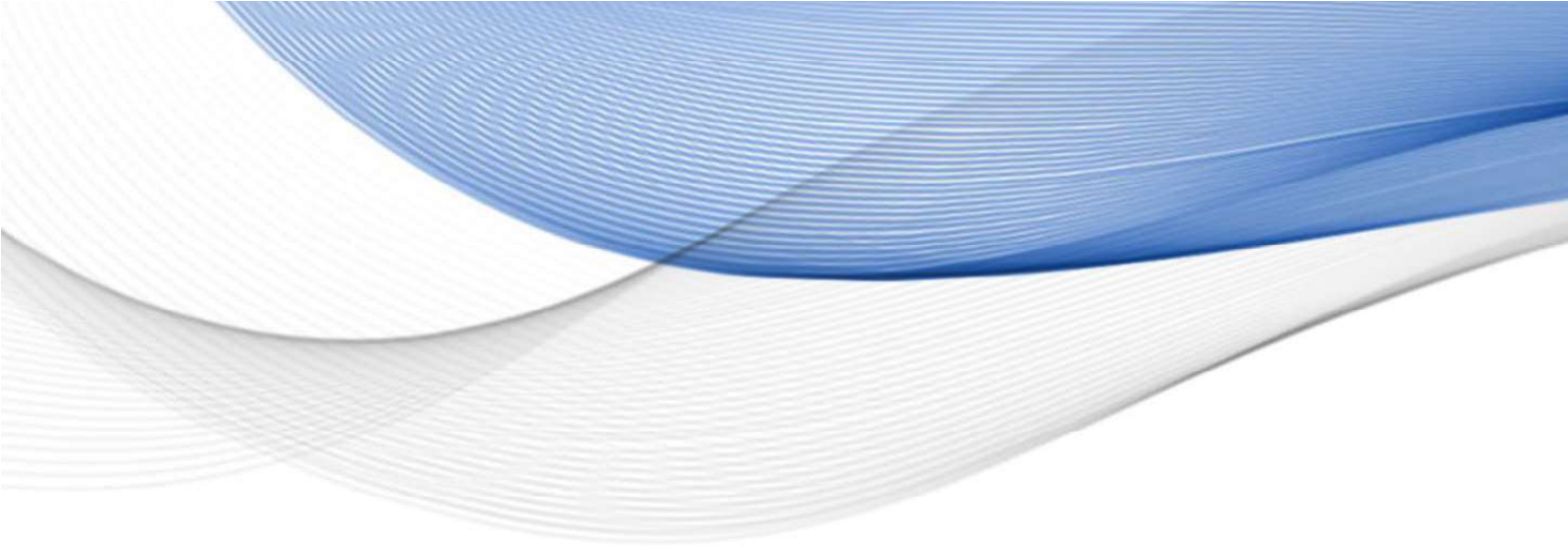




Inklisiran (Leqvio[®]) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, grudzień 2024

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

Konflikt interesów

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	8
1 Cel pracy	14
2 Metodyka.....	16
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	16
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	17
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	20
2.4 Ocena jakości informacji.....	21
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)	21
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	21
3 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych	23
3.1 Opracowania pierwotne	23
3.1.1 Interwencja	23
3.1.2 Badania efektywności praktycznej.....	25
3.1.3 Opracowania wtórne	27
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	29
3.3 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu stron agencji HTA	29
3.4 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	29
3.5 Ocena jakości informacji.....	37
3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	41
3.7 Zgodność populacji z uwzględnionych badań w porównaniu z populacją wnioskowaną ...	42
3.7.1 Pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)	42
3.7.2 Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy	42
3.7.3 Pacjenci z ekstremalnym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy	47
3.7.4 Nietolerancja statyn	49
4 Analiza wyników badań pierwotnych.....	50
4.1 Pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH).....	50
4.1.1 Skuteczność leczenia	50
4.1.2 Bezpieczeństwo.....	51
4.2 Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy	53
4.2.1 ACS	53
4.2.2 CAD.....	58
4.2.3 PAD	60
4.2.4 CeVD	64
4.2.5 DM++	67

4.2.6	ASCVD + DM	67
4.2.7	ASCVD + CKD	70
4.3	Pacjenci z ekstremalnym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy	72
4.3.1	Skuteczność leczenia	74
4.4	Populacja z nietolerancją statyn	74
4.4.1	Inklisiran vs standardowe postępowanie	75
5	Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	77
5.1	European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports.....	77
5.2	VigiAccess	78
5.3	FAERS	79
6	Analiza wyników efektywności praktycznej	81
7	Dyskusja i ograniczenia	93
7.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	93
7.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	110
7.2.1	Ograniczenia analizy	110
7.2.2	Ograniczenia dostępnych danych	112
7.3	Wyniki innych analiz	112
8	Wnioski	114
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	115	
Identyfikacja opracowań pierwotnych	115	
Interwencja	115	
Identyfikacja badań efektywności praktycznej	116	
Identyfikacja opracowań wtórnych	117	
Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....	118	
Badania pierwotne	118	
Interwencja	118	
Badania efektywności praktycznej	119	
Opracowania wtórne.....	119	
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania	120	
Badania pierwotne	120	
Interwencja	120	
Badania efektywności praktycznej	121	
Opracowania wtórne.....	124	
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych.....	125	
clinicaltrials.gov.....	125	
clinicaltrialsregister.eu	125	
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych	126	

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych	132
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania	138
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania	140
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań	145
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego	149
Aneks 11. Formularze ekstrakcji danych	151
Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	152
Spis rysunków	155
Spis tabel	156
Bibliografia	160

Wykaz skrótów i akronimów

ABI	wskaźnik kostka-ramię (ang. <i>ankle-brachial index</i>)
ACS	Ostry zespół wieńcowy (ang. <i>acute coronary syndrome</i>)
ACSVD	Choroba układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycy (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ALP	fosfataza alkaliczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ApoB	Apolipoproteina B
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ATO	atorwastatyna
b.d.	Brak danych
CAD	choroba wieńcowa (ang. <i>Coronary Artery Disease</i>)
CeVD	Choroba naczyń mózgowych (ang. <i>cerebrovascular disease</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CK	kinaza kreatyniny
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i>)
DLCN	Dutch Lipid Clinic Network
DM	cukrzyca (ang. <i>diabetes mellitus</i>)
EAS FHCS	EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration
eGFR	oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESC/EAS	European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society
FH	rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
HbA1c	hemoglobina glikowana
HeFH	Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
hsCRP	białko C-reaktywne o wysokiej czułości (ang. <i>the high-sensitivity c-reactive protein</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IS	udar niedokrwieny (ang. <i>ischemic stroke</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
LDL	lipoproteina niskiej gęstości, lipoproteina o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i>)
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>)
LLT	terapia obniżająca poziom lipidów (ang. <i>lipid-lowering therapy</i>)
Lp(a)	Lipoproteina(a)

MACE	duże zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. <i>major cardiovascular events</i>)
MALE	duże niekorzystne skutki dla kończyn (ang. <i>major adverse limb outcomes</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
mg	miligram
MI	zawał serca (ang. <i>myocardial infarction</i>)
MvCAD	wielonaczyniowa chorobawieńcowa (ang. <i>multi vessel disease</i>)
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
nie-HDL-C	Cholesterol nie-HDL (ang. <i>non-HDL Cholesterol</i>)
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	istotność statystyczna
PAD	Choroba naczyń obwodowych (ang. <i>Peripheral artery disease</i>)
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i>)
PCSK9	konwertaza proproteinowa subtilizyny/keksyny typu 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin kexin type 9</i>)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
PVD	choroba wielonaczyniowa (ang. <i>polyvascular disease</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
ROS	rosuwastatyna
SCORE	systematyczna ocena ryzyka wieńcowego
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SoC	Terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
T2D	cukrzyca typu 2 (ang. <i>type 2 diabetes</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
TESAE	poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent serious adverse events</i>)
TG	Trójglicerydy (ang. <i>Triglycerides</i>)
TIA	przemijający udar niedokrwienny (ang. <i>transient ischemic stroke</i>)
TIA	przemijający atak niedokrwienny (ang. <i>transient ischemic attack</i>)
UACR	stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. <i>urine albumin-creatinine ratio</i>)
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
USG	badanie ultrasonograficzne (ang. <i>ultrasound sonography</i>)

VE_2	incydent naczyniowy w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do programu lekowego (ang. <i>vascular event</i>)
WMD	średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej analizy, jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania inklisiranu (Leqvio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;
- bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego;
- ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego;

spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego w porównaniu do standardowego postępowania terapeutycznego.

Metody

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych oraz skali NICE dla badań nierandomizowanych. O ile było to możliwe dane metaanalizowano.

Wyniki

Ze względu na specyficzne kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, w toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań RCT, w których oceniano inklisiran w populacjach odpowiadających wnioskowanym. Zidentyfikowano jednak analizy post-hoc do głównych badań inklisiranu, przeprowadzone w odpowiednich subpopulacjach. W niniejszej analizie wybrano analizy post-hoc, które spełniają możliwie jak największą liczbę kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Podsumowując, w toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa inklisiranu, 11 prac (zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 4 RCT dotyczące zastosowania inklisiranu w analizowanej populacji – szczegółowe dane w tabeli poniżej.

Tab. 1. Podsumowanie zidentyfikowanych dowodów z zakresu opracowań pierwotnych.

Populacja	Badanie
Pacjenci z HeFH	
HeFH	ORION 9
Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy	
ACS	ORION 10/11 MI (2 prace)
CAD	Nie zidentyfikowano badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w przypadku inklisiranu
PAD	Nie zidentyfikowano badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w przypadku inklisiranu
CeVD	ORION 9/10/11 CeVD (2 prace)
DM(++)	Nie zidentyfikowano badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w przypadku inklisiranu

Populacja	Badanie
ASCVD + CKD	ORION 1/7 CKD
	ORION 9/10/11 CKD
ASCVD + DM	ORION 10/11 DM
	ORION 1 DM
	ORION 9/10/11 DM
Pacjenci z ekstremalnym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy	
ACS+VE_2	Nie zidentyfikowano badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w przypadku inkisiranu
ACS+DM(+)	
ACS+PAD/PVD/MvCAD	
ACS+HeFH	
Pacjenci z bardzo dużym lub ekstremalnym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy nie tolerują statyn	
Badania dla inkisiranu vs standardowe leczenie	ORION 10/11 INTOLERANCE

HeFH - heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); ACS - ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); CAD - choroba wieńcowa (ang. *Coronary Artery Disease*); PAD - Choroba naczyń obwodowych (ang. *Peripheral artery disease*); CeVD - choroba naczyń mózgowych (ang. *cerebrovascular disease*); DM - cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*); ASCVD - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); VE_2 - incydent naczyniowy w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do programu lekowego (ang. *vascular event*); PVD — choroba wielonaczyniowa (ang. *polyvascular disease*); MvCAD - wielonaczyniowa chorobawieńcowa (ang. *multi vessel disease*).

