grupie; n.d. — nie dotyczy; p — wartość p; Q2W — co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W — co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*).

Tab. 55. Drugorzędowe punkty końcowe z badania NCT03510884 (populacja ITT) — połączone szacunki ilorazu szans.

Punkt końcowy	Kohorta	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*, N	Placebo, N	OR (97,5% CI), p
LDL-C <130 mg/dL†	Q2W	12	49	25	26,5 (4,0; 174,8), <0,001
	Q4W	12	52	27	40,9 (5,7; 290,9), <0,001
LDL-C <130 mg/dL†	Q2W	24	49	25	77,6 (6,3; 960,0), 0,001
	Q4W	24	52	27	14,9 (3,2; 69,8), <0,001
LDL-C <110 mg/dL	Q2W	12	49	25	41,3 (6,6; l)‡, <0,001
	Q4W	12	52	27	104,8 (5,2; 2095,9), <0,001
LDL-C <110 mg/dL	Q2W	24	49	25	52,7 (3,5; 804,3), 0,001
	Q4W	24	52	27	43,1 (3,7; 498,6), <0,001

* W kohorcie Q2W dawka alirokumabu wynosiła 40 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 75 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej. W kohorcie Q4W dawka alirokumabu wynosiła 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 300 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej.

† W momencie rozpoczęcia tego badania zalecenie dotyczące stężenia LDL-C u dzieci wynosiło <130 mg/dl. Ciągłe drugorzędne punkty końcowe skuteczności, co do których przewidywano, że będą miały rozkład normalny, analizowano przy użyciu tego samego podejścia, co główny punkt końcowy; te, co do których przewi-

Punkt końcowy	Kohorta	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*, N	Placebo, N	OR (97,5% CI), p

dywano, że będą miały rozkład nienormalny, analizowano przy użyciu podejścia wielokrotnej imputacji, a następnie solidnego modelu regresji przy użyciu estymacji M z grupą leczoną i warstwami randomizacji jako efektami głównymi i odpowiadającą wartością bazową jako zmienną współzmienną. Kategoryczne drugorzędne punkty końcowe skuteczności analizowano przy użyciu podejścia wielokrotnej imputacji, a następnie modelu regresji logistycznej korygującego dla grupy leczonej jako efektu głównego i odpowiadającej wartości bazowej jako zmienne współzmienne, stratyfikowanego według czynników randomizacji.

[†] Dokładny iloraz szans w porównaniu z placebo; hierarchiczna procedura testowania nie wykazała istotności.

CI – przedział ufności; LDL-C – cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); N – liczba osób w badanej grupie; Q2W – co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W – co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); p – wartość p.

Tab. 56. % zmiana stężenia LDL-C – populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – porównanie pośrednie.

Porównanie	% LSMD (95% CI), p
Alirokumab (Q4W) vs ewolokumab	4,50 (-8,67; 17,67), 0,5030

CI – przedział ufności; LDL-C – cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); Q4W – co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*); p – wartość p.

7.3.1.2 Zmiana stężenia Apo B

Wyniki z badania NCT03510884 wskazują na statystycznie istotną redukcję stężenia Apo B wśród pacjentów stosujących alirokumab w porównaniu do pacjentów stosujących placebo już po 12. tygodniach leczenia, a zaobserwowana przewaga korzyści klinicznych utrzymuje się w okresie leczenia (wyniki z 24. tygodnia) (por. Tab. 57).

W Tab. 58 przedstawiono wyniki różnicy średnich najmniejszych kwadratów dla przeprowadzonego porównania pośredniego alirokumabu (Q4W) i ewolokumabu. Dla oszacowanej miary efektu, LSMD=1,80% [95% CI=(-9,95; 13,55), p=0,7640] nie osiągnięto istotności statystycznej.

Tab. 57. % zmiana stężenia Apo B – populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (populacja ITT).

Punkt końcowy	Kohorta	Horyzont, tygodnie	Interwencja, N	Komparator, N	% LSMD (97,5% CI), p
Alirokumab* vs. Placebo					
Zmiana stężenia Apo B	Q2W	12	49	25	-38,9 (-48,2; -29,6),<0,001
	Q4W	12	52	27	-32,8 (-42,8; -22,7),<0,001
Zmiana stężenia Apo B	Q2W	24	49	25	-37,8 (-47,5; -28,2),<0,001
	Q4W	24	52	27	-30,7 (-42,0; -19,4),<0,001
Ewolokumab vs. Placebo					
Zmiana stężenia Apo B	n.d.	24	104	53	-32,5 (-38,8; -26,1)

Punkt końcowy	Kohorta	Horyzont, tygodnie	Interwencja, N	Komparator, N	% LSMD (97,5% CI), p
Alirokumab* vs. Placebo					

* W kohorcie Q2W dawka alirokumabu wynosiła 40 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 75 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej. W kohorcie Q4W dawka alirokumabu wynosiła 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 300 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej.

Apo – apolipoproteina (ang. *apolipoprotein*); CI – przedział ufności; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); N – liczba osób w badanej grupie; n.d. – nie dotyczy; Q2W – co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W – co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*); p – wartość p.

Tab. 58. % zmiana stężenia Apo B – populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – porównanie pośrednie.

Porównanie	% LSMD (95% CI), p
Alirokumab (Q4W) vs ewolokumab	1,80 (-9,95; 13,55); 0,7640

Apo – apolipoproteina (ang. *apolipoprotein*); CI – przedział ufności; LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); Q4W – co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*); p – wartość p.

7.3.1.3 Zmiana stężenia nie-HDL-C

Wyniki z badania NCT03510884 wskazują na statystycznie istotną redukcję stężenia nie-HDL-C wśród pacjentów stosujących alirokumab w porównaniu do pacjentów stosujących placebo już po 12. tygodniach leczenia, a zaobserwowana przewaga korzyści klinicznych utrzymuje się w okresie leczenia (wyniki z 24. tygodnia) (por. Tab. 59).

W Tab. 60 przedstawiono wyniki różnicy średnich najmniejszych kwadratów dla przeprowadzonego porównania pośredniego alirokumabu (Q4W) i ewolokumabu. Dla oszacowanej miary efektu, LSMD=3,10% [95% CI=(-9,53; 15,73), p=0,6305] nie osiągnięto istotności statystycznej.

Tab. 59. % zmiana stężenia nie-HDL-C – populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (populacja ITT).

Punkt końcowy	Kohorta	Horyzont, tygodnie	Interwencja, N	Komparator, N	% LSMD (97,5% CI), p
Alirokumab* vs. placebo					
Zmiana stężenia nie-HDL-C	Q2W	12	49	25	**-42,8 (-53,8; -31,8),<0,001**
	Q4W	12	52	27	**-37,5 (-47,9; -27,0),<0,001**
Zmiana stężenia nie-HDL-C	Q2W	24	49	25	**-40,7 (-52,2; -29,1),<0,001**
	Q4W	24	52	27	**-31,9 (-44,1; -19,7),<0,001**
Ewolokumab vs. placebo					
Zmiana stężenia nie-HDL-C	n.d.	24	104	53	-35,0 (-41,8; -28,3)

Punkt końcowy	Kohorta	Horyzont, tygodnie	Interwencja, N	Komparator, N	% LSMD (97,5% CI), p
Alirokumab* vs. placebo					

* W kohorcie Q2W dawka alirokumabu wynosiła 40 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 75 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej. W kohorcie Q4W dawka alirokumabu wynosiła 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 300 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej.

CI – przedział ufności; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); N – liczba osób w badanej grupie; n.d. – nie dotyczy; nie-HDL-C – cholesterol lipoprotein o niedużej gęstości (ang. *non-high density lipoprotein cholesterol*); Q2W – co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W – co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*); p – wartość p.

Tab. 60.% zmiana stężenia nie HDL-C – populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – porównanie pośrednie.

Porównanie	% LSMD (95% CI), p
Alirokumab (Q4W) vs ewolokumab	3,10 (-9,53; 15,73), 0,6305

CI – przedział ufności; LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); nie-HDL-C – cholesterol lipoprotein o niedużej gęstości (ang. *non-high density lipoprotein*; Q4W – co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*); p – wartość p.

7.3.1.4 Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego

Wyniki z badania NCT03510884 wskazują na statystycznie istotną redukcję stężenia Apo B wśród pacjentów stosujących alirokumab w porównaniu do pacjentów stosujących placebo już po 12. tygodniach leczenia, a zaobserwowana przewaga korzyści klinicznych utrzymuje się w okresie leczenia (wyniki z 24. tygodnia) (por. Tab. 61).

W Tab. 62 przedstawiono wyniki różnicy średnich najmniejszych kwadratów dla przeprowadzonego porównania pośredniego alirokumabu (Q4QW) i ewolokumabu. Dla oszacowanej miary efektu, LSMD = 7,00 [95%CI= (-24,59; 38,59), p=-0,6640].

Tab. 61. % zmiana stężenia cholesterolu całkowitego – populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (populacja ITT).

Punkt końcowy	Kohorta	Horyzont, tygodnie	Interwencja, N	Komparator, N	% LSMD (97,5% CI), p
Alirokumab* vs. placebo					
Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego	Q2W	12	49	25	-32,7 (-41,3; -24,2),<0,001
	Q4W	12	52	27	-27,9 (-35,6; -20,2),<0,001
Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego	Q2W	24	49	25	-30,8 (-39,8; -21,9),<0,001
	Q4W	24	52	27	-23,3 (-33,5; -13,1),<0,001
Ewolokumab vs. placebo					
Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego	n.d.	24	104	53	-30,3 (-36,4; 24,2), <0,001

Punkt końcowy	Kohorta	Horyzont, tygodnie	Interwencja, N	Komparator, N	% LSMD (97,5% CI), p
Alirokumab* vs. placebo					

* W kohorcie Q2W dawka alirokumabu wynosiła 40 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 75 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej. W kohorcie Q4W dawka alirokumabu wynosiła 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 300 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej.

CI – przedział ufności; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); N – liczba osób w badanej grupie; n.d. – nie dotyczy; Q2W – co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W – co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*); p – wartość p.

Tab. 62. % zmiana stężenia cholesterolu całkowitego – populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – porównanie pośrednie.

Porównanie	% LSMD (95% CI), p
Alirokumab (Q4W) vs ewolokumab	7,00 (-24,59; 38,59); 0,6640

CI – przedział ufności; LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); Q4W – co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*); p – wartość p.

7.3.1.5 Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe

Wyniki z badania NCT03510884 w zakresie pozostałych drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności wskazują na redukcję stężenia Lp(a) i trójglicerydów na czczo oraz na nieznaczny wzrost stężenia HDL-C i Apo A1 wśród pacjentów stosujących alirokumab w porównaniu do pacjentów stosujących placebo już po 12. tygodniach leczenia, a zaobserwowana zmiana utrzymuje się w okresie leczenia (wyniki z 24. tygodnia) (por. Tab. 63).

Tab. 63. Drugorzędowe punkty końcowe z badania NCT03510884 (populacja ITT) – skorygowana średnia różnica.

Punkt końcowy	Kohorta	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*, N	Placebo, N	% AMD (97,5% CI), p
Zmiana stężenia Lp(a) †	Q2W	12	49	25	-5,6 (-21,7; 10,4), 0,43
	Q4W	12	52	27	-13,5 (-32,7; 5,7), 0,11
Zmiana stężenia Lp(a)	Q2W	24	49	25	-15,2 (-30,3; -0,1), 0,02
	Q4W	24	52	27	-24,9 (-44,4; -5,4), 0,004
Zmiana stężenia HDL-C†	Q2W	12	49	25	5,6 (-3,1; 14,3), n.d.
	Q4W	12	52	27	7,5 (-1,7; 16,6), n.d.
Zmiana stężenia HDL-C†	Q2W	24	49	25	6,4 (0,5; 12,3), n.d.
	Q4W	24	52	27	4,4 (-3,6; 12,5), n.d.
Zmiana stężenia TG na czczo‡	Q2W	12	49	25	-8,7 (-28,8; 11,4), n.d.
	Q4W	12	52	27	-8,1 (-31,3; 15,1), n.d.
Zmiana stężenia TG na czczo‡	Q2W	24	49	25	4,3 (-19,1; 27,6), n.d.
	Q4W	24	52	27	-19,0 (-41,5; 3,5), n.d.

Punkt końcowy	Kohorta	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*, N	Placebo, N	% AMD (97,5% CI), p
Zmiana stężenia Apo A1[†]	Q2W	12	49	25	-1,6 (-7,4; 4,1), n.d.
	Q4W	12	52	27	5,7 (-2,7; 14,1), n.d.
Zmiana stężenia Apo A1[§]	Q2W	24	49	25	1,1 (-5,9; 8,2), n.d.
	Q4W	24	52	27	8,9 (1,3; 16,5), n.d.

* W kohorcie Q2W dawka alirokumabu wynosiła 40 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 75 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej. W kohorcie Q4W dawka alirokumabu wynosiła 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 300 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej.

[†] W momencie rozpoczęcia tego badania zalecenie dotyczące stężenia LDL-C u dzieci wynosiło <130 mg/dl. Ciągłe drugorzędne punkty końcowe skuteczności, co do których przewidywano, że będą miały rozkład normalny, analizowano przy użyciu tego samego podejścia, co główny punkt końcowy; te, co do których przewidywano, że będą miały rozkład nienormalny, analizowano przy użyciu podejścia wielokrotnej imputacji, a następnie solidnego modelu regresji przy użyciu estymacji M z grupą leczoną i warstwami randomizacji jako efektami głównymi i odpowiadającą wartością bazową jako zmienną współzmienną. Kategoryczne drugorzędne punkty końcowe skuteczności analizowano przy użyciu podejścia wielokrotnej imputacji, a następnie modelu regresji logistycznej korygującego dla grupy leczonej jako efektu głównego i odpowiadającej wartości bazowej jako zmienne współzmienne, stratyfikowanego według czynników randomizacji.

[‡] różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*).

[§] Łączna ocena skorygowanej różnicy średnich (ang. *combined estimate for adjusted mean difference*)

AMD – skorygowana średnia różnica (ang. *adjusted mean difference*); Apo – apolipoproteina (ang. *apolipoprotein*); CI – przedział ufności; HDL-C – cholesterol lipoprotein o dużej gęstości (ang. *high density lipoprotein cholesterol*); Lp(a) – lipoproteina a (ang. *lipoprotein a*); N – liczba osób w badanej grupie; n.d. – nie dotyczy; Q2W – co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W – co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*); p – wartość p; TG – triglicerydy (ang. *triglycerides*).

7.3.2 Analiza bezpieczeństwa

7.3.2.1 Najczęstsze zdarzenia niepożądane

Stosowanie alirokumabu charakteryzuje się porównywalnym do placebo ryzykiem wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego, w tym poważnych zdarzeń niepożądanych. Jak również porównywalnym ryzykiem wystąpienia zapalenia krtani, zapalenia nosogardła, zapalenia gardła, nieżytu nosa, zapalenia zatok, zapalenia migdałków, zakażenia górnych dróg oddechowych, bólu głowy oraz migreny.

W Tab. 64 oraz w Tab. 65 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla najważniejszych zdarzeń niepożądanych. Wyniki oszacowanych miar efektu nie uzyskały istotności statystycznej zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej.

Tab. 64. Najczęstsze zdarzenia niepożądane– populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Punkt końcowy	Kohorta	Horyzont, tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Alirokumab* vs. placebo							
Dowolne zdarzenie niepożądane	Q2W	24 tygodnie	26/49 (53,1%)	13/25 (52,0%)	1,04 (0,40; 2,74), 0,9311	1,06 (-23,00; 25,12), 0,9311	94,23 NNH (3,98 NNH; 4,35 NNT)
	Q4W	24 tygodnie	26/52 (50,0%)	16/27 (59,3%)	0,69 (0,27; 1,76), 0,4350	-9,26 (-32,24; 13,72), 0,4297	10,80 NNT (7,29 NNH; 3,10 NNT)
Poważne zdarzenie niepożądane	Q2W	24 tygodnie	4/49 (8,2%)	1/25 (4,0%)	2,13 (0,23; 20,17), 0,5086	4,16 (-6,69; 15,02), 0,4521	24,02 NNH (6,66 NNH; 14,95 NNT)
	Q4W	24 tygodnie	2/52 (3,8%)	1/27 (3,7%)	1,04 (0,09; 12,01), 0,9749	0,14 (-8,69; 8,98), 0,9748	702,00 NNH (11,14 NNH; 11,50 NNT)
Zapalenie krtani	Q4W	24 tygodnie	1/52 (1,9%)	0/27 (0,0%)	1,60 (0,06; 40,66), 0,7752	1,92 (-4,71; 8,56), 0,5699	52,00 NNH (11,69 NNH; 21,23 NNT)
Zapalenie nosogardła	Q2W	24 tygodnie	7/49 (14,3%)	2/25 (8,0%)	1,92 (0,37; 10,00), 0,4401	6,29 (-8,17; 20,75), 0,3942	15,91 NNH (4,82 NNH; 12,23 NNT)
	Q4W	24 tygodnie	1/52 (1,9%)	3/27 (11,1%)	0,16 (0,02; 1,59), 0,1167	-9,19 (-21,62; 3,24), 0,1473	10,88 NNT (30,86 NNH; 4,63 NNT)
Zapalenie gardła	Q2W	24 tygodnie	1/49 (2,0%)	0/25 (0,0%)	1,58 (0,06; 40,13), 0,7826	2,04 (-5,05; 9,13), 0,5725	49,00 NNH (10,96 NNH; 19,82 NNT)
	Q4W	24 tygodnie	0/52 (0,0%)	1/27 (3,7%)	0,17 (0,01; 4,27), 0,2802	-3,70 (-12,44; 5,03), 0,4061	27,00 NNT (19,87 NNH; 8,04 NNT)
Nieżyt nosa	Q2W	24 tygodnie	1/49 (2,0%)	1/25 (4,0%)	0,50 (0,03; 8,35), 0,6293	-1,96 (-10,60; 6,68), 0,6568	51,04 NNT (14,96 NNH; 9,43 NNT)

Punkt końcowy	Kohorta	Horyzont, tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
	Q4W	24 tygodnie	1/52 (1,9%)	0/27 (0,0%)	1,60 (0,06; 40,66), 0,7752	1,92 (-4,71; 8,56), 0,5699	52,00 NNH (11,69 NNH; 21,23 NNT)
Zapalenie zatok	Q2W	24 tygodnie	1/49 (2,0%)	0/25 (0,0%)	1,58 (0,06; 40,13), 0,7826	2,04 (-5,05; 9,13), 0,5725	49,00 NNH (10,96 NNH; 19,82 NNT)
Zapalenie migdałków	Q2W	24 tygodnie	3/49 (6,1%)	1/25 (4,0%)	1,57 (0,15; 15,87), 0,7046	2,12 (-8,08; 12,32), 0,6834	47,12 NNH (8,11 NNH; 12,38 NNT)
	Q4W	24 tygodnie	0/52 (0,0%)	1/27 (3,7%)	0,17 (0,01; 4,27), 0,2802	-3,70 (-12,44; 5,03), 0,4061	27,00 NNT (19,87 NNH; 8,04 NNT)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Q2W	24 tygodnie	3/49 (6,1%)	3/25 (12,0%)	0,48 (0,09; 2,56), 0,3892	-5,88 (-20,28; 8,52), 0,4237	17,01 NNT (11,74 NNH; 4,93 NNT)
	Q4W	24 tygodnie	3/52 (5,8%)	3/27 (11,1%)	0,49 (0,09; 2,61), 0,4031	-5,34 (-18,78; 8,10), 0,4360	18,72 NNT (12,35 NNH; 5,32 NNT)
Ból głowy	Q2W	24 tygodnie	3/49 (6,1%)	2/25 (8,0%)	0,75 (0,12; 4,81), 0,7615	-1,88 (-14,45; 10,70), 0,7698	53,26 NNT (9,35 NNH; 6,92 NNT)
	Q4W	24 tygodnie	4/52 (7,7%)	1/27 (3,7%)	2,17 (0,23; 20,41), 0,4992	3,99 (-6,17; 14,15), 0,4416	25,07 NNH (7,07 NNH; 16,21 NNT)
Migrena	Q2W	24 tygodnie	0/49 (0,0%)	2/25 (8,0%)	0,09 (0,00; 2,06), 0,1335	-8,00 (-19,66; 3,66), 0,1788	12,50 NNT (27,30 NNH; 5,09 NNT)
Ewolokumab vs. placebo							
Jakiekolwiek zdarzenie niepożądane (RD)	n.d.	24 tygodnie	64/104 (64,2%)	34/53 (64,2%)	0,89 (0,45; 1,78), 0,7493	-0,03 (-0,19; 0,13), 0,748	38,28 NNH (5,39 NNH; 7,50 NNT)
poważne zdarzenie niepożądane (RD)	n.d.	24 tygodnie	1/104 (0,0%)	0/53 (0%)	1,55 (0,06; 38,72), 0,7893	0,01 (-0,02; 0,04), 0,581	104,00 NNT (40,72 NNH; 22,84 NNT)

Punkt końcowy	Kohorta	Horyzont, tygodnie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ból głowy (RD)	n.d.	24 tygodnie	11/104(10,6%)	1/53 (1,9%)	6,15 (0,77; 48,99), 0,0862	0,09 (0,02; 0,16), 0,014	11,51 NNT (6,39; 57,59) NNT

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* W kohorcie Q2W dawka alirokumabu wynosiła 40 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 75 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej. W kohorcie Q4W dawka alirokumabu wynosiła 150 mg dla pa-cjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 300 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej.

CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; Q2W — co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W — co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*); RD — różnica ryzyka.

W Tab. 65Tab. przedstawiono wyniki różnicy ryzyka i ilorazu szans dla przeprowadzoengo porównania pośredniego alirokumabu i ewolokumabu. Stosowanie alirokumabu charakteryzuje się porównywalnym do ewolokumabu ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego [RD=-9,23; 95%CI: (-32,21; 13,75), p=0,4312 oraz OR=0,78; 95%CI (0,24; 2,48), p=0,6678], poważnego zdarzenia niepożądanego [RD=0,13; 95%CI:(-8,71; 8,97), p=0,9770 oraz OR=0,67; 95%CI:(0,01; 38,75), p=0,8471] oraz bólu głowy [RD=3,94 95%CI:(-6,22; 14,10), p=0,4472 oraz OR=0,58; 95%CI: (0,03; 12,68), p=0,7284]. W przedstawionym porównaniu dotyczącym bezpieczeństwa nie osiągnięto istotności statystycznej.

Tab. 65 Najczęstsze zdarzenia niepożądane — populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną — porównanie pośrednie.

Porównanie	RD (95%CI), p	OR (95%CI), p
Alirokumab vs ewolokumab		
jakiekolwiek zdarzenie niepożądane	-9,23 (-32,21; 13,75), 0,4312	0,78 (0,24; 2,48), 0,6678
poważne zdarzenie niepożądane	0,13 (-8,71; 8,97), 0,9770	0,67 (0,01; 38,75), 0,8471
ból głowy	3,94 (-6,22; 14,10), 0,4472	0,58 (0,03; 12,68), 0,7284

CI — przedział ufności; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

7.3.2.2 Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania

Stosowanie alirokumabu charakteryzuje się porównywalnym do placebo profilem bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych o szczególnej istotności klinicznej.

W Tab. 66 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem zainteresowania, tj. zdarzeń niepożądanych o szczególnej istotności klinicznej.

Tab. 66. Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania — populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Punkt końcowy	Kohorta	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Q2W	24 tygodnie	3/49 (6,1%)	0/25 (0,0%)	3,84 (0,19; 77,28), 0,3799	6,12 (-2,70; 14,95), 0,1739	16,33 NNH (6,69 NNH; 37,00 NNT)
	Q4W	24 tygodnie	2/52 (3,8%)	0/27 (0,0%)	2,72 (0,13; 58,76), 0,5227	3,85 (-3,68; 11,37), 0,3165	26,00 NNH (8,79 NNH; 27,18 NNT)
Ogólna reakcja alergiczna	Q4W	24 tygodnie	2/52 (3,8%)	0/27 (0,0%)	2,72 (0,13; 58,76), 0,5227	3,85 (-3,68; 11,37), 0,3165	26,00 NNH (8,79 NNH; 27,18 NNT)
Zaburzenia uwagi i pamięci	Q4W	24 tygodnie	1/52 (1,9%)	0/27 (0,0%)	1,60 (0,06; 40,66), 0,7752	1,92 (-4,71; 8,56), 0,5699	52,00 NNH (11,69 NNH; 21,23 NNT)
Niedoczulica	Q4W	24 tygodnie	1/52 (1,9%)	0/27 (0,0%)	1,60 (0,06; 40,66), 0,7752	1,92 (-4,71; 8,56), 0,5699	52,00 NNH (11,69 NNH; 21,23 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* W kohorcie Q2W dawka alirokumabu wynosiła 40 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 75 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej. W kohorcie Q4W dawka alirokumabu wynosiła 150 mg dla pa-cjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 300 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej.

CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; Q2W — co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W — co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*); RD — różnica ryzyka.

7.3.2.3 Pozostałe zdarzenia niepożądane

Poniżej zestawiono wyniki pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu NCT03510884. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowaniu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie przyjmującej alirokumab, niż w grupie placebo w zakresie miary bezwzględnej [RD=13,46, 95% CI=(2,87; 24,05)]. Pozostałe wyniki nie uzyskały istotności statystycznej zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej

Tab. 67. Pozostałe zdarzenia niepożądane– populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Punkt końcowy	Kohorta	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia							
Zaburzenia uwagi i pamięci	Q4W	24 tygodnie	1/52 (1,9%)	0/27 (0,0%)	1,60 (0,06; 40,66), 0,7752	1,92 (-4,71; 8,56), 0,5699	52,00 NNH (11,69 NNH; 21,23 NNT)
Omdlenia	Q4W	24 tygodnie	1/52 (1,9%)	0/27 (0,0%)	1,60 (0,06; 40,66), 0,7752	1,92 (-4,71; 8,56), 0,5699	52,00 NNH (11,69 NNH; 21,23 NNT)
Poważne zdarzenia niepożądane							
Zapalenie wyrostka robaczkowego	Q2W	24 tygodnie	0/49 (0,0%)	1/25 (4,0%)	0,16 (0,01; 4,20), 0,2753	-4,00 (-13,38; 5,38), 0,4031	25,00 NNT (18,60 NNH; 7,48 NNT)
Depresja	Q2W	24 tygodnie	1/49 (2,0%)	0/25 (0,0%)	1,58 (0,06; 40,13), 0,7826	2,04 (-5,05; 9,13), 0,5725	49,00 NNH (10,96 NNH; 19,82 NNT)
Przepuklina brzuszna	Q2W	24 tygodnie	1/49 (2,0%)	0/25 (0,0%)	1,58 (0,06; 40,13), 0,7826	2,04 (-5,05; 9,13), 0,5725	49,00 NNH (10,96 NNH; 19,82 NNT)
Ból brzucha	Q2W	24 tygodnie	1/49 (2,0%)	0/25 (0,0%)	1,58 (0,06; 40,13), 0,7826	2,04 (-5,05; 9,13), 0,5725	49,00 NNH (10,96 NNH; 19,82 NNT)
Zespół współczulny szyjny tylny	Q2W	24 tygodnie	1/49 (2,0%)	0/25 (0,0%)	1,58 (0,06; 40,13), 0,7826	2,04 (-5,05; 9,13), 0,5725	49,00 NNH (10,96 NNH; 19,82 NNT)
Omdlenie	Q4W	24 tygodnie	2/52 (3,8%)	0/27 (0,0%)	2,72 (0,13; 58,76), 0,5227	3,85 (-3,68; 11,37), 0,3165	26,00 NNH (8,79 NNH; 27,18 NNT)

Punkt końcowy	Kohorta	Horyzont, tygodnie	Alirokumab*, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem	Q4W	24 tygodnie	0/52 (0,0%)	1/27 (3,7%)	0,17 (0,01; 4,27), 0,2802	-3,70 (-12,44; 5,03), 0,4061	27,00 NNT (19,87 NNH; 8,04 NNT)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Q2W	24 tygodnie	4/49 (8,2%)	1/25 (4,0%)	2,13 (0,23; 20,17), 0,5086	4,16 (-6,69; 15,02), 0,4521	24,02 NNH (6,66 NNH; 14,95 NNT)
	Q4W	24 tygodnie	7/52 (13,5%)	0/27 (0,0%)	9,07 (0,50; 165,04), 0,1365	**13,46 (2,87; 24,05), 0,0127**	**7,43 NNH (4,16; 34,81) NNH**

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* W kohorcie Q2W dawka alirokumabu wynosiła 40 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 75 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej. W kohorcie Q4W dawka alirokumabu wynosiła 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 300 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej.

CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; Q2W — co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W — co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*); RD — różnica ryzyka.

7.3.2.4 Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań innego rodzaju

W Tab. 68 zestawiono wyniki bezpieczeństwa raportowane w badaniu ODYSSEY KIDS mającym na celu porównanie różnych dawek alirokumabu. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w każdej z kohort badania należały zakażenia i infestacje, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz urazy, zatrucia i powikłania proceduralne.

Tab. 68. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa z badania ODYSSEY KIDS.

Punkt końcowy	Alirokumab n/N (%)*			
	30/50 mg Q2W	40/75 mg Q2W	75/150 mg Q4W	150/300 mg Q4W
dowolne TEAE	9/10 (90,0%)	5/10 (50,0%)	10/11 (90,9%)	7/11 (63,6%)
dowolne SAE występujące podczas leczenia	0	0	0	0
TEAE prowadzące do zgonu	0	0	0	0
TEAE prowadzące do trwałego przerwania leczenia	1/10 (10,0%)	0	0	1/11 (9,1%)
Zakażenia i infestacje	5/10 (50,0%)	3/10 (30,0%)	9/11 (81,8%)	3/11 (27,3%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0	0	1/11 (9,1%)	0
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	0	0	1/11 (9,1%)	2/11 (18,2%)
Zaburzenia układu odpornościowego	1/10 (10,0%)	0	0	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2/10 (20,0 %)	1/10 (10,0%)	0	1/11 (9,1%)
Zaburzenia psychiczne	1/10 (10,0%)	0	1/11 (9,1%)	0
Zaburzenia układu nerwowego	4/10 (40,0%)	0	1/11 (9,1%)	0
Choroby oczu	0	0	0	1/11 (9,1%)
Zaburzenia naczyniowe	1/10 (10,0%)	0	0	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2/10 (20,0 %)	0	1/11 (9,1%)	3/11 (27,3%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	5/10 (50,0%)	0	3/11 (27,3%)	4/11 (36,4%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0	0	0	1/11 (9,1%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	2/10 (20,0 %)	0	2/11 (18,2%)	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1/10 (10,0%)	0	0	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2/10 (20,0 %)	0	1/11 (9,1%)	2/11 (18,2%)

Punkt końcowy	Alirokumab n/N (%)*			
	30/50 mg Q2W	40/75 mg Q2W	75/150 mg Q4W	150/300 mg Q4W
Zmiany w wynikach badań†	0	1/10 (10,0%)	0	0
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	3/10 (30,0%)	2/10 (20,0 %)	3/11 (27,3%)	0

* w każdej kohorcie badania oceniano dwie kategorie dawek w zależności od masy ciała (< / ≥ 50 kg).

† Obniżenie stężenia hormonu folikulotropowego we krwi, obniżenie stężenia hormonu luteinizującego we krwi, obniżenie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości.

n – liczba zdarzeń; N – liczba badanych; Q2W – co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W – co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*); SAE – poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); TEAE – zdarzenie niepożądane występujące podczas leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*).

8 Podsumowanie wyników

8.1 Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Zgodnie z treścią proponowanych zmian w ramach istniejącego programu lekowego B.101 stanowiących wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza skupia się na wynikach uzyskanych w populacji pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l).

8.1.1 Analiza skuteczności

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim alirokumabu z placebo w populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną z wyjściowym stężeniem LDL-C >70 mg/dl. W analizie skuteczności porównanie alirokumabu z placebo uzyskało istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji w zakresie:

- pierwszorzędowego punktu końcowego w analizowanych badaniach:
    - redukcji stężenia LDL-C w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C <100mg/dL oraz w populacji ogólnej,
    - redukcji stężenia LDL-C w subpopulacji pacjentów z HeFH w badaniu ODYSSEY Long-Term;
- drugorzędowych punktów końcowych w analizowanych badaniach:
    - redukcji stężenia Apo B,
    - redukcji stężenia nie-HDL-C,
    - redukcji stężenia cholesterolu całkowitego,
    - redukcji stężenia Lp(a),
    - redukcji stężenia trójglicerydów na czczo,

- wzrost stężenia HDL-C,
- wzrost stężenia Apo A1.

Wyniki przeprowadzonej analizy skuteczności eksperymentalnej wskazują również na wyższy odsetek pacjentów osiągających cele terapeutyczne w zakresie redukcji stężenia LDL-C (niezależnie od ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak również z uwzględnieniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych) w grupie stosującej alirokumab niż w grupie stosującej placebo.

Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować o wysokiej skuteczności alirokumabu, lepszej od skuteczności placebo.

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy skuteczności eksperymentalnej przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 69).

Tab. 69. Zestawienie wyników dotyczących analizy skuteczności alirokumabu w porównaniu do placebo w populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczna hipercholesterolemią rodzinną .

Punkt końcowy	Badanie	Wynik
% zmiana stężenia LDL-C wśród pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C <100mg/dL	ODYSSEY Long-Term	LSMD=-74,90; 95% CI =(-75,16; -74,64), p<0,0001
Bezwzględna zmiana stężenia LDL-C	ODYSSEY Long-Term	LSMD=-70,60; 95% CI =(-70,70; -70,50), p<0,0001
% zmiana stężenia LDL-C	ODYSSEY FH I	LSMD=-57,90; 95% CI =(-58,28; -57,52), p<0,0001
	ODYSSEY Long-Term	LSMD=-61,80; 95% CI =(-61,88; -61,72), p<0,0001
% zmiana stężenia Apo B	ODYSSEY FH I	LSMD=-45,80; 95% CI =(-46,08; -45,52), p<0,0001
	ODYSSEY Long-Term	LSMD=-54,00; 95% CI =(-54,08; -53,92), p<0,0001
% zmiana stężenia nie-HDL-C	ODYSSEY FH I	LSMD=-52,40; 95% CI =(-52,74; -52,06), p<0,0001
	ODYSSEY Long-Term	LSMD=-52,30; 95% CI =(-52,37; -52,23), p<0,0001
% zmiana stężenia cholesterolu całkowitego	ODYSSEY Long-Term	LSMD=-37,50; 95% CI =(-37,56; -37,44), p<0,0001
% zmiana stężenia Lp(a)	ODYSSEY FH I	LSMD=-17,70; 95% CI =(-18,04; -17,36), p<0,0001

Punkt końcowy	Badanie	Wynik
	ODYSSEY Long-Term	LSMD=-25,60; 95% CI =(-25,68; -25,52), p<0,0001
% zmiana stężenia TG na czczo	ODYSSEY FH I	LSMD=-15,90; 95% CI =(-16,28; -15,52), p<0,0001
	ODYSSEY Long-Term	LSMD=-17,40; 95% CI =(-17,49; -17,31), p<0,0001
% zmiana stężenia HDL-C	ODYSSEY FH I	LSMD=8,00; 95% CI =(7,79; 8,21), p<0,0001
	ODYSSEY Long-Term	LSMD=4,60; 95% CI =(4,56; 4,64), p<0,0001
% zmiana stężenia Apo A1	ODYSSEY FH I	LSMD=4,70; 95% CI =(4,53; 4,87), p<0,0001
	ODYSSEY Long-Term	LSMD=2,80; 95% CI =(2,75; 2,85), p<0,0001

* w badaniu ODYSSEY FH I pacjenci stosowali alirokumab w dawce 75 mg przyjmowany co 2 tygodnie, natomiast w badaniu ODYSSEY Long-Term pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie.

Apo – apolipoproteina (ang. *apolipoprotein*); CI – przedział ufności; HDL-C – cholesterol lipoprotein o dużej gęstości (ang. *high density lipoprotein cholesterol*); LDL-C – cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); Lp(a) – lipoproteina a (ang. *lipoprotein a*); LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*);nie-HDL-C – cholesterol lipoprotein o niedużej gęstości (ang. *non-high density lipoprotein cholesterol*); TG – triglicerydy (ang. *triglycerides*); p – wartość p.

8.1.2 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim alirokumabu z placebo w populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną z wyjściowym stężeniem LDL-C >70 mg/dl.

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych o szczególnej istotności klinicznej, wykazała w większości przypadków brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią alirokumabem a placebo, z następującymi wyjątkami:

- analiza wyników występowania zawału serca nieprowadzący do zgonu wykazała istotnie statystycznie niższą częstość zdarzeń u pacjentów stosujących alirokumab niż u pacjentów stosujących placebo, w zakresie miary względnej,
- analiza wyników wykazała istotną statystycznie różnicę w częstości występowania bólu mięśni w zakresie zarówno miary względnej, jak i bezwzględnej.

Na podstawie wszystkich wyników można wnioskować, że terapia alirokumabem generuje zbliżone ryzyko w zakresie zdarzeń niepożądanych w porównaniu do placebo, jednocześnie wysoka skuteczność eksperymentalna terapii alirokumabem, wpływa na jego korzystną ocenę w stosunku do komparatora.

8.2 Populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

8.2.1 Analiza skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki skuteczność alirokumabu w ogólnej populacji pacjentów badania ODYSSEY OUTCOMES (N=18 924).

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

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

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

- jakiegokolwiek zdarzenia związanego z chorobą niedokrwienną serca (HR=0,88; 95% CI: 0,81-0,95, p=0,001; NNT=63);
- poważnego zdarzenia niedokrwiennego serca (HR=0,88; 95% CI:0,80-0,96; p=0,006; NNT=89);
- jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego (HR=0,87; 95% CI: 0,81-0,94; p<0,001; NNT=55);

- złożonego punkty końcowego: zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, zawału mięśnia ser-cowego niezakończonego zgonem, udaru niedo-krwiennego niezakończonego zgonem (HR=0,86; 95% CI: 0,79-0,93; p<0,001; NNT=62).

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

Stosowanie alirokumabu wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu z ja-kiejkolwiek przyczyny (HR=0,85; 95% CI: 0,73; 0,98; p=0,03; NNT=163) a efekt leczenia był większy w podgrupie pacjentów, kwalifikujących się do obserwacji ≥ 3 lata (N=8242, HR=0,78; 95% CI: 0,65-0,94; p=0,01). Podobnie jak w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego MACE, efekt leczenia alirokumabem w zapobieganiu zgonom z jakiejkolwiek przyczyny był większy po co najmniej roku obserwacji (HR=0,79; 95%CI; 0,66; 0,94; p=0,0073) w porównaniu do efektu obserwowanego w ciągu pierwszego roku leczenia (HR=1,01; 95%CI: 0,77; 1,32; p=0,95).

8.2.2 Analiza bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki bezpieczeństwa alirokumabu w ogólnej populacji pacjentów badania ODYSSEY OUTCOMES (N=18 924)

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

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

W grupie alirokumabu w porównaniu z grupą placebo istotnie częściej raportowano wystąpie-nie:

- miejscowej reakcji na wstrzyknięcie (RR = 1,77; 95%CI: 1,50; 2,10; p<0,0001);
- przeciwciał przeciwko alirokumabowi (RR=2,10; 95%CI: 1,38; 3,19; p=0,0006);

- przeciwciał neutralizujących alirokumab (RR=7,17; 95%CI: 3,05; 16,84; p<0,0001).

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

Zaznaczyć należy, że częstość raportowania przeciwciał neutralizujących alirokumab w badaniu ODYSSEY OUTCOMES była bardzo niska i dotyczyła 0,5% pacjentów w grupie alirokumabu.

Skuteczność i bezpieczeństwo alirokumabu w podgrupach pacjentów z badania ODYSSEY OUTCOMES zostało przedstawione w raporcie Praluent 2020 [AKL Praluent 2020].

8.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

8.3.1 Analiza skuteczności

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim alirokumabu z placebo w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. W analizie skuteczności porównanie alirokumabu z placebo uzyskało istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji w zakresie:

- redukcji stężenia LDL-C (pierwszorzędowego punktu końcowego),
- osiągniecia stężenia LDL-C <130 mg/dL,
- osiągniecia stężenia LDL-C <110 mg/dL,
- redukcji stężenia Apo B,
- redukcji stężenia nie-HDL-C,
- redukcji stężenia cholesterolu całkowitego.

Stosowanie alirokumabu przyczynia się również do zmniejszenia stężenia Lp(a) i trójglicerydów na czczo, a także do nieznacznego wzrostu stężenia HDL-C oraz Apo A1.

Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować o wysokiej skuteczności alirokumabu, lepszej od skuteczności placebo. Ponadto wyniki z badania NCT03510884 wskazują, że włączenie alirokumabu w porównaniu z placebo już po 12. tygodniach prowadzi do osiągnięcia wyżej wymienionych korzyści klinicznych, które utrzymują się w całym okresie leczenia (24 tygodnie).

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy skuteczności eksperymentalnej przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 70).

Tab. 70. Zestawienie wyników dotyczących analizy skuteczności alirokumabu w porównaniu do placebo w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczna hipercholesterolemią rodzinną (horyzont — 24 tygodnie).

Punkt końcowy	Kohorta*	Wynik
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Zmiana stężenia LDL-C	Q2W	% LSMD=-43,3; 97,5% CI =(-56,0; -30,7), p<0,001
	Q4W	% LSMD=-33,8; 97,5% CI=(-46,4; -21,2), p<0,001
Drugorzędowe punkty końcowe		
LDL-C <130 mg/dL	Q2W	OR=77,6; 97,5% CI=(6,3; 960,0), p=0,001
	Q4W	OR=14,9; 97,5% CI=(3,2; 69,8), p<0,001
LDL-C <110 mg/dL	Q2W	OR=52,7; 97,5% CI=(3,5; 804,3), p=0,001
	Q4W	OR=43,1; 97,5% CI=(3,7; 498,6), p<0,001
% zmiana stężenia Apo B	Q2W	% LSMD=-37,8; 97,5% CI=(-47,5; -28,2), p<0,001
	Q4W	% LSMD=-30,7; 97,5% CI=(-42,0; -19,4), p<0,001
% zmiana stężenia nie-HDL-C	Q2W	% LSMD=-40,7; 97,5% CI=(-52,2; -29,1), p<0,001
	Q4W	% LSMD=-31,9; 97,5% CI=(-44,1; -19,7), p<0,001
% zmiana stężenia cholesterolu całkowitego	Q2W	% LSMD=-30,8; 97,5% CI=(-39,8; -21,9), p<0,001
	Q4W	% LSMD=-23,3; 97,5% CI=(-33,5; -13,1), p<0,001

Punkt końcowy	Kohorta*	Wynik
% zmiana stężenia Lp(a)	Q2W	% AMD=-15,2; 97,5% CI=(-30,3; -0,1), p<0,001
	Q4W	% AMD=-24,9; 97,5% CI=(-44,4; -5,4), p<0,001
% zmiana stężenia HDL-C	Q2W	% AMD=6,4; 97,5% CI=(0,5; 12,3), n.d.
	Q4W	% AMD=4,4; 97,5% CI=(-3,6; 12,5), n.d.
% zmiana stężenia TG na czczo	Q2W	% AMD=4,3; 97,5% CI=(-19,1; 27,6), n.d.
	Q4W	% AMD=-19,0; 97,5% CI=(-41,5; 3,5), n.d.
% zmiana stężenia Apo A1	Q2W	% AMD=1,1; 97,5% CI=(-5,9; 8,2), n.d.
	Q4W	% AMD=8,9; 97,5% CI=(1,3; 16,5), n.d.

* W kohorcie Q2W dawka alirokumabu wynosiła 40 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 75 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej. W kohorcie Q4W dawka alirokumabu wynosiła 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 300 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej.

AMD – skorygowana średnia różnica (ang. *adjusted mean difference*); Apo – apolipoproteina (ang. *apolipoprotein*); CI – przedział ufności; HDL-C – cholesterol lipoprotein o dużej gęstości (ang. *high density lipoprotein cholesterol*); LDL-C – cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); Lp(a) – lipoproteina a (ang. *lipoprotein a*); LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); nie-HDL-C – cholesterol lipoprotein o nie-dużej gęstości (ang. *non-high density lipoprotein cholesterol*); Q2W – co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W – co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*); TG – triglicerydy (ang. *triglycerides*); p – wartość p.

8.3.2 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim alirokumabu z placebo w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych o szczególnej istotności klinicznej, wykazała w większości przypadków brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią alirokumabem a placebo, w tym w zakresie występowania:

- dowolnego zdarzenia niepożądanego,
- poważnego zdarzenie niepożądanego,

- zapalenia krtani, nosogardła, gardła, nieżytu nosa, zapalenia zatok, zapalenia migdałków, zakażenia górnych dróg oddechowych, bólu głowy, migreny,
- reakcji w miejscu wstrzyknięcia, ogólnej reakcji alergicznej, zaburzenia uwagi i pamięci, niedoczulicy (zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem zainteresowania).

Na podstawie wszystkich wyników można wnioskować, że terapia alirokumabem generuje zbliżone ryzyko w zakresie zdarzeń niepożądanych w porównaniu do placebo, jednocześnie wysoka skuteczność eksperymentalna terapii alirokumabem, wpływa na jego korzystną ocenę w stosunku do komparatora.

9 Ograniczenia

9.1 Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Biorąc pod uwagę cel niniejszej analizy, tj. rozszerzenie kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia alirokumabem w ramach istniejącego programu lekowego B.101, głównym ograniczeniem analizy jest, że wśród badań włączonych do przeglądu w populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną jedynie dwa badania (ODYSSEY FH I oraz ODYSSEY Long-Term) obejmowały pacjentów z LDL-C ≥70 mg/dl (1,8 mmol/l), pozostałe badania obejmowały pacjentów z wyższym wyjściowym poziomem LDL-C.

Kolejnym ograniczeniem jest populacja badania ODYSSEY Long-Term, w której to jedynie 18% pacjentów miało zdiagnozowaną heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemię. Wyniki w zakresie skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa, poza pierwszorzędowym punktem końcowym, dostępne były jedynie dla populacji ogólnej. Niemniej w przedstawionej analizie uwzględniono drugie badanie RCT odnoszące się ściśnie do wnioskowanej populacji – badanie ODYSSEY FH I obejmowało wyłącznie pacjentów z HeFH.

Dodatkowym ograniczeniem jest dawkowanie alirokumabu w ramach badania ODYSSEY FH I wśród dorosłych pacjentów z HeFH, w którym to pacjenci rozpoczynali przyjmowanie ocenianej interwencji od dawki niższej niż wnioskowana (75 mg co 2 tygodnie). Po 12 tygodniach leczenia dopuszczana była eskalacja dawki do poziomu 15 mg Q2W w przypadku utrzymującego się zbyt wysokiego stężenia LDL-C. Stosowanie niższej dawki mogło wiązać się z uzyskaniem słabszych wyników w zakresie skuteczności stosowania alirokumabu, oraz mogło wiązać się z lepszym profilem bezpieczeństwa. Jednak wyniki z badania NCT01266876 w zakresie bezpieczeństwa wskazują, że w zakresie wyższych dawek alirokumab nadal charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa z placebo.

Większość odnalezionych badań zaprojektowana została do wykazania przewagi alirokumabu nad placebo w odniesieniu do procentowej (%) redukcji stężenia LDL-C. Pomimo iż tak zdefiniowany punkt końcowy nie odzwierciedla w sposób bezpośredni korzyści klinicznej dla pacjenta, posiada on udowodniony związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi, w tym zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, a także jest powszechnie wykorzystywana w rutynowej praktyce klinicznej do oceny efektów terapii hipolipemizującej.

Dodatkowo nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej alirokumabu w populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa ocenianej technologii nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń.

9.2 Populacja dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o opublikowane dane z jednego randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego ODYSSEY OUTCOMES. Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji pacjentów ściśle odpowiadającej kryteriom włączenia (rozdział 2.1.3.2) a włączone badanie ODYSSEY OUTCOMES, dotyczyło szerszej populacji niż kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego tj. populacji pacjentów z ostrym zapaleniem wieńcowym, który wystąpił w okresie 1-12 miesięcy przed randomizacją, u których wyjściowy poziom LDL-C wynosił co najmniej 70 mg/dl . Wyniki z badania ODYSSEY OUTCOMES przedstawiono w ogólnej populacji pacjentów.

Do badania ODYSSEY OUTCOMES kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 40 lat a średnia wieku zakwalifikowanych pacjentów wyniosła około 59 lat. Wnioskowana populacja dotyczy pacjentów w wieku ≥ 18 lat. Według danych polskiego rejestru TERCET, do którego włączano pacjentów bez ograniczenia wiekowego, średni wiek pacjentów z zawałem serca STEMI lub NSTEMI wyniósł odpowiednio 66 i 63 lata [Dyrbus 2019]. Pomimo możliwości kwalifikacji do programu lekowego pacjentów w wieku ≥ 18 lat spodziewana średnia wieku pacjentów będzie prawdopodobnie zbliżona do obserwowanej w rejestrze TERCET [Dyrbus 2019]. Tym samym wyniki badania ODYSSEY OUTCOMES są reprezentatywne dla populacji wskazanej we wnioskowanym wskazaniu.

Wnioskowane wskazanie dotyczy populacji pacjentów z wyjściowym LDL-C ≥ 100 mg/dl po zdiagnozowanym inwazyjnie zawale serca STEMI lub NSTEMI przy jednoczesnych współistniejących dodatkowych czynnikach takich jak przebyty zwał serca w wywiadzie lub choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe tj. tętnic obwodowych lub tętnic mózgowych. Mając powyższe na uwadze analizowano wyniki z badania ODYSSEY OUTCOMES dotyczące subpopulacji najbardziej odpowiadającej lub zbliżonej do populacji docelowej co zwiększa wiarygodność zewnętrzną wyników analizy. Takie ograniczenie populacji docelowej ma na celu zapewnienie finansowania leczenia ze środków publicznych najbardziej potrzebującej podgrupie chorych o największym ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych, odnoszącej największe korzyści z leczenia alirokumabem wskazywanej zarówno przez wytyczne praktyki klinicznej jak i polskich ekspertów.

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES większość pacjentów (ok. 89%) stosowało intensywne leczenie atorwastatyną/rosuwastatyną, natomiast około 9% ww. statyny w niskich i umiarkowanych dawkach. Pacjenci leczeni ezetymibem lub innymi statynami stanowili odpowiednio około 3% i <1%. Stanowi to więc rozbieżność z wnioskowaną populacją, w której u wszystkich pacjentów stosowane jest intensywne leczenie statynami i ezetymibem. Odsetek pacjentów przyjmujących intensywne leczenie statynami w badaniu ODYSSEY OUTCOMES był wysoki więc nie stanowi to znaczącego ograniczenia co do wiarygodności zewnętrznej wyników analizy. Ponadto test interakcji dla pierwszorzędowego punktu końcowego (MACE) nie wykazał statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami stosującymi wysokie, umiarkowane lub niskie dawki statyn lub nie stosujących statyn ($p_{interakcji}$=0,14). Oznacza to brak wpływu intensywności leczenia statynami na skuteczność alirokumabu w odniesieniu do tego punktu końcowego (porównaj Rys. 10). Dane z badania ODYSSEY OUTCOMES nie umożliwiały przeprowadzenia analizy w subpopulacjach pacjentów stosujących ezetymib jednocześnie z maksymalną tolerowaną dawką statyn. Niski odsetek pacjentów stosujących ezetymib w badaniu ODYSSEY OUTCOMES odzwierciedla ówczesną praktykę kliniczną, która wg konsensusu ekspertów ESC/EAS z 2017 roku dotyczącego stosowania inhibitorów PCSK9 w populacji pacjentów z ASCVD zalecała leczenie hipolipemizujące za pomocą maksymalnych dawek statyn z lub bez jednoczesnej terapii ezetymibem, przy czym zalecano by stosowanie ezetymibu było zgodne z oceną kliniczną chorego i lokalnymi wytycznymi [Landmesser 2017]. W praktyce klinicznej ezetymib stosowany był więc rzadko, co odzwierciedlają również polskie dane pochodzące z rejestru TERCET, wg którego ezetymib stosowany był u < 1% pacjentów z NSTEMI i STEMI [Dyrbus 2019]. Według aktualnych wytycznych ESC/EAS z 2019 roku w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych ezetymib zalecany jest jako druga linia leczenia hipolipemizującego, jeżeli nie można osiągnąć celu terapeutycznego podczas leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn [Mach 2019]. Wnioskowana populacja jest więc zgodna z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej. Co więcej, podobny aspekt rozważano już podczas oceny wniosku refundacyjnego dla leku Praluent® w hipercholesterolemii rodzinnej, gdzie uznano skuteczność leku pomimo niskiego odsetka chorych w badaniu leczonych ezetymibem.

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce początkowej 75 mg Q2W. Jeżeli poziom LDL-C po 1 miesiącu od randomizacji ≥ 50 mg/dl wówczas przy zachowaniu zaślepienia zwiększano dawkowanie alirokumabu do 150 mg Q2W. Jeżeli poziom LDL-C < 50 mg/dl nie zmieniano dawkowania. Według protokołu badania ODYSSEY OUTCOMES pacjentom z grupy alirokumabu, u których poziom LDL-C wynosił < 15 mg/dl, w sposób zaślepiony leczenie zmieniano na placebo. W świetle najnowszych wytycznych ESC/EAS z 2019 roku w całym zakresie poziomów LDL-C stosuje się zasadę „im niżej tym lepiej", bez dolnego progu LDL-C, a obniżanie poziomu LDL-C jest bezpieczne i związane z korzyściami terapeutycznymi. Ponadto pierwszorzędowym celem terapeutycznym prewencji wtórnej jest redukcja LDL-C o co najmniej 50% a docelowym stężeniem LDL-C jest < 55 mg/dl, natomiast u pacjentów z ASCVD, u których w ciągu 2 lat wystąpiło kolejne

zdarzenie sercowo-naczyniowe rekomenduje się obniżenie LDL-C do poziomu docelowego < 40 mg/dl [Mach 2019]. Według ChPL Praluent® u pacjentów wymagających większej redukcji stężenia LDL-C (> 60%) leczenie alirokumabem można rozpocząć od dawki 150 mg co 2 tygodnie ze względu na najwyższą skuteczność takiego schematu [ChPL Praluent].

W trakcie badania ODYSSEY OUTCOMES zgodnie z protokołem badania u 730 pacjentów z grupy alirokumabu stwierdzono poziom LDL-C < 15 mg/dl co wiązało się ze zmianą leczenia na placebo. Miało to odzwierciedlenie w średnim poziomie LDL-C w grupie leczonych alirokumabem, który rósł w okresie obserwacji badania ODYSSEY OUTCOMES (Rys. 19). Efekt hipolipemizujący alirokumabu jest więc stały w czasie a obserwowane zwiększenie poziomu LDL-C w badaniu ODYSSEY OUTCOMES wynikało z projektu badania i dozwolonego protokołem przerwania leczenia alirokumabem u pacjentów osiągających bardzo niski poziom LDL-C.

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

9.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotową interwencję z głównym komparatorem w ramach populacji pediatrycznej analiz dołączonych do wniosku refundacyjnego — ewolokumabem. Opracowanie wyników dotyczących sku-

teczności i bezpieczeństwa dla porównania alirokumabu z ewolokumabem możliwe było zatem wyłącznie w oparciu o wyniki porównania pośredniego. Ponadto w ramach przeprowadzonej analizy przedstawiono wyniki badania RCT porównującego alirokumab z standardową opieką, reprezentowaną w ramach badania jako placebo.

Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach ClinicalTrials.gov oraz ClinicalTrialsRegister.eu nie wykazały także, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym alirokumab porównywano by do komparatora innego niż placebo).