W przypadku porównania ze standardową terapią możliwe było wykonanie bezpośredniego porównania.

W przypadku kilku subpopulacji (pacjenci z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego + CAD/+PAD oraz pacjenci z ekstremalnym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego) nie zidentyfikowano żadnych badań/analiz post-hoc w których oceniano inkisiran. W przypadku powyżej wymienionych subpopulacji zidentyfikowano natomiast analizy post-hoc, w których oceniano inne inhibitory PCSK-9 niż inkisiran. Leki działające na białko PCSK9 mimo odmiennego mechanizmu (inkisiran vs alirokumab i ewolukumab) powodują podobne efekty metaboliczne (LDL) i kliniczne, zachodzi zatem efekt klasy. W związku z powyższym wyniki raportowane dla innych inhibitorów PCSK-9 można odnieść również do inkisiranu. Tylko w przypadku jednej populacji (DM++), nie zidentyfikowano żadnych dowodów ani dla inkisiranu, ani dla innych inhibitorów PCSK-9.

Wyniki

Pacjenci z HeFH

W zakresie analizy skuteczności, dla wszystkich ocenianych punktów końcowych odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść inkisiranu (porównanie inkisiran vs leczenie standardowe).

Tab. 2. Podsumowanie wyników w populacji pacjentów z HeFH, inkisiran vs leczenie standardowe.

Punkt końcowy	Wynik
Zmienne binarne, wyniki przedstawione jako OR (95% CI)	
Redukcja LDL $\geq 50\%$	72,99 (17,72; 300,67)
Poziom LDL < 70 mg/dl	54,69 (17,02; 175,73)

Punkt końcowy	Wynik
Poziom LDL <50 mg/dl*	27,93 (6,69; 116,51)
Zmienne ciągłe, wyniki przedstawione jako MD (95% CI)	
Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	-47,90 (-53,52; -42,28)
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	-68,90 (-77,14; -60,66)
Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej	-36,90 (-42,52; -31,28)
Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	-43,60 (-49,22; -37,98)

LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); nie-HDL-C - Cholesterol nie-HDL (ang. *non-HDL Cholesterol*); ApoB - Apolipoproteina B.

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

Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy

W zakresie analizy skuteczności, dla większości ocenianych punktów końcowych odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść inkisiranu (porównanie inkisiran vs leczenie standardowe).

Tab. 3. Podsumowanie wyników w populacji pacjentów z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego, inkisiran vs leczenie standardowe.

Subpopulacja	Punkt końcowy	Wynik
Zmienne binarne, wyniki przedstawione jako OR (95% CI)		
ACS	Osiągnięcie <1,4 mmol/L	150,77 (28,98; 784,41)
	≥50% redukcja od wartości wyjściowej	179,81 (58,82; 549,67)
	Osiągnięcie <1,4 mmol/L i ≥50% redukcja od wartości wyjściowej	182,95 (7,95; 4210,65)
CeVD	≥50% redukcja od wartości wyjściowej	42,85 (12,76; 143,94)
ASCVD + DM	Osiągnięcie <1,4 mmol/L	38,94 (26,52; 57,18)
	≥50% redukcja od wartości wyjściowej	55,82 (34,98; 89,08)
Zmienne ciągłe, wyniki przedstawione jako MD (95% CI)		
ACS	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	-50,56 (-53,93; -47,19)
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]	-1,30 (-1,36; -1,23)
	Procentowa zmiana wartości nie-HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	-46,30 (-48,93; -43,67)
	Bezwzględna zmiana wartości nie-HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]	-1,50 (-1,57; -1,43)
	Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej [%]	-42,62 (-44,82; -40,43)
	Bezwzględna zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL]	-38,67 (-40,69; -36,65)
	Procentowa zmiana wartości trójglicerydów w stosunku do wartości wyjściowej [%]	-9,43 (-14,04; -4,81)
	Bezwzględna zmiana wartości trójglicerydów w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]	-0,16 (-0,33; 0,02)

Subpopulacja	Punkt końcowy	Wynik
	Procentowa zmiana wartości Lp(a) w stosunku do wartości wyjściowej [%]	-20,33 (-23,18; -17,48)
	Bezwzględna zmiana wartości Lp(a) w stosunku do wartości wyjściowej [nmol/L]	-10,53 (-14,31; -6,76)
CAD*	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	-60,80 (-59,90; -61,80)
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]	-57,70 (-56,80; -58,60)
PAD*	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	-59,00 (-57,00; -61,00)
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]	-57,00 (-55,00; -60,00)
	Zmiana MWT względem wartości wyjściowej	109,20 (98,21; 120,19)
	Zmiana PFWT względem wartości wyjściowej	58,80 (49,08; 68,52)
CeVD	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	-55,20 (-69,13; -41,27)
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]	-56,30 (-70,27; -42,33)
	Procentowa zmiana wartości nie-HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	-48,70 (-58,82; -38,58)
	Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej [%]	-44,10 (-53,12; -35,08)
	Procentowa zmiana wartości trójglicerydów w stosunku do wartości wyjściowej [%]	-2,00 (-14,06; 10,06)
	Bezwzględna zmiana wartości Lp(a) w stosunku do wartości wyjściowej [nmol/L]	-17,60 (-32,27; -2,93)
ASCVD + DM	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	-52,10 (-52,56; -51,64)
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]	-1,40 (-2,70; -0,10)
	Procentowa zmiana wartości nie-HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	-48,52 (-51,50; -45,54)
	Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej [%]	-44,12 (-46,67; -41,57)
	Procentowa zmiana wartości trójglicerydów w stosunku do wartości wyjściowej [%]	-4,29 (-19,78; 11,19)
	Bezwzględna zmiana wartości Lp(a) w stosunku do wartości wyjściowej [nmol/L]	-23,76 (-27,00; -20,53)
ASCVD + CKD	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	-57,70 (-71,68; -43,71)
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL]	-60,80 (-67,30; -54,30)*
Nietolerancja statyn	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	-45,80 (-52,38; -39,22)
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL]	-68,00 (-76,99; -59,01)

Subpopulacja	Punkt końcowy	Wynik
Punkty końcowe dotyczące czasu do wystąpienia danego zdarzenia, HR (95% CI)		
CAD*	MACE	0,84 (0,77; 0,91)
	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar	0,78 (0,69; 0,87)
	Główne wydarzenia wieńcowe**	0,82 (0,75; 0,90)
	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	1,14 (0,89; 1,46)
	Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca	1,08 (0,82; 1,43)
	Zawał serca	0,70 (0,61; 0,81)
	Udar	0,74 (0,58; 0,95)
	Rewaskularyzacja wieńcowa	0,76 (0,69; 0,85)
PAD*	MACE	0,67 (0,47; 0,96)
	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar	0,57 (0,38; 0,88)
	Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca	0,78 (0,39; 1,57)
	Zawał serca	0,66 (0,38; 1,14)
	Udar	0,30 (0,11; 0,82)
	Udar niedokrwieny	0,25 (0,08; 0,77)
	Rewaskularyzacja wieńcowa	0,70 (0,44; 1,13)
	Wszystkie zgony	0,86 (0,51; 1,45)
	MALE	0,43 (0,19; 0,99)
	Ostre niedokrwienie kończyny lub duża amputacja	0,33 (0,10; 1,01)
	Ostre niedokrwienie kończyny	0,48 (0,15; 1,61)
	Duża amputacja	0,26 (0,03; 2,32)
	Pilna rewaskularyzacja	0,72 (0,25; 2,08)
	Jakakolwiek rewaskularyzacja obwodowa	1,17 (0,87; 1,57)
	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub MALE	0,52 (0,35; 0,76)

ACS - ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); CAD - choroba wieńcowa (ang. *Coronary Artery Disease*); PAD - Choroba naczyń obwodowych (ang. *Peripheral artery disease*); CeVD - choroba naczyń mózgowych (ang. *cerebrovascular disease*); DM - cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*); ASCVD - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); nie-HDL-C - Cholesterol nie-HDL (ang. *non-HDL Cholesterol*); ApoB - Apolipoproteina B; TG -Trójglicerydy (ang. *Triglycerides*); Lp(a) - Lipoproteina(a); MACE - duże zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. *major cardiovascular events*); MALE - duże niekorzystne skutki dla kończyn (ang. *major adverse limb outcomes*).

* Subpopulacje oceniane na podstawie wyników dla innych inhibitorów PCSK-9 niż inkisiran.

W zakresie analizy bezpieczeństwa, pod względem przeważającej większości zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, co może wskazywać na korzystny profil bezpieczeństwa inkisiranu, porównywalny do bezpieczeństwa standardowego postępowania.

Pacjenci z ekstremalnym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy

W przypadku populacji pacjentów z ekstremalnym ryzykiem uwzględniono wyniki raportowane dla innych inhibitorów PCSK9 niż inkisiran.

W zakresie analizy skuteczności, dla jednego ocenianego punktu końcowego odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść inhibitora PCSK9 (porównanie inhibitor PCSK9 vs leczenie standardowe).

Tab. 4. Podsumowanie wyników w populacji pacjentów bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego nietolerującej statyn, inhibitor PCSK9 vs leczenie standardowe.

Punkt końcowy	Wynik
Punkty końcowe dotyczące czasu do wystąpienia danego zdarzenia, HR (95% CI)	
MACE	0,86 (0,69, 1,06)
Wszystkie zgony	0,71 (0,51, 0,97)

MACE - duże zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. *major cardiovascular events*).