Kolejnym ograniczeniem niniejszej analizy jest mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu. Zidentyfikowano jedno randomizowane kontrolowane badanie porównujące terapię wnioskowaną z placebo (NCT03510884) oraz jedno badanie kliniczne mające na celu porównanie bezpieczeństwa stosowania różnych dawek alirokumabu wśród pacjentów pediatrycznych (ODYSSEY KIDS). Tym samym analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o opublikowane dane z jednego randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego — NCT03510884, a dodatkowo przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badania 2 fazy — ODYSSEY KIDS.

Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, że badanie RCT charakteryzuje się wysokim ryzykiem błędu systematycznego w związku z brakiem zaślepienia oceny efektów. Natomiast badanie ODYSSEY KIDS otrzymało 7/8 punktów w sakli NICE.

Odnalezione badanie RCT zaprojektowane zostało aby wykazać przewagę alirokumabu nad placebo w odniesieniu do procentowej (%) redukcji stężenia LDL-C. Pomimo iż tak zdefiniowany punkt końcowy nie odzwierciedla w sposób bezpośredni korzyści klinicznej dla pacjenta, posiada on udowodniony związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi, w tym zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, a także jest powszechnie wykorzystywana w rutynowej praktyce klinicznej do oceny efektów terapii hipolipemizującej.

Dodatkowo nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej alirokumabu w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa ocenianej technologii nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń.

10 Dyskusja — dostępne dane i zastosowane metody

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania preparatu alirokumab (Praluent®) w rozszerzonej populacji pacjentów w programie lekowym B.101. Analiza obejmuje następujące populacje:

- dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną,
- dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego,
- pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Skuteczność i bezpieczeństwo alirokumabu oceniono w porównaniu z placebo. Ryzyko błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych oceniono przy pomocy kwestionariusza Cochrane, natomiast jakość badań jednoramiennych oceniono w skali NICE. Jakość włączonych przeglądów systematycznych oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Porównania pośrednie przeprowadzono metodą Buchera.

10.1.1 Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Do dnia 09.09.2024 r. w toku przeszukiwań baz danych odnaleziono i włączono łącznie do analizy 13 publikacji, dotyczących ośmiu badań włączonych do analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa:

- dwa badania RCT (ODYSSEY FH I, ODYSSEY Long-Term) włączone od głównej analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa,
- dwa badania RCT (ODYSSEY FH II, ODYSSEY HIGH FH) włączone do analizy skuteczności (opisane we wcześniejszym wniosku refundacyjnym [AKL Alirokumab 2017]),
- cztery badania włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

Nie odnaleziono żadnego badania z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania alirokumabu w populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano łącznie siedem przeglądów systematycznych (w siedmiu publikacjach), natomiast nie zidentyfikowano żadnych raportów HTA dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.

Wszystkie odnalezione badania RCT oceniono jako badania o niskim ryzyku błędu systematycznego wg skali Cochrane. Z kolei jakość wszystkich badań jednoramiennych oceniono w skali NICE na 7 punktów (maksymalny wynik – 8 punktów).

Główną analizę skuteczności eksperymentalnej oraz bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie dwóch badań (ODYSSEY FH I i ODYSSEY Long-Term) w populacji pacjentów z HeFH z wyjściowym poziomem LDL-C ≥70 mg/dl (1,8 mmol/l). Wiąże się to z celem niniejszej analizy, czyli rozszerzeniem kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia alirokumabem w ramach istniejącego programu lekowego B.101. Dlatego skupiono się na pokazaniu dowodów w zakresie skuteczności eksperymentalnej oraz bezpieczeństwa wśród pacjentów ze stężeniem LDL-C ≥70 mg/dl (1,8 mmol/l) stanowiących wnioskowaną populację poszerzającą kryteria kwalifikacji do istniejącego programu lekowego.

Do badania ODYSSEY FH I zakwalifikowano łącznie 486 pacjentów, z czego 323 pacjentów znalazło się w grupie przyjmującej alirokumab, zaś 163 – w grupie placebo. Średnia wieku pacjentów w obu grupach to 52 lata. Wśród chorych zakwalifikowanych do badania przeważali mężczyźni. W każdej z grup około 84% populacji stanowili pacjenci stosujący statyny o wysokiej intensywności, a niespełna 60% populacji w każdej grupie przyjmowało również ezetynib. Do badania ODYSSEY Long-Term zakwalifikowano łącznie 2 341 pacjentów, z czego 1 553 pacjentów znalazło się w grupie przyjmującej alirokumab, zaś 788 – w grupie placebo. Średnia wieku pacjentów w każdej z grup, to odpowiednio 60 i 61 lat. Wśród chorych zakwalifikowanych do badania przeważali mężczyźni. W każdej z grup około 18% populacji stanowili pacjenci z rozpoznaniem HeFH. W każdej z grup około 47% pacjentów przyjmowało statyny o wysokiej intensywności, a około 14% pacjentów w każdej grupie przyjmowało również ezetynib. Prawie 30% populacji stosowało inne terapie obniżające poziom lipidów.

Przeprowadzono porównanie bezpośrednie terapii alirokumabem z placebo, a zatem jakość porównania była wysoka.

W obu badaniach wyniki dla porównania alirokumabu i placebo w zakresie skuteczności eksperymentalnej analizowano w populacji ITT, natomiast w zakresie bezpieczeństwa w populacji bezpieczeństwa, która obejmowała wszystkich uczestników poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę lub część dawki leku badanego.

W wyniku wyszukiwania dodatkowych dowodów bezpieczeństwa alirokumabu odnaleziono jedno badanie RCT 2 fazy porównujące stosowanie różnych dawek wnioskowanej terapii oraz trzy badania jednoramienne oceniające bezpieczeństwo w dłuższym horyzoncie czasowym.

10.1.2 Populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 9 września 2024 roku do analizy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów po przebytym świeżym ostrym zespole wieńcowym, który wystąpił 1-12 miesięcy przed randomizacją do badania (badanie ODYSSEY OUTCOMES).

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

W systematycznym przeglądzie opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ostatecznie uwzględniono dwanaście przeglądów systematycznych (Bodapati 2023, Guedeney 2022, Mu 2020, Turgeon 2018, Zhao 2024, AlTurki 2019, Cordero 2020, Du 2019). W każdym z wyżej wymienionych przeglądów uwzględniono badanie kliniczne ODYSSEY OUTCOMES.

10.1.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Do dnia 09.09.2024 r. (w przypadku badań związanych z przedmiotową interwencją) i do dnia 13.05.2025 r. (w przypadku badań związanych z komparatorem) w toku przeszukiwań baz danych odnaleziono i włączono łącznie do analizy cztery publikacje, dotyczące trzech badań włączonych do analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa:

- badanie RCT (NCT03510884) włączone od głównej analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa dla porównania alirokumabu z placebo,
- badanie RCT (HAUSER-RCT) dla porównania ewolokumabu z placebo,
- badanie ODYSSEY KIDS włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

Nie odnaleziono żadnego badania z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania alirokumabu w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego oraz żadnych raportów HTA dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.

Oceniono, że badanie NCT03510884 charakteryzuje się wysokim ryzykiem błędu systematycznego, z kolei badanie HAUSER-RCT – nieznanym ryzykiem błędy systematycznego, w obu przypadkach związane jest to z zaślepienia oceny efektów. Natomiast badanie ODYSSEY KIDS otrzymało 7/8 punktów w sakli NICE.

Do badania NCT03510884 zakwalifikowano łącznie 153 pacjentów, z czego 74 pacjentów w grupie z dawkowaniem co 2 tygodnie, oraz 79 pacjentów w grupie z dawkowaniem co 4 tygodnie. W obrębie tych dwóch grup nastąpiła randomizacja pacjentów do grupy stosującej alirokumab oraz do grupy placebo. Tym sposobem w badaniu analizowano następujące cztery grupy: alirokumab Q2W (49 pacjentów), placebo Q2W (25 pacjentów), alirokumab Q4W (52 pacjentów) oraz placebo Q4W (27 pacjentów). Średnia wieku w każdej kohorcie to 13 lat. W każdej z analizowanych kohort badania ponad 85% pacjentów stosowało statyny, z kolei ezetymib stosowało do 4% do 23% pacjentów, w zależności od kohorty

Do badania HAUSER-RCT zakwalifikowano łącznie 157 pacjentów, z czego 104 pacjentów znalazło się w grupie przyjmującej ewolokumab, zaś 53 – w grupie placebo. Średnia wieku pacjentów w obu grupach to 13,7 lat. Wśród chorych zakwalifikowanych do badania przeważały kobiety. Prawie wszyscy pacjenci stosowali statyny w ramach leczenia bazowego, a niespełna 15% przyjmowało również ezetymib.

Przeprowadzono porównanie pośrednie dla alirokumabu z ewolokumabem, w związku z czym wnioskowanie wiąże się z niepewnością. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim zdecydowano się uwzględnić wyłącznie kohortę z dawkowaniem co 4 tygodnie. Było to podyktowane, faktem, że niniejsze dawkowanie jest zgodne z zapisami ChPL oraz wnioskowanego programu lekowego.

W badaniu NCT03510884 analizę punktów końcowych odnoszących się do skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawką lub część dawki badanego leku.

W wyniku wyszukiwania dodatkowych dowodów bezpieczeństwa alirokumabu odnaleziono jedno badanie RCT 2 fazy porównujące stosowanie różnych dawek wnioskowanej terapii.

11 Wnioski

Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Alirokumab jest skuteczny w leczeniu dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, tj. prowadzi do znaczącej redukcji stężenia LDL-C oraz innych parametrów lipidowych (takich jak: Apo B, nie-HDL-C, cholesterol całkowity, Lp(a), trójglicerydy na czczo) w porównaniu do braku dedykowanego leczenia. Jednocześnie zachowując akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa można stwierdzić, że alirokumab w leczeniu dorosłych chorych z HeFH jest związany z statystycznie istotną przewagą nad placebo w zakresie:

- redukcji stężenia LDL-C,
- redukcji stężenia parametrów lipidowych takich jak: Apo B, nie-HDL-C, cholesterolu całkowitego, Lp(a), trójglicerydów na czczo,
- wzrostu stężenia HDL-C i Apo A1.

Produkt leczniczy Praluent® przyczynia się do osiągnięcia celów terapeutycznych w zakresie redukcji stężenia LDL-C (niezależnie od ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak również z uwzględnieniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych). Ponadto wnioskowany lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

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

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

Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Alirokumab jest skuteczny w leczeniu pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, tj. prowadzi do znaczącej redukcji stężenia LDL-C oraz innych parametrów lipidowych (takich jak: Apo B, nie-HDL-C, cholesterol całkowity) w porównaniu do braku dedykowanego leczenia. Jednocześnie zachowując akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa można stwierdzić, że:

- alirokumab w leczeniu pediatrycznych chorych z HeFH jest związany z statystycznie istotną przewagą nad placebo w zakresie:
  - redukcji stężenia LDL-C,
  - osiągniecia stężenia LDL-C <130 mg/dL,
  - osiągniecia stężenia LDL-C <110 mg/dL,
  - redukcji stężenia parametrów lipidowych takich jak: Apo B, nie-HDL-C, cholesterolu całkowitego;
- brak jest podstaw do stwierdzenia klinicznych różnic miedzy alirokumabem a ewolokumabem w leczeniu pediatrycznych chorych z HeFH w zakresie:
  - redukcji stężenia LDL-C,
  - redukcji stężenia ApoB,
  - redukcji stężenia nie-HDL C,
  - redukcji stężenia cholesterolu całkowitego.

Ponadto wnioskowany lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji w ramach istniejącego programu lekowego B.101, a tym samym udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej w miejsce opieki standardowej (która była stosowana w ramionach placebo w badaniach klinicznych) w populacjach pacjentów dorosłych (dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną) pozwoli na uzyskanie lepszych efektów klinicznych w subpopulacjach, o które program lekowy byłby rozszerzony. Ponadto w populacji pediatrycznej udostepnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej wydaje się klinicznie wskazane, ponieważ według wstępnych dowodów jest ona równie skuteczna, jak ta już dostępna w programie. Należy również zaznaczyć, że rozszerzy to wachlarz dostępnych terapii.

12 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

12.1 Przegląd systematyczny dla interwencji

Tab. 71. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych– data ostatniego przeszukiwania 09.09.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	alirokumab [supplementary concept]	560
#2	alirokumab [tw]	1 030
#3	REGN727 [tw]	25
#4	REGN 727 [tw]	3
#5	REGN-727 [tw]	3
#6	praluent [tw]	50
#7	SAR236553 [tw]	21
#8	SAR-236553 [tw]	2
#9	SAR 236553 [tw]	2
#10	REGN727 monoclonal antibody[tw]	1
#11	monoclonal antibody REGN727 [tw]	24
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	1 042
#13	**Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review**	**231**

Tab. 72. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 09.09.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	'alirocumab'/exp	2 932
#2	alirocumab:ab,ti,kw	1 597
#3	praluent:ab,ti,kw	61
#4	regn727:ab,ti,kw	47
#5	regn-727:ab,ti,kw	4
#6	'regn 727':ab,ti,kw	4
#7	'sar 236553':ab,ti,kw	2
#8	sar236533:ab,ti,kw	0
#9	sar-236533:ab,ti,kw	0
#10	'REGN727 monoclonal antibody':ab,ti,kw	0
#11	'monoclonal antibody REGN727':ab,ti,kw	2
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	3 080
#13	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11) AND [embase]/lim	3 016
#14	**#13 AND ('article'/it OR 'review'/it)**	**1 907**

Tab. 73. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania: 09.09.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	alirocumab	479
#2	(alirocumab):ab,ti,kw	475
#3	(praluent):ab,ti,kw	12
#4	(regn727):ab,ti,kw	63
#5	(regn-727):ab,ti,kw	2
#6	(regn 727):ab,ti,kw	2
#7	(sar 236553):ab,ti,kw	0
#8	(sar236533):ab,ti,kw	0
#9	(sar-236533):ab,ti,kw	0
#10	(REGN727 monoclonal antibody):ab,ti,kw	12
#11	(monoclonal antibody REGN727):ab,ti,kw	12
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	507
	Cochrane Reviews	2
	Cochrane Protocol	1
	Trials	502

12.2 Przegląd systematyczny dla komparatora

Tab. 74. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – data ostatniego przeszukiwania 13.05.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	evolocumab	1 300
#2	repatha	1 308
#3	AMG-145	1 309
#4	AMG 145	1 309
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1 317
#6	Heterozygous Familial Hypercholesterolemia	2 789
#7	HeFH	388
#8	#6 OR #7	2 821
#9	#5 AND #8	146
#10	Search: #5 AND #8 Filters: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	18

Tab. 75. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – data ostatniego przeszukiwania 13.05.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	'evolocumab'/exp OR evolocumab	4 126
#2	repatha	223
#3	'amg 145'	224
#4	amg AND 145	359
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4 292
#6	heterozygous AND familial AND hypercholesterolemia	3 672

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#7	hefh	796
#8	#6 OR #7	3 756
#9	#5 AND #8	362
#10	#9 AND ('clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	118

Tab. 76. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library — przegląd badań pierwotnych dla komparatora w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną — data ostatniego przeszukiwania 13.05.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	(evolocumab):ti,ab,kw	532
#2	repatha	30
#3	AMG-145	108
#4	AMG 145	132
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	597
#6	Heterozygous Familial Hypercholesterolemia	479
#7	HeFH	194
#8	#6 OR #7	500
#9	#5 AND #8	48
	Trials	47

13 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

13.1 Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

13.1.1 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (patrz Tab. 77).

Tab. 77. Zestawienie badań wtórnych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Gouni-Berthold 2016	Gouni-Berthold I., Descamps O. S., Fraass U., Hartfield E. i in., Systematic Review of published Phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia, Br J Clin Pharmacol, 82 (6): 1412-1443, 2016.
2	Karatasakis 2017	Karatasakis A., Danek B. A., KarACSonyi J., Rangan B. V. i in., Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials, J Am Heart Assoc, 6 (12): 2017.
3	Luthra 2022	Luthra G., Shahbaz M., Almatooq H., Foucambert P. i in., Exploring the Efficacy of Alirocumab and Evolocumab in Reducing Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol Levels in Patients With Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review, Cureus, 14 (9): e28930, 2022.
4	Shukla 2019	Shukla A. K.,Mehani R., Safety and efficacy of alirocumab: a meta analysis of 12 randomized controlled trials, Journal of family medicine and primary care, 8 (7): 2249-2257, 2019

Nr	Oznaczenie	Publikacja
5	Liu 2024	Liu D, Zhang J, Zhang X, Jiang F, Wu Y, Yang B, Li X, Fan X, Li H, Sun Y, Gou R, Wang X. The efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors combined with statins in patients with hypercholesterolemia: a network meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2024 Sep 25;11:1454918. doi: 10.3389/fcvm.2024.1454918.
6	Jiang 2025	Jiang Y, Wang Y, Ma S, Qian L, Jing Y, Chen X, Yang J. Efficacy and safety of PCSK9 inhibitors, potent statins, and their combinations for reducing low-density lipoprotein cholesterol in hyperlipidemia patients: a systematic network meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2025 Feb 5;11:1415668. doi: 10.3389/fcvm.2024.1415668.
7	Zhang 2025	Zhang L, Li B, Chen W, Li W, Yang H, Pan D. Effects of Inclisiran, Alirocumab, Evolocumab, and Evinacumab on Lipids: A Network Meta-Analysis. Rev Cardiovasc Med. 2025 Feb 22;26(2):25248. doi: 10.31083/RCM25248.

13.1.2 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 78).

Tab. 78. Zestawienie badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Kastelein 2015	ODYSSEY FHI FHII	Kastelein J. J., Ginsberg H. N., Langslet G., Hovingh G. K. i in., ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia, European heart journal, 36 (43): 2996-3003, 2015.
2	rejestr kliniczny #37	ODYSSEY FHI	NI Omon, A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727/Alirocumab in Patients With Heteryzygous

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy, https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON39858, 2012.
3	Dufour 2019	ODYSSEY Long-Term	Dufour R., Hovingh G. K., Guyton J. R., Langslet G. i in., Individualized low-density lipoprotein cholesterol reduction with alirocumab titration strategy in heteryzygous familial hypercholesterolemia: results from an open-label extension of the ODYSSEY LONG TERM trial, Journal of clinical lipidology, 13 (1): 138-147, 2019.
4	Robinson 2015		Robinson J. G., Farnier M., Krempf M., Bergeron J. i in., Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events, New England journal of medicine, 372 (16): 1489-1499, 2015.
5	Ginsberg 2016	ODYSSEY HIGH FH	Ginsberg H. N., Rader D. J., Raal F. J., Guyton J. R. i in., Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heteryzygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher, Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy, 30 (5): 473-483, 2016
6	rejestr kliniczny #61		Euctr N. L., Efficacy and Safety of SAR236553 (REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients with Heteryzygous Familial Hypercholesterolemia,
7	Blom 2019	ODYSSEY OLE	Blom D. J., Breedt J., Burgess L. J., Ebrahim I. O. i in., Long-term safety and efficacy of alirocumab in South African patients with heteryzygous familial hypercholesterolaemia: the ODYSSEY Open-Label Extension study, Cardiovascular journal of Africa, 30 (5): 279-284, 2019.
8	Farnier 2018		Farnier M., Hovingh G. K., Langslet G., Dufour R. i in., Long-term safety and efficacy of alirocumab in patients with heteryzygous familial hypercholesterolemia: an open-label extension of the ODYSSEY program, Atherosclerosis, 278 307-314, 2018.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
9	Guyton 2017		Guyton J. R., Hovingh G. K., Langslet G., Dufour R. i in., Alirocumab treatment in a real world setting: safety update from an open-label treatment extension to the odyssey program for patients with heteryzygous familial hypercholesterolemia, Journal of the American College of Cardiology, 69 (11): 1660, 2017.
10	Cefalù 2022	ODYSSEY APPRISE	Cefalù A. B., Garbelotto R., Mombelli G., Pirro M. i in., A subgroup analysis of the ODYSSEY APPRISE study: Safety and efficacy of alirocumab in the Italian cohort, Nutr Metab Cardiovasc Dis, 32 (11): 2638-2646, 2022.
11	Gaudet 2022		Gaudet D., López-Sendón J. L., Averna M., Bigot G. i in., Safety and efficacy of alirocumab in a real-life setting: the ODYSSEY APPRISE study, Eur J Prev Cardiol, 28 (17): 1864-1872, 2022.
12	Dufour 2017	NCT01576484	Dufour R., Bergeron J., Gaudet D., Weiss R. i in., Open-label therapy with alirocumab in patients with heteryzygous familial hypercholesterolemia: results from three years of treatment. International journal of cardiology, 228 754-760, 2017
13	Stein 2012	NCT01266876	Stein E. A., Gipe D., Bergeron J., Gaudet D. i in., Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial, Lancet (london, england), 380 (9836): 29-36, 2012.

13.2 Populacja dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

13.2.1 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (por. Tab. 79).

Tab. 79. Zestawienie badań wtórnych dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	AlTurki 2019	AlTurki A., Marafi M., Dawas A., Dube M. P. i in., Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Assessing the Impact of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies on Mortality and Cardiovascular Outcomes, American journal of cardiology, 124 (12): 1869-1875, 2019.
2	Bodapati 2023	Bodapati A. P., Hanif A., Okafor D. K., Katyal G. i in., PCSK-9 Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review With Meta-Analysis, Cureus, 15 (10): e46605, 2023.
3	Burnett 2022	Burnett H., Fahrbach K., Cichewicz A., Jindal R. i in., Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis, Curr Med Res Opin, 38 (5): 777-784, 2022.
4	Cordero 2020	Cordero A., Rodriguez-Mañero M., Fácila L., Fernández-Olmo M. R. i in., Prevention of myocardial infarction and stroke with PCSK9 inhibitors treatment: a meta-analysis of recent randomized clinical trials, Journal of diabetes and metabolic disorders, 19 (2): 759-765, 2020.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
5	Du 2019	Du H., Li X., Su N., Li L. i in., Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors in reducing cardiovascular outcomes: A Systematic Review and meta-analysis, Heart, 105 (15): 1149-1159, 2019.
6	Guedeney 2022	Guedeney P., Giustino G., Sorrentino S., Claessen B. E. i in., Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a Systematic Review and meta-analysis of randomized controlled trials, Eur Heart J, 43 (7): e17-e25, 2022.
7	Ma 2021	Ma W., Guo X., Ma Y.,Hu Z., Meta-analysis of randomized clinical trials comparing PCSK9 monoclonal antibody versus ezetimibe/placebo in patients at high cardiovascular risk, Atherosclerosis, 326 25-34, 2021.
8	Mu 2020	Mu G., Xiang Q., Zhou S., Liu Z. i in., Efficacy and Safety of PCSK9 Monoclonal Antibodies in Patients at High Cardiovascular Risk: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 32 Randomized Controlled Trials, Adv Ther, 37 (4): 1496-1521, 2020.
9	Schmidt 2020	Schmidt A. F., Carter J. L., Pearce L. S., Wilkins J. T. i in., PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease, Cochrane Database Syst Rev, 10 (10): Cd011748, 2020.
10	Turgeon 2018	Turgeon R. D., Tsuyuki R. T., Gyenes G. T.,Pearson G. J., Cardiovascular Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibitors: Systematic Review and Meta-analysis Including the ODYSSEY OUTCOMES Trial, Can J Cardiol, 34 (12): 1600-1605, 2018.
11	Wang 2021	Wang W., Feng Z.,Bai J., Effects of alirocumab on cardiovascular events and all-cause mortality: a Systematic Review and meta-analysis, Rev Cardiovasc Med, 22 (3): 873-881, 2021.
12	Zhao 2024	Zhao J., Tong X., Peng J., Lyu C. i in., Efficacy and Safety of PSCK9 Inhibitors on Patients with Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials, Reviews in cardiovascular medicine, 25 (3): 2024.

13.2.2 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 80).

Tab. 80. Zestawienie badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Bittner 2020	ODYSSEY OUTCOMES	Bittner V. A., Szarek M., Aylward P. E., Bhatt D. L. i in., Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome, Journal of the American College of Cardiology, 75 (2): 133-144, 2020.
2	Budaj 2022		Budaj A., Elbez Y., Schwartz G. G., Bhatt D. L. i in., Projected Lifetime Benefits of Alirocumab in Patients After Acute Coronary Syndrome, Circulation, 146 2022. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.146.suppl_1.10470
3	Chiang 2021		Chiang C. E., Schwartz G., Elbez Y., Bhatt D. i in., EFFECTS OF ALIROCUMAB ON CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN PATIENTS WITH PREVIOUS MYOCARDIAL INFARCTION: SUBANALYSIS FROM THE ODYSSEY OUTCOMES TRIAL, Journal of the American College of Cardiology, 77 (18): 8, 2021.
4	Chiang 2022		Chiang C. E., Schwartz G. G., Elbez Y., Szarek M. i in., Alirocumab and Cardiovascular Outcomes in Patients With Previous Myocardial Infarction: prespecified Subanalysis From ODYSSEY OUTCOMES, Canadian journal of cardiology, 38 (10): 1542-1549, 2022.
5	Diaz 2019		Diaz R., Li Q. H., Bhatt D. L., Bittner V. A. i in., Effect of alirocumab on recurrent cardiovascular events after acute coronary syndrome, according to the intensity of background statin treatment, European heart journal, 40 2475, 2019.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
6	Goodman 2019		Goodman S. G., Aylward P. E., Szarek M., Chumburidze V. I in., Effects of Alirocumab on Cardiovascular Events After Coronary Bypass Surgery, Journal of the American College of Cardiology, 74 (9): 1177-1186, 2019.
7	Hagstrom 2020		Hagstrom E., Steg P. G., Szarek M., Bhatt D. I in., APOLIPOPROTEIN B, PCSK9 INHIBITION WITH ALIROCUMAB, AND ISCHEMIC CARDIOVASCULAR EVENTS AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME: INSIGHTS FROM THE ODYSSEY OUTCOMES TRIAL, Journal of the American College of Cardiology, 75 (11): 75, 2020.
8	Hagstrom 2022		Hagström E., Steg P. G., Szarek M., Bhatt D. L. I in., Apolipoprotein B, Residual Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome, and Effects of Alirocumab, Circulation, 146 (9): 657-672, 2022.
9	Jukema 2019		Jukema J. W., Zijlstra L. E., Bhatt D. L., Bittner V. A. I in., Effect of Alirocumab on Stroke in ODYSSEY OUTCOMES, Circulation, 140 (25): 2054-2062, 2019.
10	Jukema 2019a		Jukema J. W., Szarek M., Zijlstra L. E., de Silva H. A. I in., Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial, Journal of the American College of Cardiology, 74 (9): 1167-1176, 2019.
11	Jukema 2019b		Jukema J. W., Szarek M., Roe M., Bhatt D. L. I in., POST-ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS WITH POLYVASCULAR DISEASE DERIVE LARGE ABSOLUTE BENEFIT FROM ALIROCUMAB: ODYSSEY OUTCOMES, Journal of the American College of Cardiology, 73 (9 Supplement 1): 2034, 2019.
12	Lopes 2022		Lopes R. D., Guimarães P. O., Schwartz G. G., Bhatt D. L. I in., Effect of Alirocumab on Incidence of Atrial Fibrillation After Acute Coronary Syndromes: insights from the ODYSSEY OUTCOMES Trial, American journal of medicine, 135 (7): 915-918, 2022.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
13	Pordy 2019		Pordy R., White H., Schwartz G., Atings M. i in., Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events in the ODYSSEY OUTCOMES Trial†, Journal of clinical lipidology, 13 (3): e54-e55, 2019.
14	Ray 2019		Ray K. K., Colhoun H. M., Szarek M., Baccara-Dinet M. i in., Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial, The lancet. Diabetes & endocrinology, 7 (8): 618-628, 2019.
15	Schwartz 2014		Schwartz G. G., Bessac L., Berdan L. G., Bhatt D. L. i in., Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial, American heart journal, 168 (5): 682-689, 2014.
16	Schwartz 2018 główna publikacja ODYSSEY OUTCOMES		Schwartz G. G., Steg P. G., Szarek M., Bhatt D. L. i in., Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome, New England journal of medicine, 379 (22): 2097-2107, 2018.
17	Schwartz 2019		Schwartz G., Szarek M., Li Q. H., Chiang C. E. i in., Very low achieved low-density lipoprotein cholesterol level with alirocumab treatment after acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES, European heart journal, 40 682, 2019.
18	Schwartz 2020		Schwartz G. G., Szarek M., Bhatt D. L., Bittner V. A. i in., Low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dL is an appropriate target after acute coronary syndrome: propensity score-matched analysis of the ODYSSEY OUTCOMES trial, European heart journal, 41 (SUPPL 2): 1736, 2020.
19	Schwartz 2020a		Schwartz G. G., Steg P. G., Szarek M., Bittner V. A. i in., Peripheral Artery Disease and Venous Thromboembolic Events after