Wnioski

Podsumowując, inklisiran stanowi skuteczną i bezpieczną opcję leczenia pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej: zarówno z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, jak i z bardzo wysokim/ekstremalnym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej. W ramach niniejszej analizy, wykazano wyższość inklisiranu nad standardowo stosowaną terapią, składającą się ze statyny w maksymalnej tolerowanej dawce z ezetymibem lub bez.

Analiza zdarzeń niepożądanych wykazała, że inklisiran jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem, o profilu bezpieczeństwa zbliżonym do innych substancji stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały reakcje w miejscu iniekcji, jednak w przeważającej większości miały one charakter łagodny, przemijający i nie wiązały się z koniecznością przerwania leczenia.

1 Cel pracy

Celem niniejszej analizy, jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania inklisiranu (Leqvio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;
- bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego;
- ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego;

spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego w porównaniu do standardowego postępowania terapeutycznego.

Zamieszczony w Tab. 5 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Leqvio].

Tab. 5. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z: • heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną; • bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego; • ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego; spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego
Interwencja (I)	Inklisiran w skojarzeniu ze statynami, ezetymibem, statynami w skojarzeniu w ezetymibem
Komparator (C)	Populacja tolerująca statyny: • statyny w najwyższych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem. Populacja nietolerująca statyn: • standardowe postępowanie obejmujące stosowanie m.in. ezetymibu.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • redukcja stężenia LDL-C; • redukcja innych parametrów lipidowych (nie-HDL-C, ApoB, TG, Lp(a)); • istotne klinicznie punkty końcowe (wystąpienie zgonu z przyczyn sercowonaczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej). Bezpieczeństwo: • jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, w tym poważne zdarzenia niepożądane.

Kryterium	Charakterystyka
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); nie-HDL-C - Cholesterol nie-HDL (ang. *non-HDL Cholesterol*); ApoB - Apolipoproteina B; TG -Trójglicerydy (ang. *Triglycerides*); Lp(a) - Lipoproteina(a).

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

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

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

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

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W zaprojektowanych strategiach w przypadku bazy PubMed i EMBASE zastosowano filtry ograniczające, tj. filtry dotyczące badań RCT w przypadku badań pierwotnych oraz filtry dotyczące przeglądów systematycznych i metaanaliz w przypadku badań wtórnych. W przypadku Cochrane Library nie ma potrzeby stosowania filtrów ze względu na wbudowany w tę bazę sposób prezentacji wyników wyszukiwania. Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych. W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 25-26.11.2024.

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

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 6, Tab. 7, Tab. 8, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	• Dorośli pacjenci z HeFH i LDL-C >100 mg/dl*. • Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i poziomem LDL-C >70* w prewencji wtórnej: ○ pacjenci z ACS; ○ pacjenci z CAD; ○ pacjenci z PAD/CeVD; ○ pacjenci z DM (++); ○ pacjenci z ASCVD + CKD; ○ pacjenci z ASCVD + DM. • Dorośli pacjenci z ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym i poziomem LDL-C >55* w prewencji wtórnej: ○ pacjenci z ACS + VE_2; ○ pacjenci z ACS + PAD/PVD; ○ pacjenci z ACS + MvCAD; ○ pacjenci z ACS + HeFH; ○ pacjenci z ACS + DM (+).	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku, tj. brak wyników dla subpopulacji wyszczególnionych zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego. Badania na zdrowych ochotnikach.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Inklisiran (Leqvio®) 284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy. Inklisiran stosowany w skojarzeniu ze statynami, ezetymibem, statynami w skojarzeniu w ezetymibem.	Inklisiran podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	Populacja tolerująca statyny: - statyny w najwyższych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem. Populacja nietolerująca statyn: - standardowe postępowanie obejmujące stosowanie m.in. ezetymibu.	Stosowanie innych niż wymienione w kryteriach włączenia schematów leczenia.
Punkty końcowe	Skuteczność: - redukcja stężenia LDL-C; - redukcja innych parametrów lipidowych (nie-HDL-C, ApoB, TG, Lp(a)); - istotne klinicznie punkty końcowe (wystąpienie zgonu z przyczyn sercowonaczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej). Bezpieczeństwo: - jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, w tym poważne zdarzenia niepożądane.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Analizy <i>post hoc</i> badań RCT, w ramach których analizowano wnioskowane subpopulacje pacjentów.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Analizy <i>post hoc</i> badań RCT, w których nie analizowano wnioskowanych subpopulacji. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Abstrakty konferencyjne badań. włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne).

HeFH - heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); ACS - ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); CAD - choroba wieńcowa (ang. *Coronary Artery Disease*); PAD - Choroba naczyń obwodowych (ang. *Peripheral artery disease*); CeVD - choroba naczyń mózgowych (ang. *cerebrovascular disease*); DM - cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*); ASCVD - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); VE_2 - incydent naczyniowy w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do programu lekowego (ang. *vascular event*); PVD – choroba wielonaczyniowa (ang. *polyvascular disease*); MvCAD - wielonaczyniowa chorobawieńcowa (ang. *multi vessel disease*); nie-HDL-C - Cholesterol nie-HDL (ang. *non-HDL Cholesterol*); ApoB - Apolipoproteina B; TG -Trójglicerydy (ang. *Triglycerides*); Lp(a) - Lipoproteina(a); RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne.

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

Tab. 7. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne.

Tab. 8. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i>, <i>real world evidence</i>): • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 11). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

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

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

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

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

2.4 Ocena jakości informacji

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

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

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD – ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

W przypadku punktów końcowych dotyczących czasu do wystąpienia danego zdarzenia, wyniki przedstawiono w formie hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) i wartości p, przy czym wartości HR nie wyliczano samodzielnie i oparto się na danych prezentowanych przez autorów publikacji.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 365.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI),

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

wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 365.

3 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1 Opracowania pierwotne

3.1.1 Interwencja

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

W toku przeszukiwań baz danych 379 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 23 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 11 prac (zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 4 RCT dotyczące zastosowania inklisiranu w analizowanej populacji.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa inklisiranu włączono:

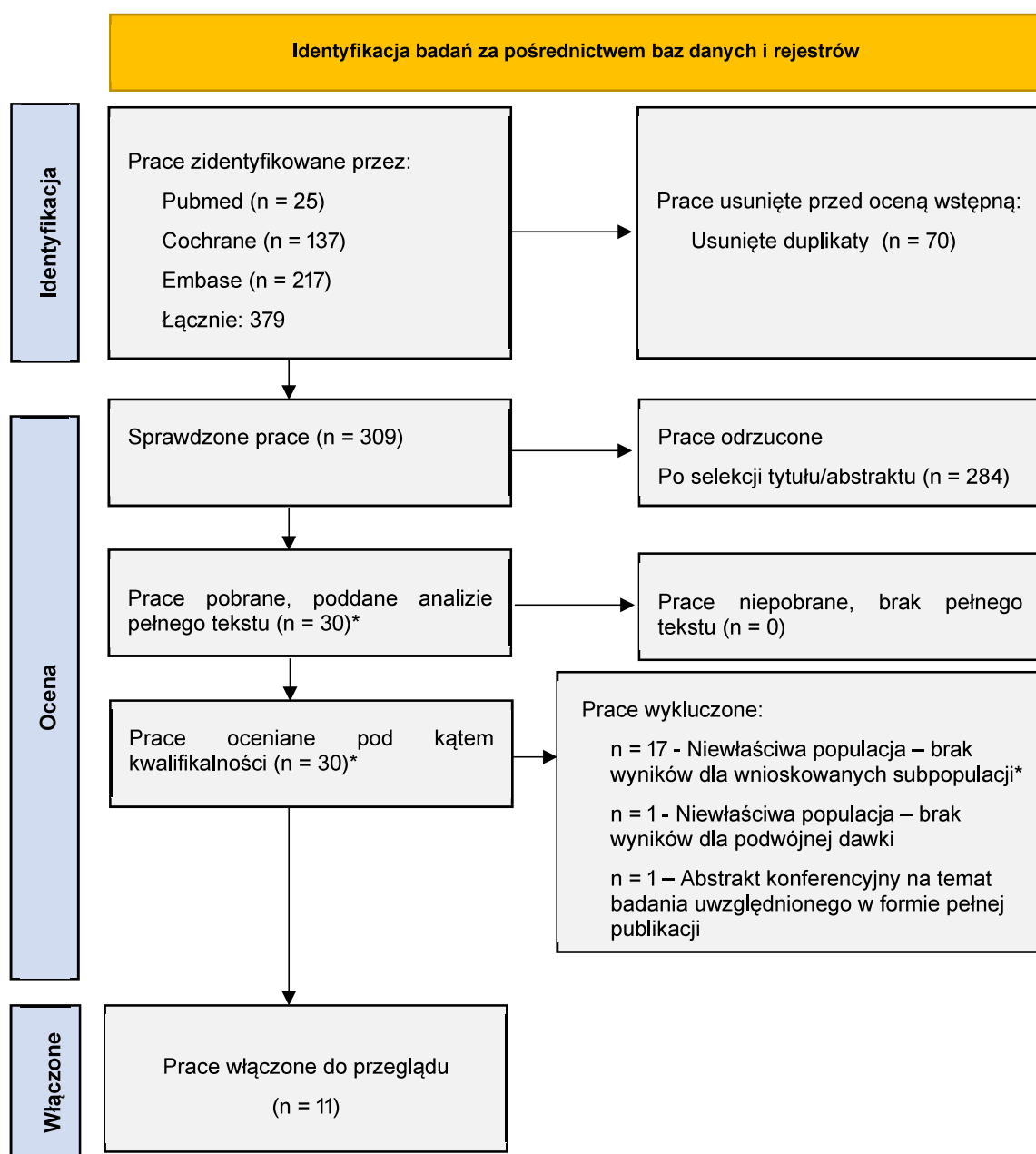
- HeFH
 - ORION 9;
- Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy:
 - ACS:
 - ORION 10/11 MI (2 prace);
 - CAD:
 - Nie zidentyfikowano badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w przypadku inklisiranu;
 - PAD:
 - Nie zidentyfikowano badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa;
 - CeVD:
 - ORION 9/10/11 CeVD (2 prace);
 - DM(++):
 - Nie zidentyfikowano badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa;
 - ASCVD + CKD:

- ORION 1/7 CKD;
 - ORION 9/10/11 CKD;
- ASCVD + DM:
 - ORION 10/11 DM;
 - ORION 1 DM;
 - ORION 9/10/11 DM;
- Pacjenci z ekstremalnym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy:
 - ACS+VE_2:
 - Nie zidentyfikowano badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa;
 - ACS+DM(+):
 - Nie zidentyfikowano badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa;
 - ACS+PAD/PVD/MvCAD:
 - Nie zidentyfikowano badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa;
 - ACS+HeFH:
 - Nie zidentyfikowano badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa;
- Pacjenci z bardzo dużym lub ekstremalnym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy nie tolerują statyn:
 - ORION 10/11 INTOLERANCE.