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			Acute Coronary Syndrome: role of Lipoprotein(a) and Modification by Alirocumab: prespecified Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial, Circulation, 1608-1617, 2020.
20	Schwartz 2021		Schwartz G. G., Gabriel Steg P., Bhatt D. L., Bittner V. A. i in., Clinical Efficacy and Safety of Alirocumab After Acute Coronary Syndrome According to Achieved Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: a Propensity Score-Matched Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Trial, Circulation, 143 (11): 1109-1122, 2021.
21	Schwartz 2023		Schwartz G. G., Szarek M., Bhatt D. L., Bittner V. A. i in., Transiently achieved very low LDL-Cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial, European heart journal, 44 (16): 1408-1417, 2023.
22	Sinnaeve 2020		Sinnaeve P. R., Schwartz G. G., Wojdyla D. M., Alings M. i in., Effect of alirocumab on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes according to age: an ODYSSEY OUTCOMES trial analysis, European heart journal, 41 (24): 2248-2258, 2020.
23	Steg 2019		Steg P. G., Szarek M., Bhatt D. L., Bittner V. A. i in., Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes, Circulation, 140 (2): 103-112, 2019.
24	Steg 2022		Steg P., Szarek M., Valgimigli M., Islam S. i in., Lipoprotein(a) and the effect of alirocumab on coronary and non-coronary revascularization following acute coronary syndrome, European respiratory journal, 60 1386, 2022.
25	Suc 2023		Suc G., Schwartz G. G., Goodman S. G., Jukema J. W. i in., Effect of alirocumab on cataracts in patients with acute coronary syndromes, BMC ophthalmology, 23 (1): 279, 2023.
26	Szarek 2019		Szarek M., White H. D., Schwartz G. G., Alings M. i in., Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: the ODYSSEY OUTCOMES Trial, Journal of the American College of Cardiology, 73 (4): 387-396, 2019.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
27	Szarek 2019a		Szarek M., Steg P. G., DiCenso D., Bhatt D. L. i in., Alirocumab Reduces Total Hospitalizations and Increases Days Alive and Out of Hospital in the ODYSSEY OUTCOMES Trial, Circulation. Cardiovascular quality and outcomes, 12 (11): e005858, 2019.
28	Szarek 2020		Szarek M., Valgimigli M., Zeiher A., Steg P. G. i in., EFFECT OF ALIROCUMAB ON FIRST AND TOTAL REVASCULARIZATIONS IN PATIENTS WITH RECENT ACUTE CORONARY SYNDROME IN THE ODYSSEY OUTCOMES TRIAL, Journal of the American College of Cardiology, 75 (11): 157, 2020.
29	Tunon 2019		Tunon J., Steg P. G., Bhatt D. L., Bittner V. A. i in., Effect of alirocumab in patients with recent acute coronary syndrome according to renal function: a prespecified analysis of the odyssey outcomes trial, Circulation, 140 2019.
30	Tunon 2020		Tuñón J., Steg P. G., Bhatt D. L., Bittner V. A. i in., Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial, European heart journal, 41 (42): 4114-4123, 2020.
31	White 2019		White H. D., Steg P. G., Szarek M., Bhatt D. L. i in., Effects of alirocumab on types of myocardial infarction: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial, European heart journal, 40 (33): 2801-2809, 2019.
32	White 2021		White H. D., Schwartz G., Szarek M., Bhatt D. i in., EFFECTS OF ALIROCUMAB IN PATIENTS WITH RECENT ACS AND A HISTORY OF HEART FAILURE: AN ANALYSIS OF THE ODYSSEY OUTCOMES TRIAL, Journal of the American College of Cardiology, 77 (18): 143, 2021
33	Bates 2019		Bates E. R., After an Acute Coronary Syndrome, alirocumab reduced total nonfatal CV events and deaths vs placebo, Annals of internal medicine, 170 (12): JC62, 2019.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
34	Elis 2023	RWE Izrael	Elis A., Melzer Cohen C.,Chodick G., Real-World Use of Alirocumab: Experience from a Large Healthcare Provider, Journal of Clinical Medicine, 12 (3): 2023.

13.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

13.3.1 Badania pierwotne dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla interwencji w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 81).

Tab. 81. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Daniels 2020	ODYSSEY KIDS	Daniels S., Caprio S., Chaudhari U., Manvelian G. i in., PCSK9 Inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY KIDS study, J Clin Lipidol, 14 (3): 322-330.e325, 2020.
2	Santos 2024	NCT03510884	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2017%E2%80%90001903%E2%80%9060%E2%80%90SE
3	rejestr kliniczny #125		Santos R. D., Wiegman A., Caprio S., Cariou B. i in., Alirocumab in Pediatric Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia A Randomized Clinical Trial, JAMA pediatrics, 2024.

13.3.2 Badania pierwotne dla komparatora

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla komparatora w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 82).

Tab. 82. Zestawienie badań pierwotnych dla komparatora w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Santos 2020	HAUSER-RCT	RD Santos, A Ruzza, GK Hovingh, A Wiegman, F Mach, CE Kurtz, A Hamer, I Bridges, A Bartuli, J Bergeron, T Szamosi, S Santra, C Stefanutti, OS Descamps, S Greber-Platzer, I Luirink, JJP Kastelein, D Gaudet; HAUSER-RCT Investigators. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020;383(14):1317-1327.
2	Gaudet 2022		D Gaudet, A Ruzza, I Bridges, P Maruff, A Schembri, A Hamer, F Mach, J Bergeron, I Gaudet, J St Pierre, JJP Kastelein, GK Hovingh, A Wiegman, FJ Raal, RD Santos. Cognitive function with evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2022;16(5):676-684.
3	Gaudet 2018		D Gaudet, G Langslet, SS Gidding, IK Luirink, A Ruzza, C Kurtz, C Lu, R Somaratne, FJ Raal, A Wiegman. Efficacy, safety, and tolerability of evolocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: Rationale and design of the HAUSER-RCT study. J Clin Lipidol. 2018;12(5):1199-1207.
4	EUCTR2014-002277-11-Outside-EU/EEA		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002277-11-Outside-EU/EEA
5	EUCTR2014-002277-11-ES		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002277-11-ES

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
6	EUCTR2014-002277-11-PT		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002277-11-PT
7	NCT02392559		https://clinicaltrials.gov/show/NCT02392559

14 Aneks 3. Prace wykluczone

14.1 Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

14.1.1 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (por. Tab. 83).

Tab. 83. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Brandts J., Dharmayat K. I., Vallejo-Vaz A. J., Azar Sharabiani M. T. i in., A meta-analysis of medications directed against PCSK9 in familial hypercholesterolemia, Atherosclerosis, 325 46-56, 2021.	brak wyników badań dla interesującej populacji i interwencji
2	Burnett H., Fahrbach K., Cichewicz A., Jindal R. i in., Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis, Curr Med Res Opin, 38 (5): 777-784, 2022.	brak wyników badań dla interesującej populacji i interwencji
3	Dai H., Zhu Y., Chen Z., Yan R. i in., Impact of alirocumab/evolocumab on lipoprotein (a) concentrations in patients with familial hypercholesterolaemia: a Systematic Review and meta-analysis of randomized controlled trials, Endokrynol Pol, 74 (3): 234-242, 2023.	brak wyników badań dla interesującej populacji i interwencji
4	Ge X., Zhu T., Zeng H., Yu X. i in., A Systematic Review and Meta-Analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Alirocumab	artykuł wycofany zgodnie z informacją na stronie czasopisma

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	and Evolocumab on Familial Hypercholesterolemia, Biomed Res Int, 2021 8032978, 2021.	
5	Ghasempour G., Zamani-Garmsiri F., Shalkhnia F., Soleimani A. A. i in., Efficacy and Safety of Alirocumab and Evolocumab as Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors in Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis, Curr Med Chem, 31 (2): 223-241, 2024.	brak dostępu do pełnego tekstu
6	International B. R., Retracted: A Systematic Review and Meta-Analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Alirocumab and Evolocumab on Familial Hypercholesterolemia, Biomed Res Int, 2024 9865038, 2024.	artykuł wycofany
7	Zhao Z., Zhang Y., Li K., Qi W. i in., The efficacy and safety of PCSK9 inhibitor on hypercholesteremia: A meta-analysis, Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 20 (11): 1284-1294, 2020.	niewłaściwy język publikacji
8	Rajendran Y, Nandhakumar M, Eerike M, Kondampati N, Mali K, Chalissery LF, Konda VGR, Nagireddy UM. A Comparative Analysis of Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C)-Lowering Activities of Bempedoic Acid, Inclisiran, and PCSK9 Inhibitors: A Systematic Review. Cureus. 2024 Sep 22;16(9):e69900.	niespełnienie cech przeglądu systematycznego

14.1.2 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (por. Tab. 84).

Tab. 84. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Alonso R., Muñiz-Grijalvo O., Díaz-Díaz J. L., Zambón D. i in., Efficacy of PCSK9 inhibitors in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: A clinical practice experience, Journal of clinical lipidology, 15 (4): 584-592, 2021.	brak wyników dla analizowanej interwencji
2	Chlebus K., Cybulska B., Dobrowolski P., Romanowska-Kocejko M. i in., Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitor therapy in patients with familial hypercholesterolemia within a therapeutic program in Poland: Preliminary multicenter data, Cardiology Journal, 29 (1): 62-71, 2022.	niewłaściwa populacja
3	Moriarty P. M., Parhofer K. G., Babirak S. P., Cornier M. A. i in., Alirocumab in patients with heteryzygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial, European heart journal, 37 (48): 3588-3595, 2016.	niewłaściwa populacja
4	Moriarty P. M., Parhofer K. G., Babirak S. P., deGoma E. i in., Alirocumab in patients with heteryzygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: rationale and design of the ODYSSEY ESCAPE trial, Journal of clinical lipidology, 10 (3): 627-634, 2016	niewłaściwa populacja
5	Moriarty P., Parhofer K. G., Babirak S. P., Cornier M. A. i in., The ODYSSEY ESCAPE study: rationale, design, patient characteristics at baseline, and final study data, European heart journal, 37 1191, 2016	niewłaściwa populacja
6	Parhofer K. G., von Stritzky B., Pietschmann N., Dorn C. i in., PEARL: A Non-interventional Study of Real-World Alirocumab Use in German Clinical Practice, Drugs - Real World Outcomes, 6 (3): 115-123, 2019.	niewłaściwa populacja
7	Nct, Study of the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alirocumab SAR236553 (REGN727), https://clinicaltrials.gov/show/NCT01448304, 2011	brak wyników

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
8	Nct, Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Heteryzygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) Undergoing Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis Therapy,	niewłaściwa populacja
9	Euctr B. G., A study to evaluate the effect and safety of a 4 week treatment plan of Alirocumab in patients with high cholesterol, https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002343-29-BG, 2013.	niewłaściwa populacja
10	Stroes E., Guyton J. R., Lepor N., Civeira F. i in., Efficacy and Safety of Alirocumab 150 mg Every 4 Weeks in Patients With Hypercholesterolemia Not on Statin Therapy: the ODYSSEY CHOICE II Study, Journal of the American Heart Association, 5 (9): 2016.	niewłaściwa populacja

14.2 Populacja dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

14.2.1 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (por. Tab. 85).

Tab. 85. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Bai J., Gong L. L., Li Q. F.,Wang Z. H., Long-term efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibodies: A meta-analysis of 11 randomized controlled trials, Journal of clinical lipidology, 12 (2): 277-291.e273, 2018.	przegląd nie uwzględnia aktualnych danych dotyczących skuteczności alirokumabu

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
2	Bernocchi O., Casula M., Scotti L., Tragni E. i in., LDL-Cholesterol reduction with PCSK9 inhibitors: a metaanalysis of randomised controlled trials, Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases, 27 (1): e8, 2017.	abstrakt konferencyjny
3	Casula M., Olmastroni E., Boccalari M. T., Tragni E. i in., Cardiovascular events with PCSK9 inhibitors: an updated meta-analysis of randomised controlled trials, Pharmacol Res, 143 143-150, 2019.	skumulowane wyniki dla różnych inhibitorów PCSK9
4	Dicembrini I., Giannini S., Ragghianti B., Mannucci E. i in., Effects of PCSK9 inhibitors on LDL cholesterol, cardiovascular morbidity and all-cause mortality: a Systematic Review and meta-analysis of randomized controlled trials, J Endocrinol Invest, 42 (9): 1029-1039, 2019.	niespełnienie cech przeglądu systematycznego
5	McDonagh M., Peterson K., Holzhammer B.,Fazio S., A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab, J Manag Care Spec Pharm, 22 (6): 641-653q, 2016.	brak klinicznie istotnych punktów końcowych
6	Nagendra L., Mahajan K., Gupta G.,Dutta D., Impact of early initiation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in patients with Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review meta-analysis, Indian Heart Journal, 75 (6): 416-422, 2023.	niewłaściwa interwencja - ewolokumab
7	Rabih A. M., Niaj A., Raman A., Uprety M. i in., Reduction of Cardiovascular Risk Using Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review, Cureus, 15 (2): e34648, 2023.	brak klinicznie istotnych punktów końcowych
8	Wang X., Wen D., Chen Y., Ma L. i in., PCSK9 inhibitors for secondary prevention in patients with cardiovascular diseases: a bayesian network meta-analysis, Cardiovasc Diabetol, 21 (1): 107, 2022.	skumulowane wyniki dla różnych inhibitorów PCSK9
9	Zhang X. L., Zhu Q. Q., Zhu L., Chen J. Z. i in., Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials, BMC Med, 13 123, 2015.	brak klinicznie istotnych punktów końcowych

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
10	Zhu Y., Shen X., Jiang Q., Wang Z. i in., Effects of monoclonal antibodies against PCSK9 on clinical cardiovascular events : A meta-analysis of randomized controlled trials, Herz, 44 (4): 336-346, 2019.	nieodpowiednia populacja - nie dotyczy stosowania alirokumabu w populacji po ACS

14.2.2 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (por. Tab. 86).

Tab. 86. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Goodman S. G., Steg P. G., Szarek M., Bhatt D. L. i in., Sustained Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Alirocumab in ODYSSEY OUTCOMES, Journal of the American College of Cardiology, 75 (4): 448-451, 2020.	niewłaściwy typ publikacji
2	Goodman S. G., Steg P. G., Poulouin Y., Bhatt D. L. i in., Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Alirocumab in 8242 Patients Eligible for 3 to 5 Years of Placebo-Controlled Observation in the ODYSSEY OUTCOMES Trial, Journal of the American Heart Association, 12 (18): e029216, 2023.	niewłaściwy typ publikacji
3	Correction to: long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Alirocumab in 8242 Patients Eligible for 3 to 5 Years of Placebo-Controlled Observation in the ODYSSEY OUTCOMES Trial, Journal of the American Heart Association, e027745, 2023.	niewłaściwy typ publikacji
4	Han J., Bilgrami S., Ross S., Broadhead H. i in., Real-world lipid lowering effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: A single-centre study, International journal of cardiology, 322 240-244, 2021.	niewłaściwa populacja, niewłaściwy komparator

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
5	Karpov Y. A., The role of PCSK9 inhibitors in the improvement of outcomes in patients after Acute Coronary Syndrome: Results of Odyssey Outcomes trial, Rational Pharmacotherapy in Cardiology, 14 (6): 922-934, 2018.	niewłaściwy język publikacji
6	Korneva V. A., Kuznetsova T. Y., Scopetc I. S.,Vezikova N. N., Experience of the use of the PCSK9 inhibitor Alirocumab in patients with extremely high cardiovascular risk, Kardiologiya, 60 (8): 71-77, 2020	niewłaściwa interwencja, grupa pacjentów <20
7	Murin J.,Spinar J., Clinical study ODYSSEY OUTCOMES, Kardiologicka revue - interni medicina, 20 (2): 131-136, 2018	niewłaściwy język publikacji
8	Murin J., Bulas J.,Wawruch M., Alirocumab reduces total non-fatal and fatal cardiovascular events-from the ODYSSEY OUTCOMES study, Cardiology letters, 28 (2-3): 94-98, 2019.	niewłaściwy język publikacji
9	Per, A STUDY TO EVALUATE THE EFFECT OF SAR236553/REGN727 ON THE OCCURRENCE OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WHO HAVE RECENTLY EXPERIENCED AN ACUTE CORONARY SYNDROME, https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-026-13, 2013	brak dostępu do pełnej publikacji
10	Schwartz G. G., Steg P. G., Szarek M., Bittner V. A. i in., Effect of alirocumab on peripheral artery and venous thromboembolic events, and relation to Lipoprotein(a) concentration, Circulation, 140 2019	brak dostępu do pełnej publikacji
11	Sinnaeve P. R., Schwartz G. G., Wojdyla D., Alings M. i in., Alirocumab and cardiovascular outcomes in older patients after an acute coronary syndrome: an odyssey outcomes trial analysis, Circulation, 140 2019.	brak dostępu do pełnej publikacji
12	Correction to: effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes: an Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial, Circulation, 140 (4): e171, 2019	brak dostępu do pełnej publikacji
13	Szarek M., White H. D., Schwartz G. G., Alings M. i in., Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events in the odyssey outcomes trial, Circulation, 138 2018.	brak dostępu do pełnej publikacji

14.3 Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

14.3.1 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (por. Tab. 87).

Tab. 87. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Wickstead R. M., Evans J. S., Langford B. E., Beale R. C. i in., Pharmacological interventions for familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: a systematic literature review, Value in health, 19 (7): A638-A639, 2016.	niewłaściwy typ publikacji — abstrakt

14.3.2 Badania pierwotne dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (por. Tab. 88).

Tab. 88. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	NI Omon, A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Followed by an Open Label Treatment Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Heteryzygous Familial Hypercholesterolemia, https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55709, 2018	niewłaściwy typ publikacji

15 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 89 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 89. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (RCT, ang. *randomised controlled trial*), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (pRCT, ang. *pragmatic randomized controlled trial*).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (CCT, ang. *clinical controlled trail*).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.

	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków — badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków — badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów.

AOTMiT — Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CCT — kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji; pRCT — pragmatyczna próba kliniczna; RCT — kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

16 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

Do dnia 6 maja 2025 r. na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie alirokumabu [URPL].

EMA/EudraVigilance

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi, występującymi przy zastosowaniu zalecanych dawek, są reakcje w miejscu wstrzyknięcia (6,1%), objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych (2,0%) oraz świąd (1,1%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u pacjentów stosujących alirokumab były reakcje w miejscu w strzyknięcia [ChPL Praluent].

Stosowanie leku Praluent może wiązać się z pewnymi działaniami niepożądanymi, które warto znać przed rozpoczęciem terapii. Najczęstsze z nich, które mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów, obejmują reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak ból i zaczerwienienie, problemy dotyczące nosa i gardła, takie jak przeziębienia, oraz swędzenie. Najczęstsze działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia to reakcje w miejscu wstrzyknięcia [EPAR Praluent].

Informacje na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Praluent® (alirokumab) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [EudraVigilance]. Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków / reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

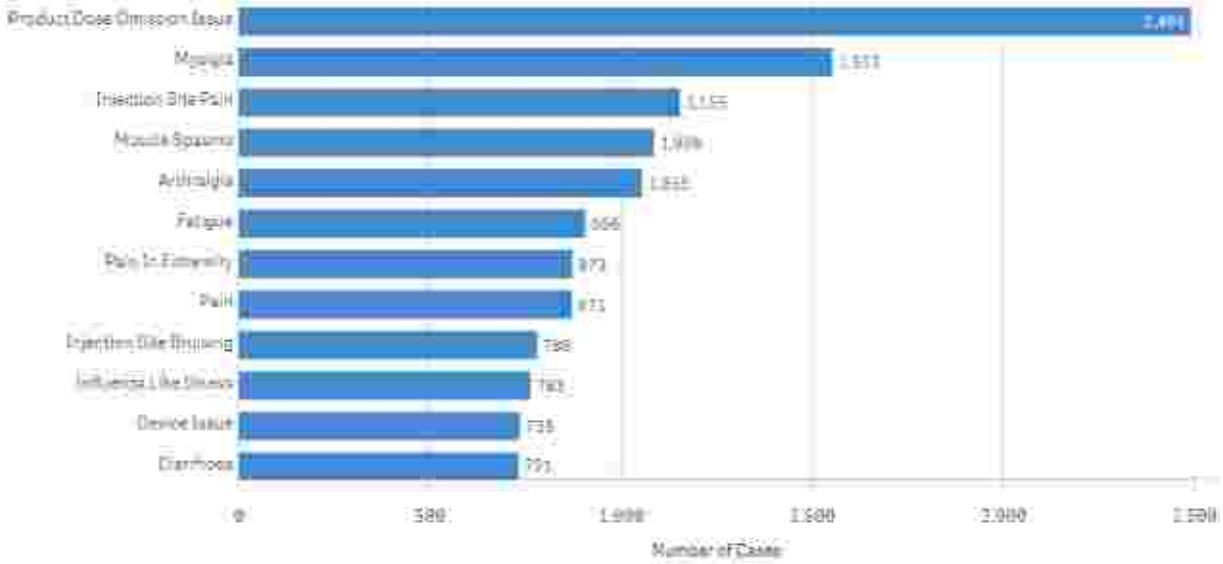
Zgodnie z danymi z dnia 4 maja 2025 roku odnotowano ogółem 6 100 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Praluent®. Raportowane zdarzenia występowały najczęściej u pacjentów między 65 a 85 rokiem życia. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń należały zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stany w miejscu podania, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i warunków administracyjnych.

Zgodnie z danymi z dnia 4 maja 2025 roku odnotowano ogółem 6 587 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla substancji czynnej alirokumab. Raportowane zdarzenia występowały najczęściej u pacjentów między 65 a 85 rokiem życia. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń należały zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stany w miejscu podania, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i warunków administracyjnych, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zakażenia i zarażenia.

FDA/FAERS

Na stronie internetowej *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono informacje o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka/nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa alirokumabu, które zostały zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (FDA *Adverse Event Reporting Systems*, FAERS). W latach 2015-2025, w systemie FAERS odnotowano 22 095 przypadków dotyczących zdarzeń niepożądanych preparatu Praluent®. Najwięcej zdarzeń odnotowano w 2019 roku – 5 021 (22,7%). Najwięcej zdarzeń odnotowano w grupie wiekowej 65-85 lat – 7 616 przypadków zdarzeń niepożądanych (34,4%). Dla 9 704 przypadków (43,9%) nie sprecyzowano przedziału wiekowego, których dotyczyły odnotowane zdarzenia niepożądane. W latach 2015-2025, wśród występujących zdarzeń niepożądanych odnotowano najwięcej problemów z pominięciem dawki produktu, który odnotowano w 2 491 przypadkach. Na drugim miejscu znalazły się bóle mięśni występujące w 1 553 przypadkach. Trzecim najczęstszym zgłaszanym problemem był ból w miejscu wstrzyknięcia, który dotyczył 1 155 przypadków. Skurcze mięśni, występujące w 1 086 przypadkach znalazły się na czwartej pozycji. Piątym najczęściej zgłaszanym zdarzeniem były bóle stawów – 1 055 przypadków. Pełne zestawienie przedstawiono na rycinie poniżej (Rys. 22).

Rys. 22. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem praluentem odnotowane w systemie FAERS [FAERS data].



WHO/VigiAccess

Poniżej w Tab. 90 zaprezentowano dane z dnia 6 maja 2025 r. pozyskane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich.

Od 2013 roku zgłoszono 25 611 rekordów dotyczących wystąpień zdarzeń niepożądanych po zostosowaniu alirokumabu. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i warunków administracyjnych (22%), zaburzenia związane z urazami, zatruciem i powikłaniami (13%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (12%), zaburzenia układu nerwowego (7%) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (6%), zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia (6%).

Tab. 90. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji, raportowanych przez WHO (stan na 4 maja 2025, [VigiAccess]).

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Alirokumab n (%)
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2013
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	10 685 (22%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	6 376 (13%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 753 (12%)
Zaburzenia układu nerwowego	3 460 (7%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3 007 (6%)
Badania diagnostyczne	2 993 (6%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 698 (6%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 261 (5%)
Problemy z produktem leczniczym	1 729 (4%)
Zaburzenia psychiczne	1 233 (3%)
Zaburzenia serca	998 (2%)
Zaburzenia naczyń krwionośnych	779 (2%)
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	840 (2%)
Zaburzenia oka	618 (1%)
Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe	519 (1%)
Zaburzenia układu immunologicznego	468 (1%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	462 (1%)
Zaburzenia ucha i błędnika	290 (1%)

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Alirokumab n (%)
Nowotwory (łagodne, złośliwe, nieokreślone - torbiele i polipy)	266 (1%)
Zaburzenia układu endokrynnego	37 (0%)
Zaburzenia w ciąży, połogu i okresie okołoporodowym	8 (0%)
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	14 (0%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	132 (0%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	148 (0%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	179 (0%)
Okoliczności społeczne	160 (0%)

17 Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

Randomizacja

- właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepione lub badanie niezaślepione, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niezaślepione; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego

- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Selektywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Ogólna jakość

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

Opracowano na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

18 Aneks 7. Ocena jakości serii przypadków wg skali NICE

	Czy badanie zostało przeprowadzone w więcej niż jednym centrum?
	Czy precyzyjnie opisano cel badania?
	Czy precyzyjnie zdefiniowano kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku)?
	Czy precyzyjnie zdefiniowano raportowane punkty końcowe?
	Czy dane zbierano prospektywnie?
	Czy wyraźnie opisano, że pacjenci byli rekrutowani do badania kolejno z rzędu?
	Czy dokładnie opisano główne wyniki badania?
	Czy sklasyfikowano poszczególne punkty końcowe (np. jako stopień zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki testu, charakterystyka pacjentów)?
1	Odp. TAK = 1 pkt.

19 Aneks 8. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali AMSTAR 2 [Shea 2017]. Na poniższe pytania obowiązują trzy możliwe odpowiedzi: „Tak", „Częściowo Tak" oraz „Nie".

Interpretacja wyniku:

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

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2);
- adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4);
- uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7);
- ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9);
- adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11);
- uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13);
- ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15).

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka — brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych ba-dań.

- Umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie[1]; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może do-starczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

1. **Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" pytania i kryteria powinny zawierać:

- populacje,
- interwencje,
- komparator,
- efekty zdrowotne,
- ramy czasowe – opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).

2. **Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiekolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?**

[1] Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:

- zapytania,
- strategię wyszukiwania,
- kryteria włączenia/wyłączenia,
- ocenę ryzyka błędu.

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

- plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz
- plan badania przyczyn heterogeniczności,
- uzasadnienia wszelkich odchyleń od protokołu.

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

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

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni uwzględnić (wszystkie z niżej wymienionych):

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

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni również:

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

5. **Czy selekcja badań została powtórzona?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych:

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

6. **Czy ekstrakcja danych została powtórzona?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych:

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

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

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

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

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

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

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje (włączając dawki, jeśli dotyczy),

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

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

Badania kliniczne z randomizacją.

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

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

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

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

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

Nierandomizowane badania.

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

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

- czynników zakłócających oraz
- błędu selekcji.

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

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak".

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak":

- autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak":

- autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz

- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz
- osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. **Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. **Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy:

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak":

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak":

- autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy:

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

20 Aneks 9. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania

Poniżej zamieszczono szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania, dla poszczególnych populacji, (por. Tab. 91,

Tab. 92 i Tab. 93) ocenionych w skali AMSTAR 2. Kolorem zaznaczono domeny krytyczne opisane przez autorów skali (por. rozdział 18).