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

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

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) dla inkłisiranu – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



*5 dodatkowych publikacji otrzymanych od agencji zostało poddanych analizie po pełnym tekście. Żadna z nich nie została włączona do niniejszej analizy.

3.1.2 Badania efektywności praktycznej

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

W toku przeszukiwań baz danych 231 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 25 prac zostało poddanych

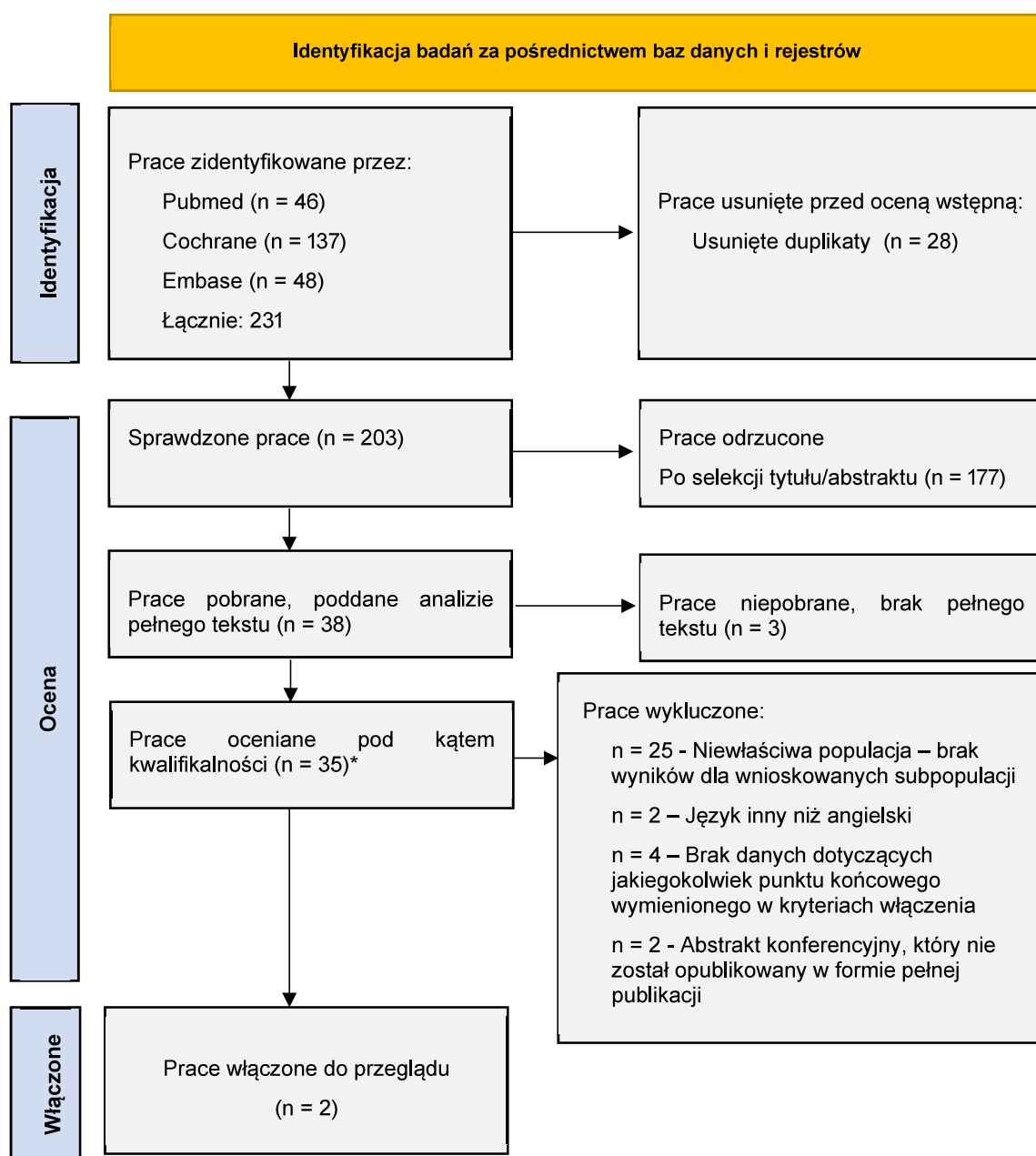
szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Zidentyfikowano 2 opracowania spełniające założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań efektywności praktycznej przedstawiono na Rys. 2.

Ze względu na brak zidentyfikowania opracowań dla inkisiranu, przedstawiono badania efektywności praktycznej dla inhibitorów PCSK9 w badanych subpopulacjach. Zidentyfikowano 23 opracowania spełniające założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



* 10 dodatkowych publikacji efektywności praktycznej otrzymanych od agencji zostało poddanych analizie po pełnym tekście, z czego tylko 2 spełniły kryteria włączenia do analizy.

3.1.3 Opracowania wtórne

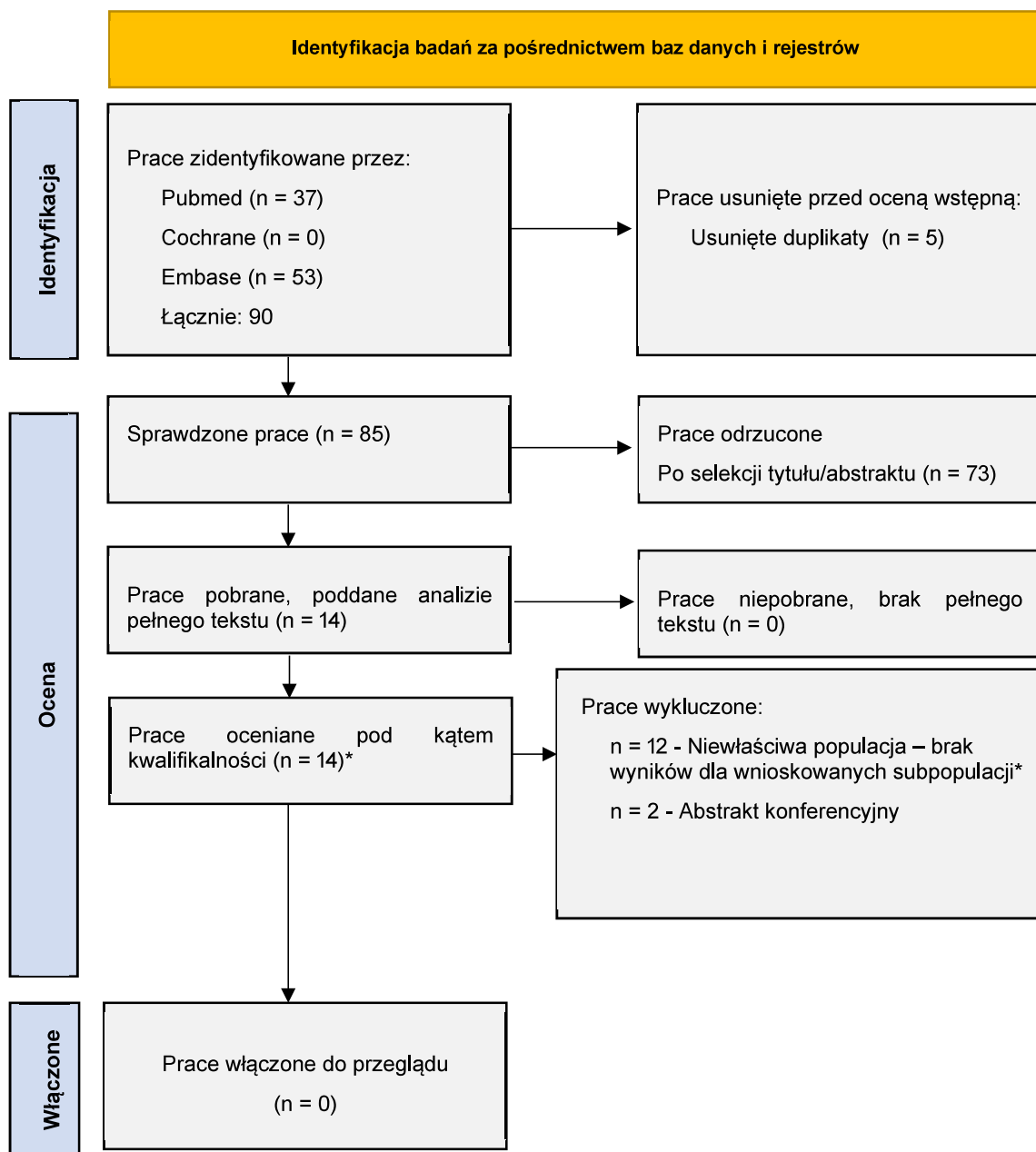
W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2).

W toku przeszukiwań baz danych 90 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 12 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Żadna z analizowanych prac nie spełniła kryteriów włączenia do niniejszej analizy, tj. w żadnym, opracowaniu wtórnym nie przedstawiono wyników dla wnioskowanych subpopulacji.

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

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



*2 dodatkowe przeglądy otrzymane od agencji zostały poddane analizie po pełnym tekście. Nie zostały one włączone do niniejszej analizy.

3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy.

3.3 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu stron agencji HTA

Poszukiwano raportów HTA spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 7. W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

W celu identyfikacji raportów HTA, dodatkowo przeszukano strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia, tj.:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*);
- HAS (*Haute Autorité de Santé*);
- IQWiG/G-BA (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/ Gemeinsamer Bundesausschuss*).

W przypadku przeszukiwania stron agencji jako słowa kluczowe zastosowano: Leqvio® i inkisiran. Poszukiwano jedynie raportów opublikowanych w języku angielskim lub polskim przy uwzględnieniu kryteriów włączenia opisanych w rozdziale 2.2. Data przeszukania stron agencji: 06.12.2024.

Na stronach agencji HTA nie zidentyfikowano raportów, w których oceniano subpopulacje zdefiniowane tak samo jak w ramach wnioskowanego programu lekowego.

3.4 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Podsumowując, w toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa inkisiranu, 11 prac (zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 4 RCT dotyczące zastosowania inkisiranu w analizowanej populacji. Badania szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 9 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 9. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
HeFH			
ORION-9 NCT03397121 Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez Medicines Company	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie 3 fazy Interwencja Inklisiran Komparator Placebo Czas obserwacji 540 dni Hipoteza Superiority	Kryteria włączenia • Wiek ≥ 18 lat. • Wywiad w kierunku HeFH z rozpoznaniem HeFH na podstawie testów genetycznych. i/lub udokumentowana historia nieleczzonego poziomu LDL-C >190 mg/dl i wywiad rodzinny w kierunku FH, podwyższony poziom cholesterolu lub wczesna choroba serca, która może wskazywać na FH. • Stosowanie diety niskotłuszczowej. • Poziom LDL-C ≥ 100 mg/dl (2,6 mmol/l). • Poziom triglicerydów na czczo ≤ 400 mg/dl (4,5 mmol/l). • Współczynnik filtracji kłębuszkowej >30 ml/min/1,73 m² na podstawie oszacowania stopnia filtracji kłębuszkowej (eGFR) przy użyciu metodologii Cockcroft Gault. • Pacjenci otrzymujący statyny powinni otrzymywać maksymalną tolerowaną dawkę. • Pacjenci nieprzyjmujący statyn muszą mieć udokumentowaną nietolerancję na wszystkie dawki co najmniej dwóch różnych statyn. • Pacjenci otrzymujący terapie obniżające stężenie lipidów (takie jak statyna i/lub ezetymib) powinni przyjmować stabilne dawki przez ≥ 30 dni przed badaniem przesiewowym. Kryteria wykluczenia • Każda niekontrolowana lub poważna choroba lub jakikolwiek stan medyczny lub chirurgiczny, który może przeszkadzać w uczestnictwie lub interpretacji wyników badania klinicznego i/lub narażać pacjenta na znaczne ryzyko (zgodnie z oceną badacza). • Niewydolność serca klasy III lub IV według New York Heart Association (NYHA) lub frakcja wyrzutowa lewej komory serca $<25\%$.	Pierwszorzędowy • Zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej poziomu cholesterolu LDL w dniu 510. • Skorygowana w czasie procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w poziomie cholesterolu LDL między dniem 90 i 540. Pozostałe • Średnia bezwzględna zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej w dniu 510. • Skorygowana w czasie bezwzględna redukcja od wartości początkowej między dniem 90 i 540. • Zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i C-HDL. • Bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- Arytmia serca w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, która nie jest kontrolowana przez leki lub przez ablację. - Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją. - Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze: skurczowe ciśnienie krwi >180 mmHg lub rozkurczowe >110 mmHg przed randomizacją pomimo leczenia przeciw nadciśnieniowego. - Czynna choroba wątroby. - Ciężka współistniejąca choroba poza sercowo-naczyniową, która niesie ryzyko skrócenia oczekiwanej długości życia do okresu krótszego niż 2 lata. Liczba pacjentów N=482 (ITT) Interwencja: n=242 Komparator: n=240	
ACS			
ORION-10/11 MI Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland	Analiza post-hoc badań ORION-10 i ORION-11. Interwencja Inkisiran Komparator Placebo Czas obserwacji 18 miesięcy Hipoteza Superiority	Kryteria włączenia - Dorośli pacjenci z ASCVD z badań ORION-10 i ORION-11, u których poziom LDL-C wynosił $\geq 1,8$ mmol/l (≥ 70 mg/dl) podczas badań przesiewowych pomimo maksymalnie tolerowanych statyn, z lub bez dodatkowego doustnego LLT. - Pacjenci z ASCVD, którzy przebyli wcześniej zawał serca, stratyfikowanych według czasu od ostatniego zawału serca przed randomizacją oraz pacjentów z ASCVD, ale bez wcześniejszego zawału. Informacje zarejestrowane w formularzach opisu przypadku dotyczące historii MI były ograniczone do tego, czy zdarzenie miało miejsce <1 rok lub ≥ 1 rok przed badaniem przesiewowym. Zawał serca, który wystąpił >3 miesięcy do <1 roku przed randomizacją, został sklasyfikowany jako niedawny, a zawał serca, który wystąpił ≥ 1 roku przed randomizacją, został uznany za odległy. Kryteria wykluczenia	Pierwszorzędowy ^a - procentowa zmiana stężenia LDL-C od wartości wyjściowej do 510. dnia, - skorygowana w czasie procentowa zmiana stężenia LDL-C od wartości wyjściowej po 90. dniu do 540. dnia. Pozostałe ^a - bezwzględna zmiana stężenia LDL-C od wartości wyjściowej do dnia 510, - skorygowana w czasie bezwzględna zmiana stężenia LDL-C od wartości wyjściowej po 90. dniu i do 540. dnia, - procentowa zmiana od wartości wyjściowej do dnia 510 w PCSK9, cholesterolu całkowitym, cholesterolu lipoprotein o innej niż

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- Pacjenci z badań ORION-10 i ORION-11 z nieznaną datą wcześniejszego MI lub brakującymi danymi. - Zawał serca w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją. Liczba pacjentów N=1643 Interwencja: n=809 Komparator: n=834	- wysoka gęstości (non-HDL-C) i apolipoproteinie B (apoB). - zmiana poziomu trójglicerydów i lipoproteiny (a) odpowiednio od wartości wyjściowej do 510. dnia i do 540. dnia, - procentowa zmiana poziomu LDL-C, cholesterolu całkowitego, cholesterolu nie-HDL-C, - odsetek pacjentów osiągających wcześniej zdefiniowane wartości progowe LDL-C (<1,0 mmol/l, <1,4 mmol/l, <1,8 mmol/l i <2,6 mmol/l) w dniu 90[^], - odsetek pacjentów osiągających wcześniej określone wartości progowe LDL-C i $\geq 50\%$ redukcję LDL-C w oparciu o średnie wartości LDL-C od 90. dnia do dnia 540. dnia (obliczone dla każdego pacjenta jako średnia pomiarów LDL-C w dniu 90 do dnia 540 i procentowa zmiana LDL-C od wartości wyjściowej odpowiednio po dniu 90 do 540. dnia)[^], - bezpieczeństwo.
CeVD			
ORION-9/10/11 CeVD Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Novartis Healthcare Pvt. Ltd., Hyderabad, Indie; Novartis Ireland Ltd., Dublin, Irlandia; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland.	Analiza post-hoc badań ORION-9, ORION-10 i ORION-11. Interwencja Inklusiran Komparator Placebo Czas obserwacji 540 dni Hipoteza Superiority	Kryteria włączenia Pacjenci z ustaloną CeVD w wywiadzie (zdefiniowaną jako udar niedokrwienny, zwięźenie tętnicy szyjnej w angiografii lub USG >70% lub wcześniejsza przeszłona lub chirurgiczna rewaskularyzacja tętnicy szyjnej) z badań ORION-9, ORION-10 i ORION-11. Kryteria wykluczenia Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu wymienionego w kryteriach włączenia. Liczba pacjentów N=202	Pierwszorządowy - Procentowa zmiana stężenia LDL-C od wartości wyjściowej do 510. dnia, - procentowa zmiana stężenia LDL-C od wartości wyjściowej po 90. dniu do 540. dnia. Pozostałe - bezwzględna zmiana stężenia LDL-C od wartości wyjściowej do 510. dnia, - bezwzględna zmiana LDL-C od wartości wyjściowej po 90. dniu i