Tab. 91. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Pytanie	Odpowiedź						
	Gouni-Berthold 2016	Karatasakis 2017	Luthra 2022	Shukla 2019	Liu 2024	Jiang 2025	Zhang 2025
Pytanie 1	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 2	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 3	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Pytanie 4	Częściowo tak	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 5	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 6	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 7	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Pytanie 8	Tak	Tak	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 9a	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
Pytanie 9b	Nie	Tak	Zawiera tylko badania RCT	Zawiera tylko badania RCT	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania
Pytanie 10	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Pytanie 11a	Nie przeprowadzono metaanlizy	Tak	Nie przeprowadzono metaanlizy	Nie przeprowadzono metaanlizy	Tak	Tak	Tak
Pytanie 11b	Nie przeprowadzono metaanlizy	Tak	Nie przeprowadzono metaanlizy	Nie przeprowadzono metaanlizy	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania

Pytanie	Odpowiedź						
	Gouni-Berthold 2016	**Karatasakis 2017**	**Luthra 2022**	**Shukla 2019**	**Liu 2024**	**Jiang 2025**	**Zhang 2025**
Pytanie 12	Nie przeprowadzono metaanlizy	Tak	Nie przeprowadzono metaanlizy	Nie przeprowadzono metaanlizy	Tak	Tak	Tak
Pytanie 13	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Pytanie 14	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Pytanie 15	Nie przeprowadzono metaanlizy	Nie	Nie przeprowadzono metaanlizy	Nie przeprowadzono metaanlizy	Nie	Nie	Nie
Pytanie 16	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Podsumowanie wyników	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**

Możliwe odpowiedzi: „Tak", „Częściowo tak"; „Nie";
Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.
RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

Tab. 92. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Pytanie	Odpowiedź					
	AlTurki 2019	Bodapati 2023	Burnett 2022	Cordero 2020	Du 2019	Guedeney 2022
Pytanie 1	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Pytanie 2	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Pytanie 3	Nie	Nie	Częściowo tak	Nie	Nie	Nie
Pytanie 4	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 5	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 6	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 7	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Pytanie 8	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Nie	Nie	Częściowo tak
Pytanie 9a	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
Pytanie 9b	Zawiera tylko badania RCT	Zawiera tylko badania RCT	Zawiera tylko badania RCT	Zawiera tylko badania RCT	Zawiera tylko badania RCT	Zawiera tylko badania RCT
Pytanie 10	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak
Pytanie 11a	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 11b	Nie przeprowadzono MA	Nie przeprowadzono MA	Nie przeprowadzono MA	Nie przeprowadzono MA	Nie przeprowadzono MA	Nie przeprowadzono MA
Pytanie 12	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie
Pytanie 13	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Pytanie 14	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 15	Nie przeprowadzono MA	Nie przeprowadzono MA	Nie przeprowadzono MA	Nie przeprowadzono MA	Nie przeprowadzono MA	Nie przeprowadzono MA
Pytanie 16	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Podsumowanie wyników	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**

Możliwe odpowiedzi: „Tak", „Częściowo tak"; „Nie";
Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.
RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

Tab. 93 c.d. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Pytanie	Odpowiedź					
	Ma 2021	Mu 2020	Schmidt 2020	Turgeon 2018	Wang 2021	Zhao 2024
Pytanie 1	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
Pytanie 2	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
Pytanie 3	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 4	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Nie	Częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 5	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 6	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 7	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
Pytanie 8	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak	Nie	Częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 9a	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 9b	Zawiera tylko badania RCT	Zawiera tylko badania RCT	Zawiera tylko badania RCT	Zawiera tylko badania RCT	Zawiera tylko badania RCT	Zawiera tylko badania RCT
Pytanie 10	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
Pytanie 11a	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 11b	Nie przeprowadzono MA	Nie przeprowadzono MA	Nie przeprowadzono MA	Nie przeprowadzono MA	Nie przeprowadzono MA	Nie przeprowadzono MA
Pytanie 12	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 13	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
Pytanie 14	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 15	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
Pytanie 16	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Podsumowanie wyników	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Wysoka**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**

Możliwe odpowiedzi: „Tak", „Częściowo tak"; „Nie";
Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.
RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

21 Aneks 10. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

21.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych w ramach przeglądu systematycznego dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (por. Tab. 94).

Tab. 94. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w włączonych badaniach dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
ODYSSEY FH I	**Kryteria włączenia:** Wiek ≥ 18 r.ż., Potwierdzona HeFH (genotypowanie lub w oparciu o kryteria *The Dutch Lipid Clinics Network* lub *Simon Broome Register*), Stężenie LDL-C ≥70 mg/dl na etapie skriningu u pacjentów z udokumentowaną chorobą układu krwionośnego tj. zawał serca, udar niedokrwienny (wtórna profilaktyka), Stężenie LDL-C ≥100 mg/dl u pacjentów bez w/w chorób układu krwionośnego (pierwotna profilaktyka), Leczenie maksymalną tolerowaną dawką statyn (tj. rozuwastatyna w dawce 20 lub 40 mg/dziennie; atorwastatyna w dawce 40 lub 80 mg/dziennie, simwastatyna w dawce 80 mg/dziennie) - pacjenci, którzy nie mogą stosować zarejestrowanych dawek maksymalnych powinni być leczeni statynami w dawce maksymalnej ustalonej przez lekarza prowadzącego. **Kryteria wykluczenia:** Wiek <18 lat lub wiek pełnoletniości, w zależności od tego, który jest wyższy, LDL-C < 70 mg/dl (1,81 mmol/l) i choroba sercowo-naczyniowa, LDL-C < 100 mg/dl (2,59 mmol/l) i bez choroby sercowo-naczyniowej, Triglicerydy w surowicy na czczo > 400 mg/dl (4,52 mmol/l), Znana historia homozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii.
ODYSSEY Long-Term	**Kryteria włączenia:** Wiek ≥18 lat, Wysokie ryzyko CVD:

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	• Potwierdzona HeFH (genotypowanie lub w oparciu o kryteria *The Dutch Lipid Clinic Network* lub *Simon Broome Register*) ± choroba niedokrwienna serca w wywiadzie lub czynniki ryzyka, lub • Hipercholesterolemia (poza FH) i choroba niedokrwienna serca w wywiadzie lub czynniki ryzyka LDL ≥70 mg/dl Leczenie maksymalną tolerowaną dawką statyn (tj. rozuwastatyna w dawce 20 lub 40 mg/dziennie; atorwastatyna w dawce 40 lub 80 mg/dziennie, simwastatyna w dawce 80 mg/dziennie) – pacjenci, którzy nie mogą stosować zarejestrowanych dawek maksymalnych powinni być leczeni statynami w dawce maksymalne ustalonej przez lekarza prowadzącego. **Kryteria wykluczenia:** Wiek < 18 lat LDL-C <70 mg/dl (< 1,81 mmol/l) Triglicerydy w surowicy na czczo > 400 mg/dl (>4,52 mmol/l)
ODYSSEY APPRISE	**Kryteria włączenia:** Pacjenci kwalifikowali się do udziału w badaniu, jeśli byli w wieku ≥18 lat, z HeFH lub z ustaloną CHD lub ekwiwalentem ryzyka CHD i z hipercholesterolemią niewystarczająco kontrolowaną za pomocą MTD ± LLT w następujący sposób: • Pacjenci z HeFH z LDL-C ≥4,1 mmol/l (160 mg/dl) pomimo leczenia; • Pacjenci z HeFH z LDL-C ≥3,4 mmol/l (130 mg/dl) pomimo leczenia i ≥2 czynnikami ryzyka CV; • Pacjenci z HeFH z LDL-C ≥3,4 mmol/l (130 mg/dl) pomimo leczenia i ustaloną CHD lub inną chorobą CV (CVD), cukrzycą lub historią rodzinną CHD. • Pacjenci bez FH z ustaloną CHD lub inną chorobą CVD i z LDLC ≥3,4 mmol/l (130 mg/dl); • Pacjenci z postępującą chorobą układu sercowo-naczyniowego (chorobą tętnic wieńcowych, obwodową chorobą zarostową tętnic lub chorobą naczyń mózgowych udokumentowaną klinicznie lub za pomocą technik obrazowania, z późniejszym zdarzeniem sercowo-naczyniowym pomimo leczenia) i stężeniem LDL-C ≥2,6 mmol/l (100 mg/dl). **Kryteria wykluczenia:** Niestosowanie stabilnej dawki LMT (w tym statyny) przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą przesiewową (tydzień 3) i od badania przesiewowego do włączenia do badania, Stosowanie fibratu innego niż fenofibrat w ciągu 4 tygodni od wizyty przesiewowej (tydzień 3) lub między badaniem przesiewowym a włączeniem do badania, Dawki dzienne powyżej atorwastatyny 80 mg, rosuwastatyny 40 mg lub simwastatyny 40 mg (z wyjątkiem uczestników przyjmujących simwastatynę 80 mg przez ponad rok, którzy kwalifikowali się do badania), Stosowanie statyny innej niż simwastatyna, atorwastatyna lub rosuwastatyna przed wizytą przesiewową (tydzień 3) lub między badaniem przesiewowym a włączeniem do badania, z wyjątkiem sytuacji, gdy istniał udokumentowany powód nietolerancji wyżej wymienionych silnych statyn (w takim przypadku dozwolone było stosowanie innej statyny), Stężenie TG w surowicy na czczo >400 mg/dl (>4,52 mmol/l) podczas wizyty przesiewowej (tydzień -3). Niekontrolowane nadciśnienie (skurczowe >180 mmHg i/lub rozkurczowe >110 mmHg podczas wizyty randomizacyjnej),

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	Zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV według New York Heart Association utrzymująca się pomimo leczenia, Wywiad z udarem krwotocznym. Aktywność aminotransferaz wątrobowych >3 razy wyższa od górnej granicy normy. Dowody laboratoryjne na obecne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Kinaza kreatynowa >3 razy wyższa od górnej granicy normy. Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej <30 ml/min/1,73 m^2. Kobieta w ciąży lub karmiąca piersią lub w wieku rozrodczym bez odpowiedniej antykoncepcji, Uczestnik płci męskiej z partnerką w wieku rozrodczym, która nie jest chroniona wysoce skuteczną metodą(-ami) antykoncepcji, Uczestnicy kwalifikujący się do włączenia do trwającego badania klinicznego alirokumabu prowadzonego w tym samym ośrodku badawczym, Nadwrażliwość na alirokumab lub którykolwiek z substancji pomocniczych, Powyższe informacje nie miały na celu zawierać wszystkich kwestii istotnych dla potencjalnego udziału uczestnika w badaniu klinicznym.
NCT01576484	**Kryteria włączenia:** Poprzedni udział i pomyślne ukończenie badania R727-CL-1003 (NCT01266876), Pacjenci muszą stosować stały, codzienny schemat leczenia statynami przez co najmniej 3 tygodnie przed przystąpieniem do badania, Negatywny wynik testu ciążowego w moczu podczas wizyty przesiewowej/badawczej dla kobiet w wieku rozrodczym. **Kryteria wykluczenia:** Zgłoszenie poważnego zdarzenia niepożądanego związanego z lekiem lub klinicznego lub laboratoryjnego zdarzenia niepożądanego związanego z lekiem w badaniu R727-CL-1003, które skutkowało przedwczesnym zakończeniem lub wycofaniem, Znaczne odstępstwo od protokołu w badaniu R727-CL-1003, takie jak nieprzestrzeganie zaleceń przez badacza lub pacjenta, Afereza lipoprotein o niskiej gęstości w ciągu 12 miesięcy przed wizytą przesiewową/badawczą.
NCT01266876	**Kryteria włączenia:** Mężczyźni i kobiety ze zdiagnozowaną heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (≥8 punktów w kryteriach WHO), Pacjenci muszą przyjmować stabilną dawkę statyn, z ezetimibem lub bez, przez co najmniej 6 tygodni przed badaniem przesiewowym, Poziom LDL-C w surowicy ≥ 100 mg/dl podczas badania przesiewowego, Chęć przestrzegania diety NCEP ATPIII TLC lub równoważnego planu diety, począwszy od badania przesiewowego i kontynuując do ostatniej wizyty w badaniu, Ujemny wynik testu ciążowego z moczu/surowicy podczas każdej wizyty przesiewowej i na początku badania, w przypadku kobiet w wieku rozrodczym. **Kryteria wykluczenia:** Pacjenci z homozygotyczną FH, Stosowanie leków (innych niż statyny lub ezetymib) w celu zmiany poziomu lipidów w surowicy w ciągu 42 dni (6 tygodni) przed badaniem przesiewowym, w tym, ale nie wyłącznie: fibraty, niacyna (>500 mg/dzień), kwasy tłuszczowe omega-3 (>1000 mg/dzień DHA/EPA), żywice kwasów żółciowych,

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	Stosowanie nutraceutyków lub leków dostępnych bez recepty, które mogą zmieniać poziom lipidów, który nie jest stabilny przez co najmniej 6 tygodni przed badaniem przesiewowym i nie będzie utrzymywał się na stałym poziomie przez cały okres badania, Zaburzenia, o których wiadomo, że wpływają na poziom lipidów, takie jak zespół nerczycowy, poważna choroba wątroby, choroba Cushinga, nieleczona niedoczynność tarczycy (dopuszcza się pacjentów na stabilnej terapii zastępczej tarczycy przez co najmniej 12 tygodni przed pełną wizytą przesiewową, którzy są metabolicznie eutyreotyczni na podstawie badania hormonu tyreotropowego), Stosowanie leków na tarczycę (z wyjątkiem terapii zastępczej, która była stabilna przez co najmniej 12 tygodni przed pełną wizytą przesiewową), Stężenie TG w surowicy na czczo >350 mg/dl w badaniu przesiewowym, Afereza LDL w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym.

CHD — choroba niedokrwienna serca (ang. *coronary heart disease*); CV — sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); CVD — choroba układu krążenia (ang. *cardiovascular disease*); FH — hipercholesterolemia rodzinna (ang. *familial hypercholesterolaemia*); HeFH — heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. *heterozygous familial hypercholesterolaemia*); LDL-C — cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); LLT — terapia obniżająca poziom lipidów (ang. *lipid-lowering therapie*); MTD — maksymalna tolerowana dawka statyn (ang. *maximally tolerated dose of statin*).

21.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej w tabelach zestawiono charakterystyki początkowe pacjentów włączonych w badaniach włączonych w ramach przeglądu systematycznego dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Tab. 95. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania ODYSSEY FH I.

Charakterystyka		ALI (N=323)	Placebo (N=163)
Rozpoznanie HeFH, n (%)	Genotypowanie	129 (39,9%)	62 (38,0%)
	Kryteria kliniczne*	193 (59,8%)	101 (62,0%)
Wiek (lata), średnia ± SD		52,1 ± 12,9	51,7 ±12,3
Płeć męska, n (%)		180 (55,7%)	94 (57,7%)
Rasa biała, n (%)		300 (92,9%)	144 (88,3%)
Wskaźnik masy ciała (kg/m^2), średnia ± SD		29,0 ± 4,6	30,0 ± 5,4
Choroba niedokrwienna serca†, n (%)		147 (45,5%)	78 (47,9%)
Równoważniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca†, n (%)		54 (16,7%)	25 (15,3%)
Obecny palacz, n (%)		39 (12,1%)	30 (18,4%)
Nadciśnienie, n (%)		139 (43,0%)	71(43,6%)
Cukrzyca typu 2‡, n (%)		32 (9,9%)	25 (15,3%)
Leczenie, n (%)	Statyny	323 (100%)	163 (100%)
	Statyny o wysokiej intensywności[55]	267 (82,7%)	139 (85,3%)
	Ezetymib	181 (56,0%)	97 (59,5%)

Charakterystyka	ALI (N=323)	Placebo (N=163)

* Jeden pacjent (randomizowany do ramienia alirokumabu) został scharakteryzowany przy użyciu kryteriów klinicznych (Światowej Organizacji Zdrowia, WHO) jako „prawdopodobny" HeFH, a nie „pewny"; jednak późniejsze genotypowanie nie zidentyfikowało mutacji w genach LDLR lub APOB; rzadkich mutacji nie można wykluczyć. Badacz uznał, że pacjent ma HeFH.

† Ostry zawał mięśnia sercowego, cichy zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub rewaskularyzacja wieńcowa.

‡ Udar niedokrwienny, choroba tętnic obwodowych, umiarkowana przewlekła choroba nerek (szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej ≥30 i ≤60 ml/min/1,73 m2) oraz cukrzyca z dwoma lub więcej czynnikami ryzyka.

§ Na podstawie wywiadu medycznego.

§§ Atorwastatyna 40-80 mg, rosuwastatyna 20-40 mg lub simwastatyna 80 mg dziennie.

ALI – alirokumab; HeFH – heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. *heterozygous familial hypercholesterolaemia*); n – liczba zdarzeń; N – liczba badanych; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Tab. 96. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania ODYSSEY Long-Term.

Charakterystyka			ALI (N=1 553)	Placebo (N=788)
Wiek (lata), średnia ± SD			60,4 ± 10,4	60,6 ± 10,4
Płeć męska, n (%)			983 (63,3%)	474 (60,2%)
Rasa biała, n (%)			1441 (92,8%)	730 (92,6%)
Historia sercowo-naczyniowa i czynniki ryzyka	BMI (kg/m^2), średnia ± SD		30,2±5,7	30,5±5,5
	HeFH*, n (%)		276 (17,8%)	139 (17,6%)
	Choroba niedokrwienna serca, n (%)		1055 (67,9%)	552 (70,1%)
	Równoważniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca†, n (%)		639 (41,1%)	323 (41,0%)
	Cukrzyca typu 2, n (%)		542 (34,9%)	267 (33,9%)
	Obecny palacz, n (%)		325 (20,9%)	159 (20,2%)
Leki modyfikujące poziom lipidów, n (%)	Dowolne statyny		1552 (>99,9%)	787 (99,9%)
	Statyny o wysokiej intensywności‡		727 (46,8%)	368 (46,7%)
	Inne terapie LLT		437 (28,1%)	220 (27,9%)
	Ezetymib		216 (13,9%)	118 (15,0%)
Poziom lipidów i lipoprotein (mg/dl)	LDL-C	średnia ± SD	122,7±42,6	121,9±41,4
		zakres	39-424	19-404
	Nie-HDL-C, średnia ± SD		152,6±46,6	152,0±45,8
	Apo B, średnia ± SD		101,9±27,7	101,4±27,3
	Lipoproteina, mediana (IQR)		22,2 (7,6-66,5)	20,9 (6,5-66,8)
	Triglicerydy na czczo, mediana (IQR)		132,0 (93,8-183,2)	135,0 (94,7-188,5)
	HDL-C, średnia ± SD		49,8±12,2	50,0±12,4
	Apo A1, średnia ± SD		146,5±25,1	147,3±27,3

* Heterozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną rozpoznano za pomocą genotypowania u 40,2% pacjentów w obu grupach łącznie, a na podstawie kryteriów klinicznych (kryteria diagnostyczne

Charakterystyka	ALI (N=1 553)	Placebo (N=788)

Światowej Organizacji Zdrowia, WHO – *Simona Broome'a*) u 59,8% pacjentów w obu grupach łącznie.

[1] Równoważniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca zdefiniowano jako chorobę tętnic obwodowych, udar niedokrwienny, umiarkowaną przewlekłą chorobę nerek (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej od 30 do <60 ml na minutę na 1,73 m2 powierzchni ciała) lub cukrzycę i dwa lub więcej dodatkowych czynników ryzyka (nadciśnienie tętnicze; wskaźnik kostka-ramię ≤0,90; mikroalbuminuria, makroalbuminuria lub wynik badania moczu paskowego wynoszący >2+ białka; retinopatia przedproliferacyjna lub proliferacyjna lub leczenie laserowe retinopatii; lub rodzinne występowanie przedwczesnej choroby niedokrwiennej serca).

[2] Terapię statynami w dużych dawkach zdefiniowano jako dawkę dobową wynoszącą od 40 do 80 mg atorwastatyny, od 20 do 40 mg rozuwastatyny lub 80 mg simwastatyny.

ALI – alirokumab; Apo – apolipoproteina (ang. *apolipoprotein*); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body-mass index*); HDL-C – cholesterol lipoprotein o dużej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol)*; HeFH – heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. *heterozygous familial hypercholesterolaemia*); IQR – zakres interkwartylowy (ang. *Interquartile range*); LDL-C – cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); LLT – terapia obniżająca poziom lipidów (ang. *lipid-lowering therapie*); n – liczba zdarzeń; N – liczba badanych; nie-HDL-C – cholesterol lipoprotein o nieduże gęstości (ang. *non-high density lipoprotein cholesterol*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Tab. 97. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania ODYSSEY APPRISE.

Charakterystyka		HeFH (N=636)	Populacja ogólna (N=994)
Wiek (lata), średnia (SD)		53,8 (11,6%)	56,6 (11,7%)
Płeć męska, n (%)		371 (58,3%)	625 (62,9%)
Rasa, n (%)	Biała	622 (97,8%)	969 (97,5%)
	Afroamerykanin	6 (0,9%)	10 (1%)
	Azjatycka	5 (0,8%)	6 (0,6%)
	Wielorasowy	1 (0,2%)	1 (0,1%)
	Inna	2 (0,3%)	8 (0,8%)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpania	30 (4,7%)	38 (3,8%)
	Nie Hiszpania	606 (95,3%)	956 (96,2%)
Wskaźnik masy ciała (kg/m^2), średnia (SD)		27,8 (4,9%)	28 (4,9%)
HbA1c (%), średnia (SD)		5,2 (1,2%)	5,4 (1,2%)
Stężenie glukozy na czczo (mmol/L), średnia (SD)		5,49 (1,15%)	5,77 (1,58%)
CPK (IU/L), średnia (SD)		138,2 (86,6%)	140,5 (94,3%)
ALT (IU/L), średnia (SD)		30 (16,2%)	30,2 (16,6%)
eGFR (mL/min/1.73 m^2), średnia (SD)		89,6 (25,9%)	87,9 (27,9%)
Historia medyczna, n (%)	CHD lub inne CVD*	306 (48,1%)	631 (63,5%)
	Równoważniki ryzyka CHD†	117 (18,4%)	235 (23,6%)
	Równoważniki ryzyka CHD	51 (8%)	112 (11,3%)
	Choroba naczyń mózgowych	472 (74,2%)	755 (76%)

Charakterystyka		HeFH (N=636)	Populacja ogólna (N=994)
	Jakiekolwiek czynniki ryzyka CV	273 (42,9%)	520 (52,3%)
	Nadciśnienie	7 (1,1%)	13 (1,3%)
	Cukrzyca typu 1	51 (8%)	141 (14,2%)
	Cukrzyca typu 2	347 (54,6%)	431 (43,4%)
	Przedwczesny CHD w wywiadzie	7,1 (1,8%)	6,8 (1,6%)
Lipidy (mmol/L)	Cholesterol całkowity, średnia (SD)	5,1 (1,7%)	4,7 (1,6%)
	LDL-C, średnia (SD)	1,3 (0,4%)	1,3 (0,4%)
	HDL-C, średnia (SD)	5,7 (1,8%)	5,4 (1,7%)
	Nie-HDL-C, średnia (SD)	1,4 (1,1;1,9)	1,5 (1,1;2,1)
	TG, mediana (Q1:Q3)	596 (93,7%)	873 (87,8%)
LLT stosowane równocześnie, n (%)	Dowolne LLT	555 (87,3%)	758 (76,3%)
	Statyny	436 (68,6%)	580 (58,4%)
	Statyny o wysokiej intensywności[‡]	474 (74,5%)	657 (66,1%)
	Inne niż statyny	441 (69,3%)	589 (59,3%)
	Ezetymib	306 (48,1%)	631 (63,5%)

[*] CHD lub inne CVD obejmują ostry zawał mięśnia sercowego, cichy zawał mięśnia sercowego, niestabilną dusznicę bolesną, procedury rewaskularyzacji wieńcowej, inne klinicznie istotne CHD (diagnozowane za pomocą inwazyjnych lub nieinwazyjnych badań), przemijający atak niedokrwienny, zwężenie tętnicy szyjnej >_50% lub tętniak aorty brzusznej.

[†] Równoważniki ryzyka CHD zdefiniowano zgodnie z pozycjami wymienionymi wcześniej w elektronicznym formularzu raportu przypadku, w tym: choroba tętnic obwodowych, udar niedokrwienny, przewlekła choroba nerek, znana historia cukrzycy typu 1 lub typu 2 i dwa lub więcej dodatkowych czynników ryzyka, nadciśnienie, mikroalbuminuria lub makroalbuminuria lub białkomocz (>2þ w badaniu przesiewowym), retinopatia cukrzycowa lub znana historia przedwczesnej CHD (przed 55. rokiem życia u mężczyzn lub 65. rokiem życia u kobiet w pierwszym stopniu pokrewieństwa).

[‡] Zdefiniowane w elektronicznym formularzu raportu przypadku jako atorwastatyna 40 lub 80 mg, rosuwastatyna 20 lub 40 mg, lub simwastatyna 80 mg dziennie.

ALT — aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); Apo — apolipoproteina (ang. *apolipoprotein*); CHD — choroba niedokrwienna serca (ang. *coronary heart disease*); CPK — kinaza fosfokreatynowa (ang. *creatine phosphokinase*); CV — sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); CVD — choroba układu krążenia (ang. *cardiovascular disease*); eGFR — szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); HbA1c — hemoglobina glikowana (ang. *glycated haemoglobin*); HDL-C — cholesterol lipoprotein o dużej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); HeFH — heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. *heterozygous familial hypercholesterolaemia*); LDL-C — cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); LLT — terapia obniżająca poziom lipidów (ang. *lipid-lowering therapie*); n — liczba zdarzeń; N — liczba badanych; nie-HDL-C — cholesterol lipoprotein o niedużej gęstości (ang. *non-high density lipoprotein cholesterol*); SD — odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); TG — triglicerydy (ang. *triglycerides*).

Tab. 98. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania NCT01576484.

Charakterystyka		Alirokumab 150 mg Q2W (N=58)
Wiek, lata, średnia (SD)		54,4 (9,4)
Płeć męska, n (%)		38 (65,5%)
Rasa biała, n (%)		55 (94,8%)
Wskaźnik masy ciała, kg/m², średnia (SD)		29,3 (4,1)
Przebyta choroba wieńcowa, n (%)		27 (46,6%)
Cukrzyca, n (%)		3 (5,2%)
Terapia statynami, n (%)		58 (100%)
Statyny o wysokiej intensywności*, n (%)		44 (75,9%)
Stosowanie enzatynibu, n (%)		42 (72,4%)
Wyjściowe parametry lipidowe, średnia (SD)	Obliczone LDL-C, mg/dL [mmol/L]	150,7 (40,4) [3,9 (1,0)]
	Apo B, mg/dL	121,4 (24,0)
	Non-HDL-C, mg/dL [mmol/L]	175,8 (42,6) [4,6 (1,1)]
	Cholesterol całkowity, mg/dL [mmol/L]	227,8 (45,6) [5,9 (1,2)]
	Lipoproteina, mg/dL [mmol/L]	40,0 (5,0: 104,0)†
	Triglicerydy, mg/dl [mmol/l]	113,0 (87,0: 160,0) [1,3 (1,0: 1,8)]†
	HDL-C, mg/dL [mmol/L]	51,9 (15,3) [1,3 (0,4)]
	Apo A1, mg/dL	147,7 (24,0)

* Definiowane jako atorwastatyna 40–80 mg dziennie, rosuwastatyna 20–40 mg dziennie lub simwastatyna 80 mg dziennie.

† Mediana (Q1:Q3).

Apo — apolipoproteina (ang. *apolipoprotein*); HDL-C — cholesterol lipoprotein o dużej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); LDL-C — cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); n — liczba zdarzeń; N — liczba badanych; SD — odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); Q2W — co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*).

Tab. 99. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania NCT01266876.