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Intervencja: n=110 Komparator: n=92	- do 540. dnia, - procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej cholesterolu całkowitego, cholesterolu lipoprotein o innej niż wysoka gęstości (non-HDL-C) i apolipoproteiny B do 510. dnia oraz w Lp(a) od wartości wyjściowej do 540. dnia, - bezpieczeństwo.
ASCVD+DM			
ORION-1 DM Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez The Medicines Company	Analiza post-hoc badań ORION-1. Intervencja Inklisiran Komparator Placebo Czas obserwacji 210 dni Hipoteza Superiority	Kryteria włączenia - Uczestnicy badania ORION-1. - Osoby z cukrzycą. Kryteria wykluczenia Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu wymienionego w kryteriach włączenia. Liczba pacjentów ^c N=16 Intervencja: n=7 Komparator: n=9	Pierwszorządowy ^d - procentowa zmiana poziomu cholesterolu LDL w stosunku do wartości wyjściowej w 180. dniu. Pozostałe ^d - procentowa zmiana poziomów PCSK9 w surowicy, pomiarów lipidów i poziomów białka C-reaktywnego o wysokiej czułości w 180. dniu oraz zmiany w tych pomiarach, a także w poziomach cholesterolu LDL w innych punktach czasowych.
ORION-10/11 DM Źródło finansowania Brak	Analiza post-hoc badań ORION-10 i ORION-11. Intervencja Inklisiran Komparator Placebo Czas obserwacji 540 dni Hipoteza Superiority	Kryteria włączenia Pacjenci z ASCVD / równoważnym ryzykiem ASCVD (w tym z cukrzycą). Kryteria wykluczenia Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu wymienionego w kryteriach włączenia. Liczba pacjentów N=1247 Intervencja: n=643 Komparator: n=604	Pierwszorządowy ^d - skorygowana względem placebo procentowa zmiana poziomu cholesterolu LDL od wartości wyjściowej do 510. dnia, - skorygowana względem czasu procentowa zmiana poziomu cholesterolu LDL od wartości wyjściowej po 90. dniu do 540. dnia.^e Pozostałe ^d - bezwzględna zmiana poziomu cholesterolu LDL od wartości wyjściowej do 510. dnia,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ORION-9/10/11 DM Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland.	Analiza post-hoc badań ORION-9, ORION-10 i ORION-11. Interwencja Inklisiran Komparator Placebo Czas obserwacji 540 dni Hipoteza Superiority		• skorygowana w czasie bezwzględna zmiana poziomu cholesterolu LDL od wartości wyjściowej po 90. dniu do 540. dnia, • procentowa zmiana poziomu cholesterolu LDL od wartości wyjściowej do 510. dnia. • zgon sercowy oraz wszelkie oznaki lub objawy zatrzymania krążenia, zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem lub udaru mózgu^f
		Kryteria włączenia • Uczestnicy badań ORION-9, ORION-10 i ORION-11 odpowiednio z HeFH, ASCVD i ASCVD lub równoważnym ryzykiem ASCVD. • Osoby z podwyższonym poziomem cholesterolu LDL pomimo przyjmowania maksymalnie tolerowanych statyn. • Osoby z poziomem hemoglobiny glikowanej [HbA1c] <5,7% [<39 mmol/mol] i stężeniem glukozy na czczo <100 mg/dl [$<5,6$ mmol/l] na początku badania. Brak historii medycznej w kierunku cukrzycy oraz brak stosowania leków przeciwhipertensyjnych na początku badania. • Osoby z HbA1c $\geq 5,7\%$ [≥ 39 mmol/mol] lub stężeniem glukozy na czczo ≥ 100 mg/dl [$\geq 5,6$ mmol/l] na początku badania i albo HbA1c $< 6,5\%$ [< 48 mmol/mol] lub stężeniem glukozy na czczo < 126 mg/dl [$< 7,0$ mmol/l] na początku badania. Brak historii medycznej DM i brak stosowania leków przeciwhipertensyjnych na początku badania). • Osoby z cukrzycą w wywiadzie lub HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol) i glukozą na czczo ≥ 126 mg/dl ($> 7,0$ mmol/l) na początku badania. • Osoby z BMI < 25 kg/m², ≥ 25 do < 30 kg/m², ≥ 30 do < 35 kg/m², ≥ 35 kg/m². Kryteria wykluczenia	Pierwszorzędowy • procentowa zmiana stężenia cholesterolu LDL od wartości wyjściowej do 510. dnia oraz skorygowana w czasie procentowa zmiana stężenia cholesterolu LDL od wartości wyjściowej po 90. dniu i do 540. dnia. Pozostałe • zmiana stężenia cholesterolu LDL od wartości wyjściowej do 510. dnia, • skorygowana w czasie bezwzględna zmiana stężenia cholesterolu LDL od wartości wyjściowej po 90. dniu i do 540. dnia, • procentowe zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, cholesterolu nie-HDL i apolipoproteiny B (ApoB) od wartości wyjściowej do dnia 510, wartości wyjściowej do dnia 510, procentowa zmiana poziomów trójglicerydów i lipoproteiny(a) w stosunku do wartości wyjściowych w dniach 510 i 540, • bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu wymienionego w kryteriach włączenia. Liczba pacjentów N=1371 Interwencja: n=711 Komparator: n=660	
ASCVD + CKD			
ORION-1 CKD Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez Oddział Kardiologii, Klinika Mayo.	Analiza post-hoc badań ORION-1. Interwencja Inklisiran Komparator Placebo Czas obserwacji 180 dni Hipoteza Superiority	Kryteria włączenia • Uczestnicy z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek z badania fazy 1 ORION-7 i badania fazy 2 ORION-1, którzy otrzymywali 300 mg inklisiranu sodu lub placebo. Kryteria wykluczenia • Osoby z ostrą chorobą nerek i/lub przeszczepem nerki w wywiadzie, z nietrzymaniem moczu bez cewnikowania, wymagające hemodializy, z anyloidem nerkowym lub z poziomem LDL-C poniżej 60 mg/dL. • Osoby z klinicznym zapaleniem nerek. Liczba pacjentów ^b N=33	Pierwszorzędowy ^d • Procentowa zmiana poziomów LDL-C w 180 dniu. Pozostałe ^d • Zmiana poziomów LDL-C w osoczu w innych punktach czasowych i poziomy PCSK9 w czasie, • bezpieczeństwo i tolerancja.
ORION-9/10/11 CKD Źródło finansowania Brak	Analiza post-hoc badań ORION-9, ORION-10 i ORION-11. Interwencja Inklisiran Komparator Placebo Czas obserwacji 540 dni Hipoteza Superiority	Kryteria włączenia • Uczestnicy z ciężką postacią przewlekłej choroby nerek (CKD). Kryteria wykluczenia • Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu wymienionego w kryteriach włączenia. Liczba pacjentów N=405 Interwencja: n=200 Komparator: n=205	Pierwszorzędowy • Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]. Pozostałe • Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL], • bezpieczeństwo.
Nietolerancja statyn			
ORION-10/11 INTOLERANCE Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez The Medicines Company.	Analiza post-hoc badań ORION-10 i ORION-11. Interwencja Inklisiran Komparator Placebo	Kryteria włączenia • Osoby, które na początku badania nie przyjmowały statyn. Kryteria wykluczenia	Pierwszorzędowy • Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]. Pozostałe

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Czas obserwacji 540 dni Hipoteza Superiority	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu wymienionego w kryteriach włączenia. Liczba pacjentów N=252 Interwencja: n=124 Komparator: n=128	- Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL]. - Bezpieczeństwo.

HeFH — heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; ASCVD - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. atherosclerotic cardiovascular disease); b.d. - brak danych; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MI - zawał mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction); CeVD - choroba naczyniowo-mózgowa (ang. cerebrovascular disease); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease); DM - cukrzyca (ang. diabetes mellitus); PCSK9 - proproteinowa konwertaza subtilisin/kexin typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*); HDL-C - cholesterol lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); non-HDL-C - cholesterol nie-HDL-C; apoB - apolipoproteina B (ang. apolipoprotein B); Lp(a) - lipoproteina a (ang. lipoprotein(a)); GGN - górna granica normy; RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne; BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); HbA1C - hemoglobina glikowana (ang. *glycated haemoglobin*); FH - hipercholesterolemia rodzinna; CVD - choroby sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular disease*); TG - trójglicerydy (ang. *triglycerides*); USG - badanie ultrasonograficzne (ang. *ultrasound sonography*); eGFR - szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); LDL - lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*); HDL-C - cholesterol lipoproteinowy o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); CK - kinaza kreatynowa.

^a Punkty końcowe wstępnie określone w protokole.

^b Nie przedstawiono wyjściowej charakterystyki demograficznej placebo. Pojedyncze i podwójne dawki inkisiranu lub placebo są łączone; nie było różnic między tymi 2 grupami lub między grupami inkisiranu i placebo. Jeden pacjent w badaniu ORION-1 miał szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej mniejszy niż 30 ml/min na 1,73 m² i nie został uwzględniony w analizach dotyczących łagodnych zaburzeń czynności nerek, umiarkowanych zaburzeń czynności nerek lub prawidłowej czynności nerek. U tego pacjenta nie wystąpiły zdarzenia niepożądane.

[^] Eksploracyjne punkt końcowy analizy post-hoc.

^c Pacjenci przyjmujący dwie dawki leku.

^d Punkty końcowe określone w badaniu macierzystym.

^e Punkt końcowy jest średnią procentową zmianą poziomu cholesterolu LDL w stosunku do wartości wyjściowej w okresie po 90. dniu i do 540. dnia i uwzględnia pomiary szczytowe i minimalne w tym przedziale czasowym (próbki zarejestrowane w dniach 150, 270, 330, 450, 510 i 540).

^f Wstępnie określony eksploracyjny punkt końcowy.

3.5 Ocena jakości informacji

RoB 2 – badania RCT

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

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

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

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

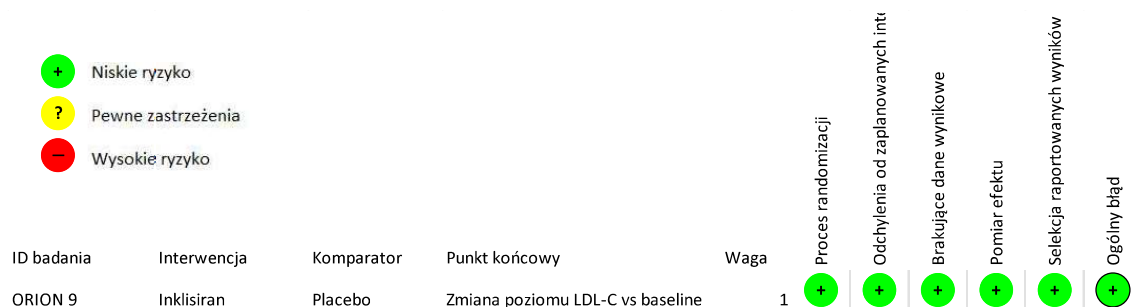
W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach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

- zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej

Skale RoB 2 wykorzystani do badań RCT, tj. badania ORION-9. Pozostałe badania uwzględnione w ramach niniejszej analizy, stanowią analizy post-hoc do badań RCT, często opublikowane w formie abstraktów i ich jakość oceniono przy wykorzystaniu skali NOS.

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

Rys. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB 2) w badaniach RCT.



- Inklisiran vs standardowa terapia:
 - punkt końcowy dotyczący zmiany poziomu LDL-C w przypadku badania ORION-9 oceniono jako niosący niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Analizy post-hoc skala NOS

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w przypadku analiz post-hoc włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono wg skali *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) dla badań bez randomizacji. Wybór skali został podyktowany przez fakt, że publikacje, są analizami post-hoc badań, w których oceniane punkty końcowe raportowano dla ramion nie poddanych uprzedniej randomizacji pod względem analizowanej subpopulacji.

Skala NOS jest narzędziem rekomendowanym do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecanym przez wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych z 2016 roku.

W ramach skali NOS opracowano osobną wersję dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania oraz 1 pytanie o czynniki zakłócające. Wersja dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania o ocenę efektów terapeutycznych. Wysoka jakość badania oznaczana jest gwiazdką dla każdego z pytań z części dotyczącej doboru pacjentów oraz oceny efektów zdrowotnych. Pytanie o czynniki zakłócające można punktować maksymalnie przyznając 2 gwiazdki.