Charakterystyka		Placebo (N=15)	Alirokumab				Ogółem (N=77)
			150mg Q4W (N=15)	200mg Q4W (N=15)	300mg Q4W (N=15)	150mg Q2W (N=15)	
Wiek (lata), średnia (SD)		51,9 (9,6)	51,3 (7,7)	52,9 (11,2)	54,3 (9,6)	56,3 (10,2)	53,4 (9,7)
Płeć, n (%)	męska	9 (60%)	9 (60%)	9 (56%)	7 (47%)	13 (81%)	47 (61%)
	żeńska	6 (40%)	6 (40%)	7 (44%)	8 (53%)	3 (19%)	30 (39%)
Wskaźnik masy ciała (kg/m²), średnia (SD)		29,4 (4,9)	28,3 (3,6)	28,8 (3,5)	28,3 (4,4)	30,7 (5,1)	29,1 (4,3)
Rasa biała, n (%)		14 (93%)	14 (93%)	15 (94%)	15 (100%)	15 (94%)	73 (95%)
Choroba wieńcowa w wywiadzie, n (%)		7 (47%)	8 (53%)	6 (38%)	7 (47%)	4 (25%)	32 (42%)
Cukrzyca, n (%)		0 (0%)	1 (7%)	2 (12%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (4%)

Charakterystyka		Placebo (N=15)	Alirokumab				Ogółem (N=77)
			150mg Q4W (N=15)	200mg Q4W (N=15)	300mg Q4W (N=15)	150mg Q2W (N=15)	
Leczenie, n (%)	Statyny w dowolnej dawce	15 (100%)	15 (100%)	16 (100%)	15 (100%)	16 (100%)	77 (100%)
	Statyny w maksymalnej dawce*	13 (87%)	11 (73%)	12 (75%)	12 (80%)	11 (69%)	59 (77%)
	Ezetymib	11 (73%)	11 (73%)	11 (69%)	11 (73%)	11 (69%)	55 (71%)

* simwastatyna 80 mg; atorwastatyna 40 mg lub 80 mg; rosuwastatyna 20 mg lub 40 mg.
n – liczba zdarzeń; N – liczba badanych; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); Q2W – co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W – co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*).

21.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 100 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w badaniach włączonych w ramach przeglądu systematycznego dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Tab. 100. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w włączonych badaniach dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Badanie	Dawkowanie	Czas obserwacji
ODYSSEY FH I	alirokumab w dawce 75 mg co 2 tygodnie	78 tygodni. Pod koniec 78-tygodniowego okresu leczenia pacjenci otrzymali możliwość wzięcia udziału w 3-letnim otwartym badaniu przedłużonym, w którym wszystkim pacjentom podawano alirokumab. Jeśli pacjenci zdecydowali się nie brać udziału w okresie leczenia otwartego, byli monitorowani przez 8 tygodni po leczeniu.
	placebo	
ODYSSEY Long-Term	alirokumab w dawce 150 mg, podawany w postaci pojedynczego 1-ml zastrzyku podskórnego, który podawano w gotowej strzykawce co dwa tygodnie	Pacjenci mieli powrócić do ośrodka badawczego w okresie badania z podwójnie ślepą próbą w tygodniach 0 (początkowym), 4., 8., 12.,

Badanie	Dawkowanie	Czas obserwacji
	placebo, podawany w postaci pojedynczego 1-ml zastrzyku podskórnego, który podawano w gotowej strzykawce co dwa tygodnie	16., 24., 36., 52., 64. i 78. oraz ponownie 8 tygodni po zakończeniu okresu badania z podwójnie ślepą próbą (tj. w 86. tygodniu) w celu przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa.
ODYSSEY APPRISE	Po okresie przesiewowym trwającym 3 tygodnie wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie alirokumab w dawce 75 mg lub 150 mg Q2W. W trakcie badania dawkę można było dostosować z 75 mg do 150 mg Q2W lub odwrotnie, według decyzji badacza, w zależności od odpowiedzi na leczenie. Alirokumab podawano na tle stabilnej MTD ± innych LLT. MTD zdefiniowano jako rosuwastatynę 20 lub 40 mg/dzień, atorwastatynę 40 lub 80 mg/dzień lub simwastatynę 80 mg/dzień (jeśli już przyjmowali tę dawkę przez >1 rok). Pacjentom, którzy nie mogli przyjmować MTD, zezwolono na leczenie dawką atorwastatyny, rosuwastatyny lub simwastatyny uznaną za odpowiednią dla nich zgodnie z osądem lub obawami badacza. W wyjątkowych i udokumentowanych przypadkach dozwolone było stosowanie innego schematu leczenia statyną. Dawka i schemat leczenia statyną, a także dawka i schemat leczenia innymi LLT (jeśli dotyczyły), były stabilne przez cały okres trwania badania, w tym okres przesiewowy. Jednak modyfikacja LLT była dozwolona pod pewnymi warunkami po włączeniu do badania według osądu badacza.	Otwarty okres leczenia alirokumabem trwał co najmniej 12 tygodni i maksymalnie 30 miesięcy, a także obejmował wizytę kończącą badanie co najmniej 2 tygodnie po ostatnim wstrzyknięciu badanego leku.
NCT01576484	Wszyscy pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce 150 mg Q2W w ramach otwartej próby, podawany podskórnie w postaci wstrzyknięcia 1 ml. Zgodnie z protokołem nie było dozwolone dostosowanie dawki z 150 mg, chociaż badacze mogli pominąć dawki w przypadku dwóch kolejnych wartości LDL-C mniejszych niż 25 mg/dl (0,65 mmol/l), np. lek mógł być podawany Q4W zamiast Q2W. Badacz mógł również dostosować podstawowe leki obniżające poziom lipidów u pacjenta w celu optymalizacji poziomów LDL-C.	Badanie otwarte miało pozostać otwarte do momentu zatwierdzenia produktu, maksymalnie 4 lata lub do momentu wstrzymania programu.
NCT01266876	Alirokumab co 4 tygodnie w dawkach 150 mg, 200 mg i 300 mg; 150 mg REGN727 co 2 tygodnie lub placebo co 2 tygodnie.	12 tygodni

LDL-C — cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); LLT — terapia obniżająca poziom lipidów (ang. *lipid-lowering therapie*); MTD — maksymalna tolerowana dawka statyn (ang. *maximally tolerated dose of statin*); Q2W — co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W — co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*).

21.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia leczenie w badaniach włączonych do analizy dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną przedstawiono w poniższej tabeli (por. Tab. 101 i Tab. 102).

Tab. 101. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania NCT01266876.

	placebo	150mg Q4W	200mg Q4W	300mg Q4W	150mg Q2W
Liczba pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie	15	15	16	15	16
Liczba pacjentów, którzy ukończyli leczenie, n (%)	15 (100%)	15 (100%)	16 (100%)	14 (93%)	16 (100%)
Przyczyna przerwania, n (%)					
zdarzenie niepożądane	0	0	0	1 (7%)	0

n – liczba zdarzeń; Q2W – co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W – co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*).

Tab. 102. Pacjenci, którzy nie ukończyli badań dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

	ODYSSEY FH I		ODYSSEY Long-Term		ODYSSEY APPRISE	NCT01576484
	ALI	Placebo	ALI	Placebo		
Liczba pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie	323*	163	1553†	788	994	58
Liczba pacjentów, którzy ukończyli leczenie, n (%)	246 (76,2%)	130 (79,8%)	1113 (71,7%)	595 (75,5%)	878 (88,3)	50 (86,2)
Przyczyna przerwania, n (%)						
zgon	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	4 (<1)	n.d.
brak skuteczności leczenia	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2 (<1)	n.d.
zdarzenie niepożądane	13 (4%)	10 (6,1%)	113 (7,3%)	47 (6%)	41 (4,1)	1 (1,7)
ciąża	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1 (<1)	n.d.
naruszenie protokołu	10 (3,1%)	4 (2,5%)	60 (3,9%)	38 (4,8%)	3 (<1)	2 (3,4)
poważne TEAE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	b.d.	1 (1,7)
wycofanie zgody	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	39 (3,9)	3 (5,2)
utrata z obserwacji	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	b.d.	1 (1,7)
inne	53 (16,4%)	19 (11,7%)	264 (17%)	108 (13,7%)	26 (2,6)	n.d.

* Jeden pacjent nie otrzymał alirokumabu.

† Trzech pacjentów nie otrzymało alirokumabu.

b.d. — brak danych; n.d. — nie dotyczy; n — liczba zdarzeń; TEAE — zdarzenie niepożądane występujące podczas leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*).

21.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonych badaniach dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną przedstawiono w Tab. 103.

Tab. 103. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
ODYSSEY FH I	**Pierwszorzędowy punkt końcowy:** zmiana % stężenia LDL-C. **Drugorzędowe punkty końcowe:** zmiana % stężenia Apo B, zmiana % stężenia nie-HDL-C, zmiana % stężenia cholesterolu całkowitego, zmiana % stężenia Lp(a), zmiana % stężenia HDL-C, zmiana % stężenia trójglicerydów na czczo, zmiana % stężenia Apo A1, odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem CVD osiągających poziom LDL-C <70mg/dl lub pacjentów z wysokim ryzykiem CVD osiągających poziom LDL-C <100 mg/dl, odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C <70 md/dl, AE (w tym AE szczególnego zainteresowania), oznaczenia biochemiczne, rozwój przeciwciał przeciwko ALI.
ODYSSEY Long-Term	**Pierwszorzędowy punkt końcowy:** zmiana % stężenia LDL-C. **Drugorzędowe punkty końcowe:** zmiana % stężenia Apo B, zmiana % stężenia nie-HDL-C, zmiana % stężenia całkowitego cholesterolu, zmiana % stężenia Lp(a), zmiana % stężenia HDL -C, zmiana % stężenia trójglicerydów na czczo, zmiana bezwzględna stężenia LDL-C, zmiana bezwzględna stężenia całkowitego cholesterolu/HDL-C, zmiana % stężenia Apo A1, zmiana bezwzględna współczynnika Apo B/Apo A1, odsetek pacjentów osiągających poziom nie-HDL-C <130 mg/dl, odsetek pacjentów osiągających poziom nie-HDL-C <100 mg/dl, odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem CVD osiągających poziom LDL < 70mg/dL i/lub ≥ 50% redukcję LDL, odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem CVD osiągających stężenie LDL-C <70 mg/dl oraz odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem CVD osiągających poziom LDL-C<100 mg/dl, odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C <70 mg/dl, odsetek

Badanie	Punkty końcowe
	pacjentów osiągających poziom LDL-C <100 mg/dl, odsetek pacjentów osiągających stężenie Apo B/Apo A <80 mg/dl, odsetek pacjentów osiągających poziom HDL-C <130 mg/dl, odsetek pacjentów z ≥50% redukcją LDL-C, bezpieczeństwo – AE.
ODYSSEY APPRISE	**Pierwszorzędowy punkt końcowy:** bezpieczeństwo – AE, AE o szczególnym znaczeniu, ocena danych laboratoryjnych, skarg dotyczących produktu i parametrów życiowych. **Drugorzędowe punkty końcowe:** zmiana % stężenia LDL-C, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli LDL-C< 2.6mmol/L (100mg/dL), <1.8mmol/L (70 mg/dL) lub <1.8mmol/L (70mg/dL) i/lub ≥50% redukcję względem początku badania (jeśli LDL-C≥1.8mmol/L (70mg/dL)), zmiana % stężenia nie-HDL-C, cholesterolu całkowitego, HDL-C i TG.
NCT01576484	**Pierwszorzędowy punkt końcowy:** bezpieczeństwo – liczba pacjentów, u których wystąpiły TEAE, poważne TEAE i zgon z powodu TEAE. **Drugorzędowe punkty końcowe:** zmiana % stężenia LDL-C, zmiana % stężenia Apo B, nie-HDL-C i cholesterolu całkowitego zmiana % stężenia Lp(a), HDL-C, TG, Apo A-1.
NCT01266876	**Pierwszorzędowy punkt końcowy:** zmiana % stężenia LDL-C. **Drugorzędowe punkty końcowe:** bezwzględna zmiana stężenia LDL-C, zmiana % i bezwzględna stężenia cholesterolu całkowitego, zmiana % i bezwzględna stężenia HDL-C, zmiana % i bezwzględna stężenia TG, zmiana % i bezwzględna stężenia nie-HDL-C, zmiana % i bezwzględna stężenia Apo B, zmiana % i bezwzględna stężenia Apo A1, bezwzględna zmiana stosunku Apo B / Apo A1, zmiana % i bezwzględna stężenia Lp(a).

Apo – apolipoproteina (ang. *apolipoprotein*); HDL-C – cholesterol lipoprotein o dużej gęstości (ang. *high density lipoprotein cholesterol*); LDL-C – cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); Lp(a) – lipoproteina a (ang. *lipoprotein a*); nie-HDL-C – cholesterol lipoprotein o niedużej gęstości (ang. *non-high density lipoprotein cholesterol*); TEAE – zdarzenie niepożądane występujące podczas leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); TG – triglicerydy (ang. *triglycerides*).

21.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 104 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia w badaniach RCT włączonych w ramach przeglądu systematycznego dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Tab. 104. Randomizacja i zaślepienie w włączonych badaniach dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
ODYSSEY FH I	Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej alirokumab w dawce 75 mg co 2 tygodnie lub placebo. Randomizacja centralna ze stratyfikacją (zawał serca i/lub udar niedokrwienny w wywiadzie; intensywność leczenia statynami; region geograficzny)	Zaślepienie podwójne z placebo odpowiadającym interwencji. Ukrycie kodu randomizacji prawidłowe, z zastosowaniem IV(W)RS.
ODYSSEY Long-Term	Randomizacja centralna w stosunku 2:1, ze stratyfikacją (HeFH, wcześniejsze występowanie zawału lub udaru niedokrwiennego, dawkowanie statyn, region geograficzny), z zastosowaniem wygenerowanej komputerowo listy liczb losowych	Badanie podwójnie zaślepione z placebo odpowiadającym interwencji. Prawidłowe ukrycie kodu alokacji – randomizacja centralna.
NCT01266876	Kwalifikujący się pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1:1:1 do otrzymywania jednego z pięciu rodzajów leczenia: REGN727 co 4 tygodnie w dawkach 150 mg, 200 mg i 300 mg; 150 mg REGN727 co 2 tygodnie lub placebo co 2 tygodnie. Randomizacja została stratyfikowana na podstawie jednoczesnego stosowania ezetimibu (tak lub nie) na początku badania. Centralny interaktywny system odpowiedzi głosowej (IVRS) został użyty do losowego przydzielenia pacjentów do każdej grupy leczenia. Bloki randomizacyjne pięciu pacjentów zostały użyte w celu zapewnienia równomiernego rozkładu i wykorzystano dwie wstępnie przydzielone listy andomizacji dla dwóch warstw.	Badanie potrójnie zaślepione. Klinika zadzwoniła do centralnego IVRS i otrzymała numer randomizacji dla pacjenta. Personel badania nie miał zatem wiedzy o następnym przydzieleniu do sekwencji leczenia. Sekwencja przydziału została dostarczona przez centralny system komputerowy za pośrednictwem IVRS tylko w momencie, gdy personel badania zadzwonił do IVRS. Aby utrzymać maskowanie badaczy, personelu badawczego i pacjentów, wszyscy pacjenci otrzymywali taką samą objętość zastrzyków podskórnych w okolicy brzucha co 2 tygodnie. Tak więc pacjenci losowo przydzieleni do otrzymywania REGN727 co 4 tygodnie nadal otrzymywali zastrzyki podskórne co 2 tygodnie naprzemiennie z leczeniem aktywnym i placebo. Pacjentów monitorowano przez co najmniej 30 minut po każdym zastrzyku. Wszystkie wyniki dotyczące lipidów i związane z lipidami po tygodniu pierwszym zostały zamaskowane.

21.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 105 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy we włączonych badaniach dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Tab. 105. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
ODYSSEY FH I	Testowana hipoteza wyjściowa — superiority	Analizę pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono z zastosowaniem podejścia ITT (ang. *intention-to-treat*), uwzględniającego wartości uzyskane po przerwaniu leczenia u pacjentów, którzy przerwali terapię. Analiza ITT obejmowała wszystkich pacjentów zrandomizowanych z pomiarem LDL-C dostępnym na początku badania i co najmniej jednym z punktów czasowych po randomizacji pomiędzy 4. a 24. tygodniem, niezależnie od przestrzegania leczenia. Analizę skuteczności niektórych drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT (ang. *modified intention-to-treat*, mITT), która obejmowała wszystkich uczestników poddanych randomizacji i poddanych leczeniu, z jedną wartością wyjściową i co najmniej jedną wartością LDL-C obliczoną po rozpoczęciu leczenia. Populacja objęta badaniem bezpieczeństwa: wszyscy uczestnicy poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę lub część dawki leku badanego (leczeni).
ODYSSEY Long-Term	Testowana hipoteza wyjściowa — superiority	Analizę punktów końcowych odnoszących się do skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem, która obejmowała wszystkich losowo przeydzielonych pacjentów, którzy mieli zarówno wyjściową obliczoną wartość cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), jak i co najmniej jedną obliczoną wartość cholesterolu LDL w trakcie jednego z okien analizy do 24. tygodnia. Trzech pacjentów z grupy alirokumabu, którzy przeszli randomizację, ale nie otrzymali leczenia, włączono do populacji z zamiarem leczenia. Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę lub część dawki badanego leku. Dane dotyczące bezpieczeństwa analizowano opisowo.
NCT01266876	Testowana hipoteza wyjściowa — superiority	W celu analizy głównej zmiennej skuteczności przeanalizowaliśmy procentową zmianę od wartości początkowej obliczonego LDL-C w 12. tygodniu lub LOCF w populacji mITT, używając modelu analizy kowariancji (ANCOVA) z grupami leczonymi i warstwami randomizacji stosowania ezemitimibu jako efektami stałymi i odpowiadającą wartością początkową jako zmienną współzmienną. W całym modelu ANCOVA porównaliśmy każdą grupę REGN727 z placebo, używając odpowiednich kontrastów i 95% CI różnicy w porównaniu z placebo. Przeanalizowaliśmy ciągle drugorzędne zmienne skuteczności w populacji mITT, używając tego samego modelu ANCOVA, co w przypadku głównego punktu końcowego. W przypadku parametrów, o których wiadomo, że nie mają rozkładu normalnego, takich jak Lp(a) i trójglicerydy, użyliśmy opartej na rangach ANCOVA, aby zapewnić wartości p do porównania każdej grupy leczonej z placebo. W przypadku tych zmiennych podaliśmy pierwszy i trzeci kwartyl w statystykach opisowych. Wykluczyliśmy z analizy wartości triglicerydów nie-

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		będących na czczo. Przeanalizowaliśmy binarne zmienne skuteczności wtórnej w populacji mITT, stosując regresję logistyczną z dokładnym testem punktacji, w tym czynnik grupy leczonej, wartość bazową LDL-C jako efekty i warstwy randomizacji stosowania ezetimibu na początku badania. Dla każdej dawki wyprowadziliśmy dokładny iloraz szans w porównaniu z placebo i szacunki CI. Przeprowadziliśmy przegląd danych dotyczących bezpieczeństwa i tolerancji w populacji bezpieczeństwa. Nie planowano statystycznego testowania danych dotyczących bezpieczeństwa ze względu na niewielką wielkość badania i szeroki zakres oczekiwanych zdarzeń niepożądanych.

21.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 106 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Tab. 106. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
ODYSSEY FH I	wszystkie	brak danych utraconych
ODYSSEY Long-Term	wszystkie	brak danych utraconych
ODYSSEY APPRISE	wszystkie	brak danych utraconych
NCT01576484	wszystkie	brak danych utraconych
NCT01266876	wszystkie	brak danych utraconych

22Aneks 11. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

22.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego uwzględnionych w niniejszej analizie (por. Tab. 107).

Tab. 107. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
ODYSSEY OUTCOMES	**Kryteria włączenia:** • Hospitalizacja z powodu ostrego zespołu wieńcowego definiowanego jako: ○ objawy niedokrwienia o niestabilnym charakterze, występujące w spoczynku lub przy minimalnym wysiłku w ciągu 24 godzin przed przyjęciem do szpitala (nieplanowana hospitalizacja), ○ domniemana lub potwierdzona choroba wieńcowa o etiologii miażdżycowej, ○ oraz przynajmniej jedno z poniższych kryteriów: ▪ Podwyższone markery uszkodzenia mięśnia sercowego (troponina I lub T, CK-MB) powyżej 99. percentyla lub górnej granicy normy dla laboratorium, ▪ Spoczynkowe zmiany w EKG sugerujące niedokrwienie lub zawał **(B1)** oraz dodatkowe dowody choroby wieńcowej • Brak odpowiedniej kontroli lipidowej mimo leczenia (na wizycie kwalifikacyjnej - V2), tj. co najmniej jeden z poniższych parametrów: ○ LDL-C ≥ 70 mg/dl (≥ 1,81 mmol/l), ○ ApoB ≥ 80 mg/dl (≥ 0,8 mmol/l), ○ non-HDL-C ≥ 100 mg/dl (≥ 2,59 mmol/l), ○ pomimo stosowania statyn (atorwastatyna/rozuwastatyna w intensywnych dawkach lub maksymalnie tolerowanej dawce) lub innych terapii obniżających stężenie lipidów. • Podpisana pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu. **Kryteria wykluczenia:** • Wiek < 40 lat, • Nieprawidłowe ciśnienie tętnicze (SBP > 180 mmHg lub DBP > 110 mmHg) na wizycie V2 lub V3,

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	• Niewydolność serca w klasie III lub IV wg NYHA pomimo leczenia lub frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) < 25% w ostatnim pomiarze, • Przebyty udar krwotoczny, • Rozpoznanie nowotworu w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego skóry, raka kolczystokomórkowego skóry lub raka szyjki macicy in situ), • Nieleczona niedoczynność tarczycy, • Udział w poprzednich badaniach klinicznych z zastosowaniem SAR236553 lub innego przeciwciała monoklonalnego anty-PCSK9, • Stosowanie leków eksperymentalnych w ciągu ostatniego miesiąca lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy), • Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych przed randomizacją: o dodatni wynik na obecność antygenu HBs i/lub przeciwciał HCV, o TG > 400 mg/dl (>4,52 mmol/l) (jednorazowe powtórzenie testu dopuszczalne), o dodatni test ciążowy (mocz lub surowica) u kobiet w wieku rozrodczym, o eGFR < 30 ml/min/1,73 m² (wg równania MDRD), o ALT lub AST > 3x górna granica normy (powtórzenie testu dopuszczalne), o CPK > 3x górna granica normy (powtórzenie testu dopuszczalne).

22.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Do badana ODYSSEY OUTCOMES włączono pacjentów w wieku średnio ok. 59 lat. Około 80% populacji stanowiły osoby rasy białej. Zdiagnozowany ACS, który wystąpił w okresie 1-12 mies. przed randomizacją, stanowił zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (48%), zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (35%) oraz niestabilna dławica piersiowa (17%). U około 72% pacjentów wykonano przezskórną interwencję wieńcową lub bypass z powodu ACS kwalifikującego do udziału w badaniu. Mediana czasu od zdiagnozowania ACS do włączenia do badania wyniosła 2,6 miesiąca. Wśród włączonych pacjentów najczęściej występującymi schorzeniami w wywiadzie było nadciśnienie (66%), cukrzyca (29%) oraz przebyty wcześniej zawał serca (19%). Szczegółową charakterystykę pacjentów włączonych do badania ODYSSEY OUTCOMES zawarto w Tab. 108.

Średnie wyjściowe poziomy LDL-C, nie-HDL-C oraz ApoB w populacji włączonej do badania ODYSSEY OUTCOMES wyniosły odpowiednio 92 mg/dl, 122 mg/dl oraz 83 mg/dl. Wyjściowy poziom pozostałych parametrów lipidowych w populacji włączonej do badania ODYSSEY OUTCOMES zawarto w Tab. 109.

Leki stosowane przez pacjentów w momencie włączenia do badania ODYSSEY OUTCOMES zawarto w Tab. 110. Większość pacjentów (ok. 89%) stosowało intensywne leczenie atorwastatyną/rosuwastatyną, natomiast około 9% ww. statyny w niskich i umiarkowanych dawkach. Pacjenci leczeni ezetymibem lub innymi statynami stanowili odpowiednio około 3% i <1%.

Tab. 108. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu ODYSSEY OUTCOMES.

Parametr		Alirokumab 75/150 mg Q2W N=9462	Placebo N=9462
Wiek, średnia (SD)		58,5 (±9,3)	58,6 (±9,4)
Płeć żeńska, n (%)		2390 (25,3)	2372 (25,1)
Rasa, n(%)	Biała	7500 (79,3)	7524 (79,5)
	Azjatycka	1251 (13,2)	1247 (13,2)
	Czarna	235 (2,5)	238 (2,5)
Pochodzenie, n (%)	Europa środkowo-wschodnia	2719 (28,7)	2718 (28,7)
	Europa Zachodnia	2084 (22,0)	2091 (22,1)
	Kanada i Stany Zjednoczone	1435 (15,2)	1436 (15,2)
	Ameryka Łacińska	1293 (13,7)	1295 (13,7)
	Azja	1150 (12,2)	1143 (12,1)
choroby w wywiadzie przed wystąpieniem ACS, n(%)	cukrzyca	2693 (28,5)	2751 (29,1)
	nałóg tytoniowy	2282 (24,1)	2278 (24,1)
	przedwczesne zachorowania na zespół wieńcowy serca w rodzinie	3408 (36,0)	3365 (35,6)
	zawał mięśnia sercowego	1790 (18,9)	1843 (19,5)
	przezskórna interwencja wieńcowa	1626 (17,2)	1615 (17,1)
	pomostowanie tętnic wieńcowych	521 (5,5)	526 (5,6)
	wylew	306 (3,2)	305 (3,2)
	choroba tętnic obwodowych	373 (3,9)	386 (4,1)
	zastoinowa niewydolność serca	1365 (14,1)	1449 (15,3)
Zdiagnozowany rodzaj ACS, n (%)	zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST	3301 (34,9)	3235 (34,2)
	zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST	4574 (48,3)	4601 (48,6)
	niestabilna dławica piersiowa	1568 (16,6)	1614 (17,1)
	bd	19 (<0,1)	12 (<0,1)
Przezskórna interwencja wieńcowa lub bypass n (%)		6798 (71,8)	6979 (72,7)
Czas od zdiagnozowania ostrego zespołu wieńcowego do randomizacji, mies., mediana (IQR)		2,6 (1,7-4,4)	2,6 (1,7-4,3)
BMI, średnia (SD)		28,5 (±4,9)	28,5 (±4,8)

Tab. 109 Wyjściowe parametry lipidowe pacjentów zakwalifikowanych do badania ODYSSEY OUTCOMES.

Parametry lipidowe, mg/dl		Alirokumab 75/150 mg Q2W N=9462	Placebo N=9462
LDL-C	średnia (SD)	92 (±31)	92 (±31)
	mediana (IQR)	87 (73–104)	87 (73–104)

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

Tab. 110 Leki stosowane przez pacjentów w momencie randomizacji do badania ODYSSEY OUTCOMES.

Rodzaj terapii	Alirokumab 75/150 mg Q2W N=9462; n (%)	Placebo N=9462; n (%)
Terapia hipolipemizująca		
Atorwastatyna/rosuwastatyna w wysokich dawkach	8380 (88,6)	8431 (89,1)
Atorwastatyna 80 mg lub rosuwastatyna 40 mg	2607 (27,6)	2572 (27,2)
Atorwastatyna 40 mg lub rosuwastatyna 20 mg	5773 (61,0)	5859 (61,9)
Atorwastatyna/rosuwastatyna w niskich lub umiarkowanych dawkach	830 (8,8)	777 (8,2)
Inne statyny	19 (0,2)	27 (0,3)
Bez statyn	227 (2,4)	233 (2,5)
Ezetymib	269 (2,8)	285 (3,0)
Stosowanie statyn w ciągu 3 miesięcy bezpośrednio poprzedzających wystąpienie ACS	3090 (32,7)	3074 (32,5)
Inne leki		
Leczenie przeciwpłytkowe	9350 (98,8)	9354 (98,9)
Aspiryna	9050 (95,6)	9036 (95,5)
Inhibitor P2Y12	8296 (87,7)	8245 (87,1)
Antagonista witaminy K lub inne inny antykoagulant	378 (4,1)	403 (4,3)
Beta-bloker	7998 (84,5)	7992 (84,5)
Inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub bloker receptora angiotensyny II	7356 (77,7)	7360 (77,8)

22.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 111 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.

Tab. 111. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu ODYSSEY OUTCOMES.

Badanie	Dawkowanie	Czas obserwacji
ODYSSEY OUTCOMES	Alirokumab w dawce początkowej 75 mg Q2W. Jeżeli poziom LDL-C po 1 miesiącu od ranzomizacji ≥50 mg/dl wówczas przy zachowaniu zaślepienia zwiększano dawkowanie alirokumabu do 150 mg Q2W.	Mediana 2,8 roku (IQR 2,3-3,4)

22.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia leczenia w badaniu ODYSSEY OUTCOMES włączonym do analizy przedstawiono poniżej (Tab. 112).

Tab. 112. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania ODYSSEY OUTCOMES.

Przyczyna nieukończenia	Ramię badania	
	Alirokumab	PBO
Przedwczesne zakończenie leczenia		
Łącznie (n, %)	1343 (14,2%)	1496 (15,8%)
Zdarzenie niepożądane	362	347
Słabe przestrzeganie protokołu	454	529
Inne powody	520	611
Decyzja lekarza	62	77
Zamknięcie ośrodka/decyzja sponsora	3	1
Przeprowadzka pacjenta	104	139
Wycofanie zgody przez pacjenta	91	118
Związane z podawaniem leku badanego	105	96
Utracony kontakt z pacjentem	15	17
Inne	140	163
Brak podanego powodu	7	9

Przyczyna nieukończenia	Ramię badania	
	Alirokumab	PBO
Zaślepione przełączenie na placebo z powodu dwóch kolejnych LDL-C <15 mg/dl (<0,39 mmol/l)	730	
Zgon w trakcie obserwacji		
Łącznie (n, %)	334 (3,5%)	392 (4,1%)
Niepełna obserwacja w zakresie skuteczności (n, %)	149 (1,6%)	171 (1,8%)
Konkurencyjna przyczyna zgonu	19	34
Pacjent nie chciał kontynuować	100	92
Utracony kontakt z pacjentem	9	14
Inne powody	21	31
Niepełna obserwacja w zakresie przeżycia		
Łącznie (n, %)	37 (0,4%)	49 (0,5%)
Pacjent nie chciał kontynuować	23	25
Utracony kontakt z pacjentem	9	14
Inne powody	5	10

22.5 Opis punktów końcowych

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

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

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonych badaniach przedstawiono w Tab. 113.

Tab. 113. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
ODYSSEY OUTCOMES	- złożony punkt końcowy: zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny niezakończony lub zakończony zgonem lub niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	– jakiekolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwienną serca tj. zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem; – poważne zdarzenie niedokrwienne serca (zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem); – jakiekolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwienny niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem); – złożony punkt końcowy: zgon z jakiejkolwiek przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar niedokrwienny niezakończony zgonem; – zgon z powodu choroby wieńcowej; – zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych; – zgon z jakiejkolwiek przyczyny; – poszczególne zdarzenia złożonych punktów końcowych; – parametry lipidowe; bezpieczeństwo

22.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 114 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badań włączonych do niniejszego przeglądu.

Tab. 114. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
ODYSSEY OUTCOMES	Losowa randomizacja w stosunku 1:1 ze względu na kraj pochodzenia. Centralny proces randomizacji z wykorzystaniem systemu IRVS lub IWRS	Zaślepienie badaczy i pacjentów: Badanie podwójnie zaślepione. Sponsorzy uczestniczyli w wyborze krajów pochodzenia pacjentów, monitorowaniu badań oraz nadzorowaniu zgromadzonych danych. Zaślepienie oceny efektów: Instytut Badań Klinicznych Duke'a prowadził zaślepione oceny punktów końcowych

22.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 115 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badań włączonych do niniejszej analizy.

Tab. 115. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
ODYSSEY OUTCOMES	*Superiority*	ITT

22.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 116 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 116. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.

Badanie	Punkty końcowe*	Postępowanie z danymi utraconymi
ODYSSEY OUTCOMES	Pierwszorzędowe punkty dotyczące skuteczności	Dzień ostatniego kontaktu, dzień zgonu lub dzień odcięcia, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
	Drugorzędowe punkty dotyczące skuteczności	Ta sama metodologia, co w przypadku głównego punktu końcowego dotyczącego skuteczności.

* W przypadku braku informacji o obecności lub braku punktu końcowego skuteczności, ani o zgonie w momencie ekstrakcji bazy danych na potrzeby analiz okresowych, datą cenzury była data randomizacji

23 Aneks 12. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

23.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych dla populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną uwzględnionych w niniejszej analizie (por. Tab. 117).

Tab. 117. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
NCT03510884	**Kryteria włączenia:** Dzieci i młodzież obu płci w wieku od 8 do 17 lat w momencie podpisania świadomej zgody, Uczestnicy z rozpoznaniem heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii (HeFH) na podstawie badań genotypowych lub kryteriów klinicznych, Uczestnicy leczeni optymalną dawką statyn +/- innymi lekami obniżającymi poziom lipidów (LMT), lub lekami niebędącymi statynami (LMT) w przypadku nietolerancji statyn, przy stabilnej dawce przez co najmniej 4 tygodnie przed pobraniem próbek lipidowych do badania przesiewowego, Uczestnicy z obliczonym poziomem LDL-C równym lub wyższym niż 130 mg/dl (>=3,37 mmol/l) podczas wizyty przesiewowej, z wyjątkiem uczestników, którzy wcześniej brali udział w badaniu DFI14223 (NCT02890992), Podpisana świadoma zgoda obejmująca zgodę rodzica, z lub bez zgody uczestnika. **Kryteria wykluczenia:** Uczestnicy z masą ciała poniżej 25 kg, Uczestnicy w wieku od 8 do 9 lat, którzy nie są na etapie rozwoju Tanner 1, oraz uczestnicy w wieku od 10 do 17 lat, którzy nie osiągnęli co najmniej etapu Tanner 2, Uczestnicy z wtórną hipercholesterolemią, Diagnoza homozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii, Uczestnicy, którzy przeszli leczenie aferezą lipidową w ciągu 2 miesięcy przed okresem przesiewowym lub planują je podczas badania, Uczestnicy z niekontrolowaną cukrzycą typu 1 lub 2, Uczestnicy z rozpoznaną niekontrolowaną chorobą tarczycy, Uczestnicy z niekontrolowanym nadciśnieniem, Poziom trójglicerydów na czczo powyżej 350 mg/dl (3,95 mmol/l),

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	Ciężka niewydolność nerek (oszacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej <30 ml/min/1,73 m^2), Poziom aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej przekraczający 2-krotność górnej granicy normy, Poziom kinazy kreatynowej przekraczający 3-krotność górnej granicy normy.
ODYSSEY KIDS	**Kryteria włączenia:** Dzieci i młodzież, mężczyźni i kobiety, w wieku od 8 do 17 lat w momencie podpisania świadomej zgody. Tylko dla Rosji: Mężczyźni i kobiety, w wieku >=12 i <=17 lat w momencie podpisania świadomej zgody, Uczestnicy z rozpoznaniem heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii na podstawie badań genotypowych lub kryteriów klinicznych, Uczestnicy leczeni optymalną dawką statyn +/- innymi lekami obniżającymi poziom lipidów, lub lekami niebędącymi statynami w przypadku nietolerancji statyn, przy stabilnej dawce przez co najmniej 4 tygodnie przed pobraniem próbek lipidowych do badania przesiewowego, Uczestnicy z obliczonym poziomem LDL-C równym lub wyższym niż 130 mg/dl (>=3,37 mmol/l) podczas wizyty przesiewowej, Uczestnicy z masą ciała większą lub równą 25 kg, Uczestnicy w wieku od 8 do 9 lat muszą być na etapie Tanner 1, a uczestnicy w wieku od 10 do 17 lat muszą być co najmniej na etapie Tanner 2 w swoim rozwoju, Podpisana świadoma zgoda wskazująca na zgodę rodzicielską ze zgodą uczestnika lub bez niej. **Kryteria wykluczenia:** Uczestnik z wtórną hiperlipidemią, Rozpoznanie homozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii, Uczestnik, który otrzymał leczenie lipidaferezą w ciągu 2 miesięcy przed okresem przesiewowym lub planuje je otrzymać w trakcie badania, Znana historia cukrzycy typu 1 lub typu 2, Znana historia choroby tarczycy, Znana historia nadciśnienia, Triglicerydy na czczo >350 mg/dl (3,95 mmol/l), Ciężkie zaburzenie czynności nerek (tj. szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej [eGFR] <30 ml/min/1,73 m^2). Alaninowa aminotransferaza lub asparaginianowa aminotransferaza >2 x górna granica normy (ULN). Kinaza fosfokreatyninowa >3 x ULN.

23.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystyki początkowe pacjentów włączonych do poszczególnych badań (por. Tab. 118, Tab. 119).

Tab. 118. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu NCT03510884.

Charakterystyka		Kohorta Q2W (N=74)		Kohorta Q4W (N=79)		Łącznie (N=153)	
		ALI (N=49)	Placebo (N=25)	ALI (N=52)	Placebo (N=27)	Q2W (N=74)	Q4W (N=79)
Wiek, średnia (SD), lata		12,5 (2,7)	13,2 (2,4)	13,1 (3,0)	12,8 (3,0)	12,8 (2,6)	13,0 (3,0)
Wiek <12 lat		19 (38,8)	6 (24,0)	20 (38,5)	10 (37,0)	25 (33,8)	30 (38,0)
Wiek ≥12 lat		30 (61,2)	19 (76,0)	32 (61,5)	17 (63,0)	49 (66,2)	49 (62,0)
Płeć, n (%)	Kobiety	30 (61,2)	8 (32,0)	34 (65,4)	15 (55,6)	38 (51,4)	49(62,0)
	Mężczyźni	19 (38,8)	17 (68,0)	18 (34,6)	12 (44,4)	36 (48,6)	30(38,0)
Rasa[a], n (%)	Biała	42 (85,7)	23 (92,0)	38 (73,1)	22 (81,5)	65 (87,8)	60(75,9)
	Inna[b]	7 (14,3)	2 (8,0)	14 (26,9)	5 (18,5)	9 (12,2)	19(24,1)
Waga, średnia (SD), kg		53,9 (22,2)	50,4 (15,1)	54,7 (20,2)	50,9 (14,0)	52,7 (20,1)	53,4 (18,3)
Waga <50 kg		25 (51,0)	13 (52,0)	20 (38,5)	10 (37,0)	38 (51,4)	30 (38,0)
Waga ≥50 kg		24 (49,0)	12 (48,0)	32 (61,5)	17 (63,0)	36 (48,6)	49 (62,0)
Wzrost, średnia (SD), cm		156,2 (16,5)	156,6 (14,0)	155,6 (16,5)	154,2 (13,0)	156,3 (15,6)	155,1 (15,3)
Udział w badaniu ODYSSEY KIDS, n (%)		19 (38,8)	10 (40,0)	2 (3,8)	1 (3,7)	29 (39,2)	3 (3,8)
Czas do diagnozy, średnia (SD), lata		4,21 (3,11)	4,35 (3,76)	2,45 (2,66)	3,71 (3,80)	4,26 (3,32)	2,88 (3,13)
Rozpoznanie HeFH, n (%)	Kryteria SB	29 (59,2)	14 (56,0)	22 (42,3)	11 (40,7)	43 (100)	33 (100)
	Genotypowanie przed lub w trakcie badania	43 (87,8)	19 (76,0)	50 (96,2)	26 (96,3)	62 (83,8)	76 (96,2)
Historia chorób układu krążenia w rodzinie/czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, n (%)		48 (98,0)	25 (100)	51 (98,1)	26 (96,3)	73 (98,6)	77 (97,5)
Niepalący, n (%)		49 (100)	25 (100)	51 (98,1)	26 (96,3)	74 (100)	77 (97,5)

Charakterystyka		Kohorta Q2W (N=74)		Kohorta Q4W (N=79)		Łącznie (N=153)	
		ALI (N=49)	Placebo (N=25)	ALI (N=52)	Placebo (N=27)	Q2W (N=74)	Q4W (N=79)
Podstawowe parametry lipidowe							
LDL-C, średnia (SD), mg/dl		169,69 (46,74)	175,29 (50,23)	176,79 (53,93)	176,57 (49,01)	171,58 (47,68)	176,71 (51,99)
Apolipoproteina B, średnia (SD), mg/dl		115,7 (24,5)	115,2 (25,8)	119,7 (29,3)	118,4 (31,2)	115,5 (24,8)	119,2 (29,8)
Nie-HDL-C, średnia (SD), mg/dl		186,75 (48,29)	191,61 (50,64)	197,16 (55,14)	195,37 (53,98)	188,39 (48,81)	196,55 (54,41)
Całkowity cholesterol, średnia (SD), mg/dl		234,69 (49,65)	242,88 (59,06)	246,98 (57,66)	249,74 (53,49)	237,46 (52,75)	247,92 (55,94)
HDL-C, średnia (SD), mg/dl		48,24 (10,61)	51,16 (13,07)	49,62 (11,06)	54,74 (14,20)	49,23 (11,50)	51,37 (12,38)
HDL-C ≥40 mg/dl		38 (77,6)	22 (88,0)	42 (80,8)	23 (85,2)	60 (81,1)	65 (82,3)
Triglicerydy na czczo, mediana (IQR),mg/dl		65,00 (54,00-89,38)	68,14 (51,33-85,84)	91,00 (72,57-110,62)	82,00 (52,98-125,66)	66,57 (51,33-89,38)	87,17 (61,95-116,81)
Lipoproteina A, mediana (IQR), mg/dL		13,2 (2,0-44,1)	22,0 (6,3-69,4)	12,7 (5,6-35,0)	17,8 (5,5-43,4)	16,2 (5,2;54,7)	13,9 (5,5-40,9)
Wolne PCSK9, średnia (SD), ng/mL		188,4 (89,2)	212,1 (79,9)	168,0 (87,2)	158,8 (76,5)	n.d.	n.d.
Leczenie bazowe, n (%)	Nietolerancja statyny	2 (4,1)	1 (4,0)	5 (9,6)	3 (11,1)	3 (4,1)	8 (10,1)
	Ezetymib	2 (4,1)	3 (12,0)	12 (23,1)	4 (14,8)	5 (6,8)	16 (20,3)
	Dowolne statyny	49 (100)	24 (96,0)	48 (92,3)	24 (88,9)	73 (98,6)	72 (91,1)
Atorvastin, n (%)	<10 mg	2 (4,1)	2 (8,0)	3 (5,8)	3 (11,1)	4 (5,4)	6 (7,6)
	10 mg	22 (44,9)	6 (24,0)	6 (11,5)	5 (18,5)	28 (37,8)	11 (13,9)
	20 mg	6 (12,2)	8 (32,0)	8 (15,4)	5 (18,5)	14 (18,9)	13 (16,5)
	40 mg	0	0	13 (25,0)	4 (14,8)	0	17 (21,5)
	80 mg	0	0	0	0	0	0
	Inna dawka	1 (2,0)	0	1 (1,9)	0	1 (1,4)	1 (1,3)

Charakterystyka		Kohorta Q2W (N=74)		Kohorta Q4W (N=79)		Łącznie (N=153)	
		ALI (N=49)	Placebo (N=25)	ALI (N=52)	Placebo (N=27)	Q2W (N=74)	Q4W (N=79)
Rozuwastatyna, n (%)	<5 mg	1 (2,0)	0	0	0	1 (1,4)	0
	5 mg	3 (6,1)	0	2 (3,8)	2 (7,4)	3 (4,1)	4 (5,1)
	10 mg	6 (12,2)	1 (4,0)	4 (7,7)	1 (3,7)	7 (9,5)	5 (6,3)
	20 mg	0	2 (8,0)	1 (1,9)	1 (3,7)	2 (2,7)	2 (2,5)
	40 mg	0	0	2 (3,8)	0	0	2 (2,5)
	Inna dawka	0	1 (4,0)	2 (3,8)	1 (3,7)	1 (1,4)	4 (3,8)

a Dane dotyczące rasy i pochodzenia etnicznego zebrano za pomocą kwestionariusza i zgłoszono, ponieważ dane te są wymagane przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków oraz Europejską Agencję Leków.
b Aby zachować anonimowość, kategorie rasowe z niewielką liczbą pacjentów zostały zgrupowane razem: Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski, Azjaci, Czarni, Czarni i wiele ras, Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub inni mieszkańcy wysp Pacyfiku, Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub inni mieszkańcy wysp Pacyfiku i biali, i nie zgłoszono.
ALI — alirokumab; HDL-C — cholesterol lipoprotein o dużej gęstości; HeFH — rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia; LDL-C — cholesterol lipoprotein o małej gęstości; n.d. — nie dotyczy; n — liczba zdarzeń; N — liczba badanych; Q2W — dawkowanie co 2 tygodnie; Q4W — dawkowanie co 4 tygodnie; SB — Simon Broome.

Tab. 119. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu ODYSSEY KIDS.

Charakterystyka		Kohorta 1 30 mg(<50 kg)/ 50 mg(≥50 kg) (N=10)	Kohorta 2 40 mg(<50 kg)/ 75 mg(≥50 kg) (N=10)	Kohorta 3 75 mg(<50 kg)/ 150 mg(≥50 kg) (N=11)	Kohorta 4 150 mg(<50 kg)/ 300 mg(≥50 kg) (N=11)
Wiek, lata	Średnia (SD)	12,7 (2,8)	13,1 (2,6)	11,6 (2,7)	12,4 (2,3)
	Min; Max	8; 17	9; 17	8; 16	8; 17
Płeć żeńska, n (%)		6 (60)	4 (40)	6 (55)	3 (27)
Rasa, n (%)	Afroamerykanin	0	0	0	2 (18)
	Afroamerykanin/Biała	0	0	1 (9)	0

Charakterystyka		Kohorta 1 30 mg(<50 kg)/ 50 mg(≥50 kg) (N=10)	Kohorta 2 40 mg(<50 kg)/ 75 mg(≥50 kg) (N=10)	Kohorta 3 75 mg(<50 kg)/ 150 mg(≥50 kg) (N=11)	Kohorta 4 150 mg(<50 kg)/ 300 mg(≥50 kg) (N=11)
	Biała	10 (100)	10 (100)	10 (91)	9 (82)
BMI, kg/m^2, średnia (SD)		20,1 (3,7)	22,0 (6,6)	20,3 (3,3)	20,2 (3,8)
Rozpoznanie kliniczne HeFH (kryteria SB), n (%)	Pewne	2 (67)	9 (100)	7 (100)	7 (78)
	Możliwe	1 (33)	0	0	2 (22)
Rozpoznanie genetyczne HeFH*, n (%)	Tak	10 (100)	10 (100)	9 (82)	9 (82)
	Nie	0	0	2 (18)	2 (18)
Zdarzenia sercowo-naczyniowe w wywiadzie / czynniki ryzyka, n (%)		10 (100)	10 (100)	11 (100)	11 (100)
Zawał mięśnia sercowego w wywiadzie†, n (%)		4 (40)	1 (10)	7 (64)	6 (55)
Podwyższony poziom cholesterolu w wywiadzie, n (%)		10 (100)	10 (100)	11 (100)	9 (82)
Ksantoma ścięgna (u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia) w wywiadzie, n (%)		3 (30)	1 (10)	5 (46)	2 (18)
Rodzinny defekt apolipoproteiny B-100, n (%)		1 (10)	2 (20)	0	1 (9)
Dowody na podstawie DNA mutacji LDLR, n (%)		8 (80)	6 (60)	7 (64)	3 (27)
Żółtaczka ścięgna, n (%)		1 (10)	0	0	0
Historia podwyższonego całkowitego cholesterolu, n (%)		8 (80)	9 (90)	11 (100)	9 (82)
Historia podwyższonego LDL-C, n (%)		10 (100)	10 (100)	10 (91)	10 (91)
Cukrzyca typu 1, n (%)		1 (10)	0	0	0
Stosowanie statyn, n (%)		7 (70)	10 (100)	11 (100)	11 (100)
Stosowanie ezetimibu‡, n (%)		4 (40)	0	0	0
LDL-C, średnia (SD), mg/dL		180,3 (13,2)	160,0 (12)	172,8 (13,4)	188,9 (11,9)
Nie-HDL-C, średnia (SD), mg/dL		198,4 (42,7)	181,4 (39,7)	190,4 (47,1)	209,2 (39,4)
Apolipoproteina B, średnia (SD), mg/dL		119,7 (24,4)	112,0 (24,3)	112,0 (24,1)	128,6 (22,8

Charakterystyka	Kohorta 1 30 mg(<50 kg)/ 50 mg(≥50 kg) (N=10)	Kohorta 2 40 mg(<50 kg)/ 75 mg(≥50 kg) (N=10)	Kohorta 3 75 mg(<50 kg)/ 150 mg(≥50 kg) (N=11)	Kohorta 4 150 mg(<50 kg)/ 300 mg(≥50 kg) (N=11)
HDL-C, średnia (SD), mg/dL	50,7 (10,0)	45,1 (10,7)	48,8 (8,4)	54,8 (10,2)
Triglicerydy,),mg/dL	93,4 (31: 136)	92,9 (35: 244)	78,8 (32:151)	101,8 (50:170)
Lipoproteina A	6,1 (2: 12)	16,1 (2: 50)	19,7 (6:51)	54,3 (2:175)
Wolne PCSK9, średnia (SD), ng/dL	192,7 (108,2)	171,5 (59,1)	201,7 (76,6)	186,4 (80,2)

* Pacjenta można zaliczyć do kilku kategorii.
† Obejmuje historię rodzinną zawału mięśnia sercowego poniżej 50 lat u krewnego drugiego stopnia lub poniżej 60 lat u krewnego pierwszego stopnia.
‡ W połączeniu ze statyną lub nie.
BMI — wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); HDL-C —cholesterol lipoprotein o dużej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); HeFH — heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); LDL-C — cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); LDLR — receptor lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein receptor*); n — liczba zdarzeń; N — liczba badanych; PCSK9 — konwertaza proproteinowa typu subtilisin/kexin (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type*); SB — Simon Broome; SD — odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

23.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 120 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.

Tab. 120. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniach w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Badanie	Kohorta	Dawkowanie	Czas obserwacji
NCT03510884	Q2W	Alirokumab w dawce 40 mg (<50kg) / 75 mg (≥50 kg)	Po zakończeniu 24-tygodniowego leczenia metodą podwójnie ślepej próby wszyscy pacjenci mogli wziąć udział w okresie otwartym, aby otrzymywać alirokumab w połączeniu z terapią LLT przez okres do 80 tygodni
		Placebo dopasowane dawkowo	
	Q4W	Alirokumab w dawce 150 mg (<50 kg) / 300 mg (≥50 kg)	
		Placebo dopasowane dawkowo	
	Jeżeli w 8. tygodniu stężenie LDL-C ≥110 mg/dl, dawkę alirokumabu dostosowywano w 12. tygodniu do 75 mg co 2 tygodnie u pacjentów o masie ciała <50 kg i 150 mg co 2 tygodnie u pacjentów o masie ciała ≥50 kg, niezależnie od kohorty.		
ODYSSEY KIDS	1	Alirokumab w dawce 30 mg(<50 kg) / 50 mg(≥50 kg)	Po okresie przesiewowym trwającym do 6 tygodni w celu ustalenia kwalifikowalności pacjenci otrzymywali leczenie przez 8 tygodni (12 tygodni w kohorcie 4). Po leczeniu nastąpił okres obserwacji trwający 6-8 tygodni (z wyjątkiem kohorty 4, w której nie było okresu obserwacji). Wszyscy pacjenci zapisani do każdej kohorty, którzy pomyślnie ukończyli fazę główną (okres ustalania dawki w ramach otwartej próby [OLDFI]), otrzymali propozycję wstąpienia do fazy rozszerzenia w ramach otwartej próby (OLE).
	2	Alirokumab w dawce 40 mg(<50 kg) / 75 mg(≥50 kg)	
	3	Alirokumab w dawce 75 mg(<50 kg) / 150 mg(≥50 kg)	
	4	Alirokumab w dawce 150 mg(<50 kg) / 300 mg(≥50 kg)	

23.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia leczenia w badaniach NCT03510884 oraz ODYSSEY KIDS włączonych do analizy przedstawiono poniżej (por. Tab. 121, Tab. 122).

Tab. 121. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania NCT03510884.

	Q2W		Q4W	
	Alirokumab	Placebo	Alirokumab	Placebo
Liczba pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie	49	25	52	27
Liczba pacjentów, którzy ukończyli leczenie, n (%)	45 (92%)	25 (100%)	49 (94%)	26 (96%)
Przyczyna przerwania, n (%)				
Losowe wydarzenia życiowe	1 (2%)	0	0	0
Przeprowadzka	1 (2%)	0	0	0
Zdarzenia niepożądane niezwiązane z COVID-19	0	0	2 (4%)	0
Inne powody związane z COVID-19	0	0	1 (2%)	0
Inne	2 (4%)	0	0	1 (4%)
Pacjenci włączeni do fazy otwartej badania	71		74	
Liczba pacjentów, którzy ukończyli leczenie, n (%)	65 (92%)		73 (99%)	
Przyczyna przerwania, n (%)				
Zdarzenia niepożądane	1 (1%)		0	
Brak skuteczności	1 (1%)		0	
Inne	4 (6%)		1 (1%)	

n — liczba zdarzeń; Q2W — co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W — co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*).

Tab. 122. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania ODYSSEY KIDS.

	Kohorta 1	Kohorta 2	Kohorta 3	Kohorta 4
Liczba pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie	10	10	11	11
Liczba pacjentów, którzy ukończyli leczenie, n (%)	10 (100%)	10 (100%)	11 (100%)	11 (100%)
Pacjenci włączeni do fazy otwartej badania				
Liczba pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w fazie otwartej badania	9	10	11	9
Liczba pacjentów, którzy ukończyli leczenie, n (%)	6 (67%)	10 (100%)	11 (100%)	7 (78%)
Zdarzenia niepożądane, n (%)	1 (11%)	0	0	1 (11%)
Decyzja pacjenta, n (%)	2 (22%)	0	0	0
Pacjent błędnie zarejestrowany w fazie otwartej badania, n (%)	0	0	0	1 (11%)

	Kohorta 1	Kohorta 2	Kohorta 3	Kohorta 4

n — liczba zdarzeń; Q2W — co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W — co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*).

23.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonych badaniach dla populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną przedstawiono w Tab. 123.

Tab. 123. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
NCT03510884	**Pierwszorzędowy punkty końcowe:** zmiana % stężenia LDL-C. **Drugorzędowe punkty końcowe:** zmiana % stężenia Apo B, zmiana % stężenia nie-HDL-C, zmiana % stężenia cholesterolu całkowitego, zmiana % stężenia HDL-C, zmiana % stężenia Lp(a), zmiana % stężenia trójglicerydów, zmiana % stężenia Apo A1, bezpieczeństwo, tolerancja, rozwój przeciwciał przeciwko alirokumabowi.
ODYSSEY KIDS	**Pierwszorzędowy punkty końcowe:** zmiana % stężenia LDL-C. **Drugorzędowe punkty końcowe:** zmiana bezwzględna stężenia LDL-C, odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C <130 mg/dl, odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C <100 mg/dl, zmiana % stężenia Apo B, zmiana % stężenia nie-HDL-C, zmiana % stężenia cholesterolu całkowitego, zmiana % stężenia Lp(a), zmiana % stężenia trójglicerydów, zmiana % stężenia HDL-C, zmiana % stężenia Apo A1, zmiana bezwzględna stężenia Apo B, zmiana bezwzględna stężenia nie-HDL-C, zmiana bezwzględna stężenia cholesterolu całkowitego, zmiana bezwzględna stężenia Lp(a), zmiana bezwzględna stężenia HDL-C, zmiana bezwzględna stężenia trójglicerydów, zmiana bezwzględna stężenia Apo A1, miana bezwzględna współczynnika Apo B/Apo A1.

Apo — apolipoproteina (ang. *apolipoprotein*); HDL-C — cholesterol lipoprotein o dużej gęstości (ang. *high density lipoprotein cholesterol*); LDL-C — cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang.

Badanie	Punkty końcowe

low-density lipoprotein cholesterol); Lp(a) — lipoproteina a (ang. *lipoprotein a*); nie-HDL-C — cholesterol lipoprotein o niedużej gęstości (ang. *non-high density lipoprotein cholesterol*); TG — triglicerydy (ang. *triglycerides*).

23.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 124 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badań włączonych do niniejszego przeglądu.

Tab. 124. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
NCT03510884	Randomizacja w stosunku 2:1 do dwóch kolejnych kohort dawkowania (Q2W lub Q4W), aby przez 24 tygodnie otrzymywać alirokumab lub pasujące placebo, jako uzupełnienie ich stabilnej terapii obniżającej poziom lipidów (LLT). Randomizacja była stratyfikowana według wcześniejszego uczestnictwa w badaniu ODYSSEYKIDS8 oraz masy ciała na początku badania.	Pacjenci zostali zaślepieni względem leczenia stosowanego w badaniu (alirokumab lub placebo). Badacze oraz personel ośrodków badawczych również pozostali zaślepieni co do leczenia i nie mieli dostępu do informacji dotyczących randomizacji.
ODYSSEY KIDS	Brak randomizacji	Brak zaślepienia w odniesieniu do stosowanego leczenia.

23.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 125 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badań włączonych do niniejszej analizy.

Tab. 125. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
NCT03510884	*Superiority*	ITT

23.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 126 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 126. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
NCT03510884	wszystkie	W przypadku zmiennych kategorycznych pacjenci z brakującymi danymi nie są uwzględniani w obliczeniach procentowych, chyba że określono inaczej. Gdy jest to istotne, przedstawiana jest liczba pacjentów z brakującymi danymi. Brakujące wartości LDL-C w okresie leczenia zostaną imputowane z innych pomiarów w trakcie leczenia, zakładając, że Missing At Random, przy użyciu procedury SAS MI.
ODYSSEY KIDS	wszystkie	Ciągłe drugorzędne punkty końcowe, co do których przewidywano, że będą miały rozkład nienormalny, zostały przeanalizowane w populacji mITT przy użyciu podejścia wielokrotnej imputacji w celu obsługi wartości brakujących, a następnie solidnego modelu regresji. Binarne drugorzędne punkty końcowe skuteczności zostały przeanalizowane przy użyciu podejścia wielokrotnej imputacji w celu obsługi wartości brakujących, jak opisano dla punktów końcowych o rozkładzie nienormalnym, ale bez transformacji logarytmicznej.

24 Aneks 13. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatora w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

24.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu dla komparatora w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną uwzględnionych w niniejszej analizie (por. Tab. 127).

Tab. 127. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu HAUSER-RCT.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
HAUSER-RCT	**Kryteria włączenia:** Mężczyźni lub kobiety w wieku ≥10 do ≤17 lat (przed ukończeniem 18. roku życia), Rozpoznanie heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii, Uczestnicy leczeni stabilną zoptymalizowaną dawką statyny przez ≥4 tygodnie, Uczestnicy leczeni inną terapią obniżającą poziom lipidów stabilną dawką przez ≥4 tygodnie (w przypadku fibratów przez ≥6 tygodni), LDL-C na czczo ≥130 mg/dl (3,4 mmol/l), Poziom trójglicerydów na czczo ≤400 mg/dl (4,5 mmol/l). **Kryteria wykluczenia:** Cukrzyca typu 1 lub 2 lub słabo kontrolowana cukrzyca typu 1 lub 2, Niekontrolowana nadczynność lub niedoczynność tarczycy, Inhibitor białka transportującego cholesterol w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub mipomersen lub lomitapid w ciągu ostatnich 5 miesięcy, Wcześniej otrzymywany ewolokumab lub jakakolwiek inna terapia badawcza w celu zahamowania konwertazy proproteinowej subtilisyny/keksyny typu 9, Afereza lipidowa w ciągu ostatnich 12 tygodni przed badaniem przesiewowym, Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

LDL-C — cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

24.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystykę początkową pacjentów włączonych w badaniu HAUSER-RCT (por. Tab. 128).

Tab. 128. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu HAUSER-RCT.

Parametr*			Ewolokumab N=104	Placebo N=53
Wiek, średnia ± SD, lata			13,7 ± 2,3	13,7 ± 2,5
Wiek <14 lat			48 (46)	25 (47)
Wiek ≥14 lat			56 (54)	28 (53)
Płeć żeńska, n (%)			61 (59)	27 (51)
Rasa biała†, n(%)			89 (86)	44 (83)
Waga, kg		Średnia (IQR)	55,3 (48,0-68,8)	53,3 (42,4-61,0)
		10. percentyl	35,7	35,8
		90. percentyl	79,0	80,6
Wzrost, cm		Średnia (IQR)	161,5 (152,0-168,0)	158,5 (148,0-165,5)
		10. percentyl	143,8	143,0
		90. percentyl	173,0	175,2
BMI - kategoria wiekowa‡, n (%)		Niedowaga	2 (2)	2 (4)
		Norma	62 (60)	36 (68)
		Nadwaga	21 (20)	8 (15)
		Otyłość	19 (18)	7 (13)
Pochodzenie, n (%)		Ameryka Północna	12 (12)	10 (19)
		Europa	68(65)	35 (66)
		Ameryka Łacińska	18 (17)	8 (15)
		Azja i Pacyfik	6 (6)	0
Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego§, n (%)		Nadciśnienie tętnicze	2 (2)	3 (6)
		Cukrzyca typu 2	1 (1)	0
		Przedwczesna choroba wieńcowa w wywiadzie	31 (30)	21 (40)
		Niski poziom cholesterolu HDL	40 (28)	18 (34)
Rozpoznanie HeFH, n (%)			104 (100)	53 (100)
Typ rozpoznania HeFH, n (%)	Genetyczne	Mutacja LDLR	70 (67)	30 (57)
		Mutacja APOB	2 (2)	1 (2)
		Mutacja zysku funkcji PCSK9	0	1 (2)
	Kliniczne	Kryteria *Simon Broome Register Group*	9 (9)	7 (13)
		Kryteria *Dutch Lipid Clinic Network*	22 (21)	10 (19)
		Kryteria programu MEDPED	1 (1)	4 (8)
Stosowanie statyn, n (%)			104 (100)	52 (98)
Rodzaj stosowanych statyn, n (%)		Wysoka intensywność	19 (18)	7 (13)
		Umiarkowana intensywność	63 (61)	35 (66)
		Niska lub nieznana intensywność	22 (21)	10 (19)

Parametr*		Ewolokumab N=104	Placebo N=53
Ezetymib, n (%)		13 (12)	8 (15)
Parametry lipidowe[55], średnia ± SD	LDL-C, mg/dl	185,0 ± 45,0	183,0 ±47,2
	Nie-HDL-C, mg/dl	203,8 ± 47,3	200,02 ± 48,2
	Cholesterol całkowity, mg/dl	250,7 ± 47,0	247,3 ± 49,5
	HDL-C, mg/dl	46,8 ± 12,0	47,2 ± 11,9
	Mediana trójglicerydów (IQR), mg/dl	86,8 (63,8-117,0)	78,0 (62,5-101,0)
	Mediana lipoprotein (a) (IQR), nmol/litr	50,5 (18,0-126,5)	34,0 (21,0-147,0)
	PCSK9, ng/ml	277,2 ± 92,1	294,2 ± 101,3

* Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 2:1 do otrzymywania comiesięcznych podskórnych zastrzyków ewolokumabu (420 mg) lub placebo przez 24 tygodnie. Do analizy wykorzystano dane od wszystkich 157 pacjentów. Aby przeliczyć wartości cholesterolu LDL na milimole na litr, należy pomnożyć przez 0,02586. Aby przeliczyć wartości trójglicerydów na milimole na litr, należy pomnożyć przez 0,01129. Procenty mogą nie sumować się do 100 z powodu zaokrągleń.

† Zgodnie z informacją od pacjenta.

‡ BMI to waga w kilogramach podzielona przez kwadrat wzrostu w metrach. Kategorie BMI dla wieku są oparte na zaleceniach komisji ekspertów (niedowaga, <5 percentyla; prawidłowa, ≥5 percentyla do <85 percentyla; nadwaga, ≥85 percentyla do <95 percentyla; i otyłość, ≥95 percentyla).

§ Przedstawiono diagnozy nadciśnienia i cukrzycy podane przez badaczy i wprowadzone do formularza badań klinicznych; w badaniu nie zastosowano żadnej konkretnej definicji nadciśnienia. Niski poziom cholesterolu HDL zdefiniowano jako mniej niż 40 mg na decylitr (1,0 mmol na litr) u pacjentów w wieku od 10 lat do poniżej 16 lat, mniej niż 40 mg na decylitr u pacjentów płci męskiej w wieku 16 lat i starszych oraz mniej niż 50 mg na decylitr (1,3 mmol na litr) u pacjentek płci żeńskiej w wieku 16 lat i starszych.

[55] W przypadku lipoproteiny(a) u 2 pacjentów z grupy placebo brakowało wartości; w przypadku PCSK9 u 7 pacjentów z grupy ewolokumabu i 1 pacjenta z grupy placebo brakowało wartości.

BMI — wskaźnik masy ciała; HDL — lipoproteina o dużej gęstości; HDL-C — cholesterol lipoprotein o dużej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol)*; HeFH — heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. *heterozygous familial hypercholesterolaemia*); IQR — zakres interkwartylowy (ang. *interquartile range*); LDL-C — cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol)*; n — liczba zdarzeń; N — liczba badanych; nie-HDL-C — cholesterol lipoprotein o niedużej gęstości (ang. *non-high density lipoprotein cholesterol)*; PCSK9 — konwertaza proproteinowa subtilisyny/keksyny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin-kexin type 9)*; SD — odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

24.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 129 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu HAUSER-RCT.

Tab. 129. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu HAUSER-RCT.

Badanie	Dawkowanie	Czas obserwacji
HAUSER-RCT	Ewolukumab w dawce 420 mg	24 tygodnie.
	Placebo dopasowane dawkowo	

24.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia leczenia w badaniu HAUSER-RCT włączonym do analizy przedstawiono poniżej (por. Tab. 130).

Tab. 130. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania HAUSER-RCT.

	Ewolukumab	Placebo
Liczba pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie	104	53
Liczba pacjentów, którzy ukończyli leczenie, n (%)	103 (99)	53 (100)
Przyczyna przerwania, n (%)		
Wycofanie zgody	1 (1)	0

n — liczba zdarzeń.

24.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych w badaniu HAUSER-RCT przedstawiono w Tab. 131.

Tab. 131. Punkty końcowe raportowane w badaniu HAUSER-RCT (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
HAUSER-RCT	**Pierwszorzędowy punkty końcowe:** % zmiana poziomu LDL-C od wartości początkowej do 24. tygodnia. **Drugorzędowe punkty końcowe:** średnia % zmiana poziomu LDL-C od wartości początkowej do 22. i 24. tygodnia, bezwzględna zmiana poziomu LDL-C od wartości początkowej do 24. tygodnia, % zmiana poziomu nie-HDL-C od wartości początkowej do 24. tygodnia, % zmiana poziomu Apo B od wartości początkowej do 24. tygodnia, % zmiana poziomu stosunku cholesterolu całkowitego do HDL-C od wartości początkowej do 24. tygodnia, % zmiana poziomu stosunku Apo B do Apo A1 od wartości początkowej do 24. Tygodnia, bezpieczeństwo.

Apo — apolipoproteina (ang. *apolipoprotein*); LDL-C — cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); nie-HDL-C — cholesterol lipoprotein o niedużej gęstości (ang. *non-high density lipoprotein cholesterol*).

24.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 132 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badania HAUSER-RCT włączonego do niniejszego przeglądu dla komparatora.

Tab. 132. Randomizacja i zaślepienie w badaniu HAUSER-RCT.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
HAUSER-RCT	Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 2:1 do otrzymywania comiesięcznych podskórnych zastrzyków ewolokumabu lub placebo przez 24 tygodnie. Randomizacja była stratyfikowana według poziomu cholesterolu LDL w momencie badania przesiewowego (<160 w porównaniu z ≥160 mg na decylitr [4,1 mmol na litr]) i wieku na początku badania (<14 w porównaniu z ≥14 lat).	Badanie podwójnie zaślepione. Zgodnie z informacją na stronie clinicaltrials.gov badania było ono potrójnie zaślepione (uczestnicy, opiekunowie, badacze).

LDL —lipoproteina o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*).

24.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 133 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badania HAUSER-RCT włączonego do niniejszej analizy.

Tab. 133. Hipoteza zerowa i typ analizy badania HAUSER-RCT.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
HAUSER-RCT	*Superiority*	Próba 150 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do otrzymywania ewolokumabu lub placebo, została obliczona jako wystarczająca do wygenerowania 99% mocy do przetestowania wyższości ewolokumabu (420 mg) nad placebo w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego. Wielkość próby została obliczona przy użyciu dwustronnego testu t ze współczynnikiem błędu typu I wynoszącym 0,05 i następującymi założeniami: o 40% niższy poziom cholesterolu LDL w przypadku ewolokumabu niż w przypadku placebo, typowe odchylenie standardowe wynoszące 20% i 20% pacjentów przerywających przypisany schemat leczenia przed zakończeniem badania. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa obejmowały wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ewolokumabu lub placebo.

LDL —lipoproteina o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*).

24.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 134 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 134. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu HAUSER-RCT.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
HAUSER-RCT	wszystkie	Brak danych utraconych.

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej. 18

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – opracowania wtórne (diagram PRISMA). 24

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego – opracowania wtórne (diagram PRISMA). 40

Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – opracowania wtórne (diagram PRISMA). 54

Rys. 5. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego w populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczna hipercholesterolemią rodzinną – badania pierwotne (diagram PRISMA). 62

Rys. 6. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego – badania pierwotne (diagram PRISMA). 75

Rys. 7. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – badania pierwotne (diagram PRISMA). 81

Rys. 8. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatora w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – badania pierwotne (diagram PRISMA). 91

Rys. 9. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE)[1] w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018). 127

Rys. 10. Analiza w podgrupach dla pierwszorzędowego punktu końcowego MACE w badaniu ODYSSEY OUTCOMES dla porównania alirokumabu z placebo oraz wartości p-value dla interakcji (źródło: Schwartz 2018). 128

Rys. 11. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia związanego z chorobą niedokrwienną serca[2] w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018). 132

Rys. 12. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia poważnego zdarzenia niedokrwiennego serca[3] w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018). 132

Rys. 13. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego[3] w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018). 133

Rys. 14. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem, udaru

niedokrwiennego niezakończonego zgonem w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018). 133

Rys. 15. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z powodu choroby wieńcowej w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018). 134

Rys. 16. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018). 134

Rys. 17. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z jakiejkolwiek przyczyny w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018). 135

Rys. 18. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia zgonu z jakiejkolwiek przyczyny w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w ogólnej populacji włączonej do badania (A) i pacjentów kwalifikujących się do ≥ 3-letniej obserwacji (B): alirokumab vs placebo (źródło: Steg 2019). 135

Rys. 19. Średni poziom LDL-C u pacjentów z grupy alirokumabu oraz placebo w czasie trwania leczenia w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w populacji ITT (linie ciągłe) oraz populacji on-treatment* (linie przerywane) (źródło: Schwartz 2018). 139

Rys. 20. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE)† w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w populacjach pacjentów wyodrębnionych w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C: alirokumab vs placebo (źródło: Schwartz 2018). 140

Rys. 21. Krzywa Kaplana-Meiera skumulowanej częstości wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE)† w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w podgrupach pacjentów w zależności od obciążenia chorobą miażdżycową w jednym łożysku naczyniowym (niebieskie linie), dwóch łożyskach naczyniowych (czerwone linie), trzech łożyskach naczyniowych (zielone linie): alirokumab vs placebo (źródło: Jukema 2019a). 147

Rys. 22. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem praluentem odnotowane w systemie FAERS [FAERS data]. 210

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. 14

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczna hipercholesterolemią rodzinną. 26

Tab. 3. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2. 29

Tab. 4. Wyniki z badań włączonych do opracowania Karatasakis 2017 30

Tab. 5 Porównanie skuteczności leków w obniżaniu poziomu LDL-C (cholesterolu frakcji LDL) 38

Tab. 6 Porównanie wpływu leków na poziom HDL-C (cholesterolu frakcji HDL) 38

Tab. 7 Porównanie częstości działań niepożądanych dla poszczególnych leków 38

Tab. 8. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. 42

Tab. 9. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2. 48

Tab. 10. Przegląd badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczna hipercholesterolemią rodzinną dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 08.10.2024 r. 63

Tab. 11. Przegląd badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczna hipercholesterolemią rodzinną dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 09.10.2024 r. 64

Tab. 12. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy w populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. 68

Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. 73

Tab. 14. Ocena jakości badań jednoramiennych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wg NICE. 73

Tab. 15. Przegląd badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 08.10.2024 r. 76

Tab. 16. Przegląd badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 09.10.2024 r. 76

Tab. 17 Charakterystyka badania ODYSSEY OUTCOMES włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. 78

Tab. 18 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. 79

Tab. 19. Przegląd badań pierwotnych dla populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 08.10.2024 r. 82

Tab. 20. Przegląd badań pierwotnych dla populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 09.10.2024 r. 82

Tab. 21. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy w populacji pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. 84

Tab. 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. 86

Tab. 23. Ocena jakości badania ODYSSEY KIDS wg NICE. 86

Tab. 24. Skrócona charakterystyka badania włączonego do analizy dla komparatora w populacji pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. 93

Tab. 25. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu RCT dla komparatora w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. 94

Tab. 26. Zmiana stężenia LDL-C. 102

Tab. 27. Odsetek pacjentów osiągających cele terapeutyczne w zakresie redukcji stężenia LDL-C. 104

Tab. 28. % zmiana stężenia Apo B od początku badania do 24. tygodnia. 104

Tab. 29. % zmiana stężenia nie-HDL-C od początku badania do 24. tygodnia. 105

Tab. 30. % zmiana stężenia cholesterolu całkowitego od początku badania do 24. tygodnia. 105

Tab. 31. % zmiana stężenia Lp(a) od początku badania do 24. tygodnia. 105

Tab. 32. % zmiana stężenia TG na czczo od początku badania do 24. tygodnia. 106

Tab. 33. % zmiana stężenia HDL-C od początku badania do 24. tygodnia. 106

Tab. 34. % zmiana stężenia Apo A1 od początku badania do 24. tygodnia. 107

Tab. 35. Zdarzenia niepożądane ogółem. 108

Tab. 36. Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania. 110

Tab. 37. Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach RCT. 114

Tab. 38. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa z badania NCT01266876. 118

Tab. 39. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ODYSSEY OLE. 122

Tab. 40. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ODYSSEY APPRISE. 123

Tab. 41. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu NCT01576484 w horyzoncie 156 tygodni. 124

Tab. 42 Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: poważne zdarzenia sercowo naczyniowe (MACE). 126

Tab. 43 Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: główne drugorzędowe punkty końcowe. 130

Tab. 44 Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES: pozostałe drugorzędowe punkty końcowe (źródło: Schwartz 2018)..... 137

Tab. 45Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo: średni poziom LDL-C w mg/dl po 4, 12 i 48 mies. terapii w badaniu ODYSSEY OUTCOMES (źródło: Schwartz 2018). 138

Tab. 46 Skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE). 140

Tab. 47 Porównanie skuteczności alirokumabu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w populacji pacjentów w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C. 142

Tab. 48. Skuteczność alirokumabu w porównaniu z placebo w badaniu ODYSSEY OUTCOMES w zależności od jednoczesnego występowania choroby miażdżycowej w wywiadzie: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) oraz zgon z jakiejkolwiek przyczyny. 146

[redacted] 148

Tab. 50 Charakterystyka badania włączonego do analizy skuteczności praktycznej..... 149

Tab. 51 Procentowa zmiana LDL-C w ciągu 120 (±60) dni od rozpoczęcia leczenia inhibitorem PCSK9 149

Tab. 52 Porównanie bezpieczeństwa alirokumabu z placebo w populacji ogólnej badania ODYSSEY OUTCOMES. 153

Tab. 53. Zmiana stężenia LDL-C – populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (populacja ITT). 155

Tab. 54. % zmiana stężenia LDL-C – populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (populacja ITT). 156

Tab. 55. Drugorzędowe punkty końcowe z badania NCT03510884 (populacja ITT) – połączone szacunki ilorazu szans. 156

Tab. 56. % zmiana stężenia LDL-C – populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – porównanie pośrednie. 157

Tab. 57. % zmiana stężenia Apo B – populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (populacja ITT). 157

Tab. 58. % zmiana stężenia Apo B – populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – porównanie pośrednie. 158

Tab. 59. % zmiana stężenia nie-HDL-C – populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (populacja ITT). 158

Tab. 60.% zmiana stężenia nie HDL-C – populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – porównanie pośrednie. 159

Tab. 61. % zmiana stężenia cholesterolu całkowitego – populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (populacja ITT)..... 159

Tab. 62. % zmiana stężenia cholesterolu całkowitego – populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – porównanie pośrednie..... 160

Tab. 63. Drugorzędowe punkty końcowe z badania NCT03510884 (populacja ITT) – skorygowana średnia różnica..... 160

Tab. 64. Najczęstsze zdarzenia niepożądane– populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną..... 162

Tab. 65 Najczęstsze zdarzenia niepożądane – populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – porównanie pośrednie. 165

Tab. 66. Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania – populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. 166

Tab. 67. Pozostałe zdarzenia niepożądane– populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną..... 168

Tab. 68. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa z badania ODYSSEY KIDS. 170

Tab. 69. Zestawienie wyników dotyczących analizy skuteczności alirokumabu w porównaniu do placebo w populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczna hipercholesterolemią rodzinną 173

Tab. 70. Zestawienie wyników dotyczących analizy skuteczności alirokumabu w porównaniu do placebo w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczna hipercholesterolemią rodzinną (horyzont – 24 tygodnie)..... 177

Tab. 71. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych– data ostatniego przeszukiwania 09.09.2024 r..... 190

Tab. 72. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 09.09.2024 r. 190

Tab. 73. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania: 09.09.2024 r. ... 191

Tab. 74. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – data ostatniego przeszukiwania 13.05.2025 r. 191

Tab. 75. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – data ostatniego przeszukiwania 13.05.2025 r. 192

Tab. 76. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych dla komparatora w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną – data ostatniego przeszukiwania 13.05.2025 r. 192

Tab. 77. Zestawienie badań wtórnych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną włączonych do opracowania. .. 194

Tab. 78. Zestawienie badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną włączonych do opracowania. .. 195

Tab. 79. Zestawienie badań wtórnych dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego włączonych do opracowania. 196

Tab. 80. Zestawienie badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego włączonych do opracowania. 197

Tab. 81. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną włączonych do opracowania. 200

Tab. 82. Zestawienie badań pierwotnych dla komparatora w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną włączonych do opracowania. 201

Tab. 83. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną..... 202

Tab. 84. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. 203

Tab. 85. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego..... 204

Tab. 86. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego..... 205

Tab. 87. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną..... 206

Tab. 88. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. 206

Tab. 89. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT..... 208

Tab. 90. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji, raportowanych przez WHO (stan na 4 maja 2025, [VigiAccess])..... 211

Tab. 91. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną..... 224

Tab. 92. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego..... 226

Tab. 93 c.d. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego..... 227

Tab. 94. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w włączonych badaniach dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. 228
Tab. 95. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania ODYSSEY FH I.. 231
Tab. 96. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania ODYSSEY Long-Term..... 232
Tab. 97. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania ODYSSEY APPRISE. 233
Tab. 98. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania NCT01576484. .234
Tab. 99. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania NCT01266876. .235
Tab. 100. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w włączonych badaniach dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. 236
Tab. 101. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania NCT01266876. 238
Tab. 102. Pacjenci, którzy nie ukończyli badań dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną..... 239
Tab. 103. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (wraz z definicjami o ile były dostępne). 240
Tab. 104. Randomizacja i zaślepienie w włączonych badaniach dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. 242
Tab. 105. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań. 243
Tab. 106. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. 244
Tab. 107. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach. 245
Tab. 108. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu ODYSSEY OUTCOMES. 247
Tab. 109 Wyjściowe parametry lipidowe pacjentów zakwalifikowanych do badania ODYSSEY OUTCOMES. 247
Tab. 110 Leki stosowane przez pacjentów w momencie randomizacji do badania ODYSSEY OUTCOMES. 248
Tab. 111. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu ODYSSEY OUTCOMES.... 249
Tab. 112. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania ODYSSEY OUTCOMES. 249
Tab. 113. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne)..... 251
Tab. 114. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań. 252
Tab. 115. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań. 252
Tab. 116. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach. 252

Tab. 117. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach. 253
Tab. 118. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu NCT03510884. . 255
Tab. 119. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu ODYSSEY KIDS. 257
Tab. 120. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniach w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. 260
Tab. 121. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania NCT03510884. 261
Tab. 122. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania ODYSSEY KIDS. 261
Tab. 123. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne). 262
Tab. 124. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań. 263
Tab. 125. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań. 263
Tab. 126. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach. 264
Tab. 127. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu HAUSER-RCT. 265
Tab. 128. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu HAUSER-RCT. .. 266
Tab. 129. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu HAUSER-RCT. 267
Tab. 130. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania HAUSER-RCT. 268
Tab. 131. Punkty końcowe raportowane w badaniu HAUSER-RCT (wraz z definicjami o ile były dostępne). 268
Tab. 132. Randomizacja i zaślepienie w badaniu HAUSER-RCT. 269
Tab. 133. Hipoteza zerowa i typ analizy badania HAUSER-RCT. 269
Tab. 134. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu HAUSER-RCT. 269

Bibliografia

AKL Alirokumab 2017	HTA Consulting. Alirokumab (Praluent) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza kliniczna. 2017. https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5187-148-2017-zlc?highlight=WyJwcmFsdWVudCJd, ostatni dostęp: 15.10.2024 r.
AKL Praluent 2020	HealthQuest. Alirokuman (Praluent) w leczeniu pacejntów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Analiza kliniczna. 2020. https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6661-69-2020-zlc?highlight=WyJwcmFsdWVudCJd, ostatni dostęp 10.10.2024
Altman 1998	Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. British Medical Journal. 1998;317(7168):1309-1312.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. 2016.
APD Praluent	[redacted] Praluent® (alirokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Analiza problemu decyzyjnego. 2024.
Bucher 1997	Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J. Clin. Epidemiol. 1997;50:683-91
ChPL Praluent	https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/praluent-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp 09.05.2025 r.
Cochrane Collaboration	Higgins JPT, Green S (editor). Cochrane Handbook for Systemativ Reviews of Interventions. Version 6.5 [updated 2024]. The Cochrane Collaboration. http://handbook.cochrane.org/, ostatni dostęp: 15.10.2024 r.
Dyrbus 2019	Dyrbus K, Gasior M, Desperak P, Nowak J, Osadnik T, Banach M. Characteristics of lipid profile and effectiveness of management of dyslipidaemia in patients with acute coronary syndromes – Data from the TERCET registry with 19,287 patients. Pharmacological Research. 2019;139:460-466.
EPAR Praluent	https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/praluent-epar-medicine-overview_pl.pdf, ostatni dostęp: 09.05.2025 r.
EudraVigilance	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. http://www.adrreports.eu/pl/index.html, ostatni dostęp: 09.05.2025 r.
FAERS data	https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard, ostatni dostęp: 09.05.2025 r.
Landmesser 2017	Landmesser U., et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. European Heart Journal, 2017, 38, 2245-2255
Mach 2019	Mach F et al. ESC/EAS Guidelines for themanagemen of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2019;00:1-78.

Shea 2017	Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, KRYStjansson 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.
Song 2003	Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ 2003; 325: 472-475
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty bezpieczeństwa, https://www.gov.pl/web/urpl, ostatni dostęp: 09.05.2025 r.
VigiAccess	World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess. https://www.vigiaccess.org/, ostatni dostęp: 09.05.2025 r.