Analizy post-hoc oceniono jako charakteryzujące się wysoką wiarygodnością według kryteriów dla badań nierandomizowanych. Większość uwzględnionych analiz post-hoc charakteryzuje ocena wynosząca 9 punktów, tj. maksymalna ocena w skali NOS. Wyjątek stanowi analiza post-hoc uwzględniono w przypadku populacji nietolerującej statyn, ORION 10/11 INTOLERANCE, w przypadku której uzyskano 7 punktów. Obniżenie punktacji w przypadku analizy 10/11 INTOLERANCE wynika z braku raportowanej charakterystyki wejściowej pacjentów uwzględnionych w obu porównywanych grupach, co uniemożliwiło odpowiedzenie na pytanie dotyczące czynników zakłócających.

Tab. 10. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla analiz post-hoc.

Kategoria pytania	Pytanie	ACS	ACSVD + CKD			ACSVD + DM		CeVD	Nietolerancja statyn
		ORION 10/11 MI	ORION 1/7 CKD	ORION 9/10/11 CKD	ORION 10/11 DM	ORION 9/10/11 DM	ORION 1 DM	ORION 9/10/11 CeVD	ORION 10/11 INTOLERANCE
Dobór pacjentów	Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*	*	*	*	*	*	*
	Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*	*	*	*	*	*	*
	W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	*	*	*	*	*	*	*	*
	Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	*	*	*	*	*	*	*	*
Czynniki zakłócające	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	**	**	**	**	**	**	**	-

Kategoria pytania	Pytanie	ACS		ACSVD + CKD			ACSVD + DM		CeVD	Nietolerancja statyn
		ORION 10/11 MI		ORION 1/7 CKD	ORION 9/10/11 CKD	ORION 10/11 DM	ORION 9/10/11 DM	ORION 1 DM		
Ocena efektów zdrowotnych	Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	*		*	*	*	*	*	*	*
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	*		*	*	*	*	*	*	*
	Czy badany stan kliniczny oceniono u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	*		*	*	*	*	*	*	*
Suma		9		9	9	9	9	9	9	7

ACS - ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); CeVD - choroba naczyń mózgowych (ang. *cerebrovascular disease*); DM - cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*); ASCVD - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*).

Legenda: Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części „Dobór pacjentów” oraz „Ocena efektów zdrowotnych”. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części „Czynniki zakłócające”.

Wysoka jakość badania jest oznaczana gwiazdką dla każdego z pytań, za wyjątkiem pytań o czynniki zakłócające, za które można maksymalnie przyznać 2 gwiazdki. Brak gwiazdki oznacza niską jakość badania.

3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia hipercholesterolemii (zgodnie z wytycznymi klinicznymi [APD Leqvio®]). Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach, na których oparto analizę, jest zmiana poziomu cholesterolu LDL. Drugorzędowe punkty końcowe stanowią odsetki pacjentów osiągających określone poziomy lub cele LDL, a także zmiany poziomu takich parametrów jak: poziom nie HDL-C, ApoB, TG czy Lp(a). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danego postępowania terapeutycznego. Należy przy tym mieć na uwadze, iż charakter przedmiotowej jednostki chorobowej - hipercholesterolemii, a więc stanu, w którym poziom cholesterolu LDL-C jest zbyt wysoki determinuje, iż główne analizowane punkty końcowe mają charakter surogatów. Należy podkreślić, że udowodniono, iż obniżenie poziomu LDL-C poprawia dobrostan pacjentów i zapobiega zdarzeniom sercowo-naczyniowym, co oznacza, że punkty końcowe uwzględnione w ramach niniejszej analizy w bezpośredni sposób związane są z twardymi punktami końcowymi [Pedro-Botet 2019, Storey 2018]. Ponadto w opracowaniu wtórnym Cordero 2020 wykazano, że, stosowanie inkalisiranu wiązało się z niższymi odsetkami zdarzeń sercowo-naczyniowych niż standardowa terapia, co może świadczyć o tym, iż stosowanie inkalisiranu, poprzez udowodnione obniżanie poziomu LDL-C, wpływa na obniżenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono specyficzne subpopulacje pacjentów. Ze względu na specyficzne kryteria włączenia w toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań RCT, w których oceniano inkalisiran w populacjach odpowiadających/zbliżonych wnioskowanym. Zidentyfikowano jedynie analizy post-hoc, do głównych badań inkalisiranu, przeprowadzone w odpowiednich subpopulacjach. Analizy post-hoc wybierano pod kątem spełnienia jak największej liczby kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego. W przypadku kilku subpopulacji (pacjenci z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego + CAD/+PAD oraz pacjenci z ekstremalnym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego) nie zidentyfikowano żadnych badań/analiz post-hoc w których oceniano inkalisiran. W przypadku powyżej wymienionych subpopulacji zidentyfikowano natomiast analizy post-hoc, w których oceniano inne inhibitory PCSK-9 niż inkalisiran. Leki działające na białko PCSK9 mimo odmiennego mechanizmu (inkalisiran vs alirokumab i ewolukumab) powodują podobne efekty metaboliczne (LDL) i kliniczne, zachodzi zatem efekt klasy. W związku z powyższym wyniki raportowane dla innych inhibitorów PCSK-9 można odnieść również do inkalisiranu. Tylko w przypadku jednej populacji (pacjenci z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego + DM++), nie zidentyfikowano żadnych dowodów ani dla inkalisiranu, ani dla innych inhibitorów PCSK-9. Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego programu lekowego, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną. Szczegółową analizę w zakresie zgodności z wnioskowaną populacją omówiono w rozdziale poniżej.

3.7 Zgodność populacji z uwzględnionych badań w porównaniu z populacją wnioskowaną

W poniższych podrozdziałach w formie tabelarycznej przedstawiono zestawienie charakterystyk poszczególnych uwzględnionych badań i odniesiono je do kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Zestawienie przedstawiono w rozbiu na analizowane subpopulacje.

3.7.1 Pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

W poniższej tabeli zestawiono kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego z charakterystyką pacjentów z uwzględnionego badania w populacji z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Tab. 11. Zgodność populacji z uwzględnionego badania w porównaniu z populacją wnioskowaną - HeFH.

Badanie	Leczenie przed włączeniem do badania			Charakterystyka	
	Wcześniejsze stosowanie statyn	Wcześniejsze stosowanie ezetymibu	Czas leczenia przed włączeniem do badania	Wyjściowy poziom LDL-C	Skala DLCN
Wnioskowany program lekowy	Intensywne leczenie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach	w skojarzeniu z ezetymibem	Łączny czas leczenia co najmniej 2 miesiące, w tym leczenie skojarzone przez minimum 1 miesiąc	>100 mg/dl (2,5 mmol/l)	≥ 6
ORION-9	Maksymalna tolerowana dawka statyn z ezetymibem lub bez	50-56%	Stabilne dawki przez ≥30 dni przed włączeniem do badania bez planów zmiany dawki lub leczenia w trakcie badania	≥100 mg/dl (2,5 mmol/l)	B.d.

LDL-C - cholesterol lipoprotein o niskiej frakcji (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); b.d. - brak danych, HeFH - heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); DLCN - Dutch Lipid Clinic Network.

3.7.2 Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy

W poniższej tabeli zestawiono kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego z charakterystyką pacjentów z uwzględnionych badań w populacji pacjentów z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy.

Tab. 12. Zgodność populacji z uwzględnionych badań w porównaniu z populacją wnioskowaną - bardzo duże ryzyko ASCVD.

Badanie	Leczenie przed włączeniem do badania			Charakterystyka	
	Wcześniejsze stosowanie statyn	Wcześniejsze stosowanie ezetymibu	Czas leczenia przed włączeniem do badania	Wyjściowy poziom LDL-C	Kryterium
ACS					
Wnioskowany program lekowy	Intensywne leczenie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach	w skojarzeniu z ezetymibem	Łączny czas leczenia co najmniej 2 miesiące, w tym leczenie skojarzone przez minimum 1 miesiąc	>70mg/dl (1,8 mmol/l)	Stan po ostrym zespole wieńcowym
ORION 10/11 MI	Pacjenci stosujący statyny powinni przyjmować maksymalne tolerowane dawki statyn z lub bez ezetymibu	Ok. 10%	Stabilne dawki przez ≥30 dni przed włączeniem do badania bez planów zmiany dawki lub leczenia w trakcie badania	≥70 mg/dL (1,8 mmol/l)	Stan po zawale mięśnia sercowego występujący >3 miesiące przed randomizacją
CAD					
Wnioskowany program lekowy	Intensywne leczenie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach	w skojarzeniu z ezetymibem	Łączny czas leczenia co najmniej 2 miesiące, w tym leczenie skojarzone przez minimum 1 miesiąc	>70mg/dl (1,8 mmol/l)	Choroba miażdżycowa tętnic wieńcowych rozumiana jako: przebyta angioplastyka wieńcowa, przewlekły zespół wieńcowy z udokumentowaną w badaniach obrazowych obecnością blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych
FOURIER CAD	Zoptymalizowany schemat leczenia obniżającego poziom lipidów, definiowany jako statyna w wysokiej dawce, min. ATO 20 mg lub ekwiwalent, z ezetymibem lub bez	B.d.	≥ 2 tygodnie stabilnego obniżania poziomu lipidów	≥70 mg/dL (1,8 mmol/l)	Pacjenci po wcześniejszej przezskórnej interwencji wieńcowej
PAD					
Wnioskowany program lekowy	Intensywne leczenie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach	w skojarzeniu z ezetymibem	Łączny czas leczenia co najmniej 2 miesiące, w tym leczenie skojarzone przez minimum 1 miesiąc	>70mg/dl (1,8 mmol/l)	Choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) < 0,85 lub przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych, lub amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej

Badanie	Leczenie przed włączeniem do badania			Charakterystyka	
	Wcześniejsze stosowanie statyn	Wcześniejsze stosowanie ezetymibu	Czas leczenia przed włączeniem do badania	Wyjściowy poziom LDL-C	Kryterium
FOURIER PAD	Zoptymalizowany schemat leczenia obniżającego poziom lipidów, definiowany jako statyna w wysokiej dawce, min. ATO 20 mg lub ekwiwalent, z ezetymibem lub bez	Ok. 6%	≥ 2 tygodnie stabilnego obniżania poziomu lipidów	≥70 mg/dL (1,8 mmol/L)	Pacjenci kwalifikowali się do kwalifikacji z objawową PAD, jeśli mieli przemijające chromanie kończyn dolnych i wskaźnik kostka-ramię <0,85, historię zabiegu rewaskularyzacji tętnic obwodowych lub historię amputacji przypisywaną chorobie miażdżycowej
EvoI-PAD	Stabilne, maksymalnie tolerowane dawki leków obniżających poziom lipidów	0%	Co najmniej 4 tygodnie	≥55 mg/dL (1,4 mmol/L)	Rozpoznanie ASCVD z chorobą tętnic obwodowych, klasa Rutherforda I-VI w momencie rozpoznania, potwierdzone wskaźnikiem ABI ≤ 0,9 w spoczynku lub ABI ≤ 0,8 po wysiłku, angiografii, badaniu USG duplex lub historią rewaskularyzacji chirurgicznej kończyn dolnych lub wewnątrznaczyniowej. Co najmniej 1 miesiąc od ostatniej interwencji, w tym zabiegu chirurgicznego lub zabiegów wewnątrznaczyniowych
CeVD					
Wnioskowany program lekowy	Intensywne leczenie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach	w skojarzeniu z ezetymibem	Łączny czas leczenia co najmniej 2 miesiące, w tym leczenie skojarzone przez minimum 1 miesiąc	>70mg/dl (1,8 mmol/L)	Choroba tętnic mózgowych, tj.: przebyty udar mózgu niedokrwienny oraz stan funkcjonalny pacjenta 0-3 w zmodyfikowanej skali Rankina lub przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowych lub objawowa miażdżycza tętnic śródczaszkowych lub ich > 70% zwężenie
ORION 9/10/11 CeVD	Pacjenci stosujący statyny powinni przyjmować maksymalne tolerowane dawki statyn z lub bez ezetymibu	Ok. 5,5%	Stabilne dawki przez ≥30 dni przed włączeniem do badania bez planów zmiany dawki lub leczenia w trakcie badania	≥70 mg/dL (1,8 mmol/L); ≥100 mg/dl dla HeFH	Przebyty udar niedokrwienny, zwężenie tętnicy szyjnej w angiografii lub badaniu USG >70% lub wcześniejsza przezskórna lub chirurgiczna rewaskularyzacja tętnicy szyjnej

Badanie	Leczenie przed włączeniem do badania			Charakterystyka	
	Wcześniejsze stosowanie statyn	Wcześniejsze stosowanie ezetymibu	Czas leczenia przed włączeniem do badania	Wyjściowy poziom LDL-C	Kryterium
ASCVD + DM					
Wnioskowany program lekowy	Intensywne leczenie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach	w skojarzeniu z ezetymibem	Łączny czas leczenia co najmniej 2 miesiące, w tym leczenie skojarzone przez minimum 1 miesiąc	>70mg/dl (1,8 mmol/l)	Cukrzyca typu 2 oraz współistniejąca rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa pochodzenia miażdżycowego (przebyty zawał serca, przebyta rewaskularyzacja wieńcowa, udokumentowana w badaniach obrazowych obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, przebyty udar mózgu lub TIA na podłożu miażdżycy, objawowa choroba naczyń obwodowych definiowana jako: przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu miażdżycy, lub obecność blaszek miażdżycowych udokumentowana w badaniach obrazowych, lub chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) < 0,85))
ORION 1 DM	Pacjenci stosujący statyny powinni przyjmować maksymalne tolerowane dawki statyn z lub bez ezetymibu	B.d.	Stabilne dawki przez ≥30 dni przed włączeniem do badania bez planów zmiany dawki lub leczenia w trakcie badania	≥70 mg/dL (1,8 mmol/l) dla ASCVD; ≥100 mg/dl dla ryzyko ASCVD	Pacjenci z ASCVD lub z ryzykiem ASCVD (cukrzyca typu 2, rodzinna hipercholesterolemia, w tym osoby, u których 10-letnie ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniono za pomocą skali ryzyka Framingham lub równoważnej) oraz z cukrzycą
ORION 9/10/11 DM	Pacjenci stosujący statyny powinni przyjmować maksymalne tolerowane dawki statyn z lub bez ezetymibu	Ok. 8%	Stabilne dawki przez ≥30 dni przed włączeniem do badania bez planów zmiany dawki lub leczenia w trakcie badania	≥70 mg/dL (1,8 mmol/l); ≥100 mg/dl dla HeFH	Pacjenci z historią medyczną cukrzycy lub HbA1c ≥6,5% [≥48 mmol/mol] i glikemią na czczo ≥126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] na początku badania lub stosowaniem leków przeciwhiperglikemicznych na początku badania w celu leczenia cukrzycy. Ok. 88% z ASCVD (CHD, CVD lub PAD), pozostali z ryzykiem ASCVD

Badanie	Leczenie przed włączeniem do badania			Charakterystyka	
	Wcześniejsze stosowanie statyn	Wcześniejsze stosowanie ezetymibu	Czas leczenia przed włączeniem do badania	Wyjściowy poziom LDL-C	Kryterium
ORION 10/11 DM	Pacjenci stosujący statyny powinni przyjmować maksymalne tolerowane dawki statyn z lub bez ezetymibu	Ok. 7%	Stabilne dawki przez ≥ 30 dni przed włączeniem do badania bez planów zmiany dawki lub leczenia w trakcie badania	≥ 70 mg/dL (1,8 mmol/l)	Pacjenci z cukrzycą oraz ASCVD lub ryzykiem ASCVD. Ok. 90% z ASCVD
ASCVD +CKD					
Wnioskowany program lekowy	Intensywne leczenie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach	w skojarzeniu z ezetymibem	Łączny czas leczenia co najmniej 2 miesiące, w tym leczenie skojarzone przez minimum 1 miesiąc	> 70 mg/dl (1,8 mmol/l)	Przewlekła choroba nerek definiowana jako: - eGFR < 45 ml/min/1.73 m ² niezależnie od albuminurii, lub - eGFR 45- 59 ml/min/1.73 m ² oraz albuminuria (UACR 30-300 mg/g; stadium A2), lub - albuminuria (UACR > 300 mg/g; stadium A3) niezależnie od eGFR oraz współistniejąca rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa pochodzenia miażdżycowego (zawał serca, przebyta rewaskularyzacja wieńcowa, udar mózgu lub TIA na podłożu miażdżycy, objawowa choroba naczyń obwodowych definiowana jako przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu miażdżycy, lub obecność blaszek miażdżycowych udokumentowana w badaniach obrazowych, lub chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) < 0.85))
ORION 9/10/11 CKD	Pacjenci stosujący statyny powinni przyjmować maksymalne tolerowane dawki statyn z lub bez ezetymibu	B.d.	Stabilne dawki przez ≥ 30 dni przed włączeniem do badania bez planów zmiany dawki lub leczenia w trakcie badania	≥ 70 mg/dL (1,8 mmol/l); ≥ 100 mg/dL dla HeFH	Pacjenci z ASCVD lub z ryzykiem ASCVD z eGFR < 60 mL/min/1,73m ² . Ok. 93% ma ASCVD.

Badanie	Leczenie przed włączeniem do badania			Charakterystyka	
	Wcześniejsze stosowanie statyn	Wcześniejsze stosowanie ezetymibu	Czas leczenia przed włączeniem do badania	Wyjściowy poziom LDL-C	Kryterium
ORION 1/7 CKD	Pacjenci stosujący statyny powinni przyjmować maksymalne tolerowane dawki statyn z lub bez ezetymibu	B.d.	Stabilne dawki przez ≥ 30 dni przed włączeniem do badania bez planów zmiany dawki lub leczenia w trakcie badania	≥ 70 mg/dL (1,8 mmol/L) dla ASCVD; ≥ 100 mg/dL dla ryzyko ASCVD	Pacjenci z ASCVD lub ryzykiem ASCVD oraz eGFR 30-59 mL/min/1,73 m ²

LDL-C - cholesterol lipoprotein o niskiej frakcji (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); b.d. - brak danych; ACS - ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); CAD - choroba wieńcowa (ang. *Coronary Artery Disease*); PAD - Choroba naczyń obwodowych (ang. *Peripheral artery disease*); CeVD - choroba naczyń mózgowych (ang. *cerebrovascular disease*); DM - cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*); ASCVD - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); ATO - atorwastatyna; TIA - Przemijający atak niedokrwienny (ang. *Transient ischemic attack*); UACR -stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *urine albumin-creatinine ratio*); ABI - wskaźnik kostka-ramię (ang. *ankle-brachial index*).

3.7.3 Pacjenci z ekstremalnym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy

W poniższej tabeli zestawiono kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego z charakterystyką pacjentów z uwzględnionego badania w populacji z ekstremalnym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy.

Tab. 13. Zgodność populacji z uwzględnionych badań w porównaniu z populacją wnioskowaną - ekstremalne ryzyko ASCVD.

Badanie	Leczenie przed włączeniem do badania			Charakterystyka	
	Wcześniejsze stosowanie statyn	Wcześniejsze stosowanie ezetymibu	Czas leczenia przed włączeniem do badania	Wyjściowy poziom LDL-C	Kryterium
Wnioskowany program lekowy	Intensywne leczenie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach	w skojarzeniu z ezetymibem	Łączny czas leczenia co najmniej 2 miesiące, w tym leczenie skojarzone przez minimum 1 miesiąc	> 55 mg/dl (1,4 mmol/l)	stan po ostrym zespole wieńcowym i innym incydencie naczyniowym (przebyta rewaskularyzacja wieńcowa, udar mózgu lub TIA na podłożu miażdżycy, objawowa choroba naczyń definiowana jako przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu miażdżycy) w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do programu lekowego

lub

Badanie	Leczenie przed włączeniem do badania			Charakterystyka	
	Wcześniej stosowanie statyn	Wcześniej stosowanie ezetymibu	Czas leczenia przed włączeniem do badania	Wyjściowy poziom LDL-C	Kryterium
					- stan po ostrym zespole wieńcowym i występowanie objawowej choroby naczyń obwodowych lub występowanie choroby wielołożyskowej (miażdżycy wielopoziomowej) rozumiane jako występowanie istotnych zmian miażdżycowych w co najmniej 2 z następujących łożysk naczyniowych - naczynia wieńcowe, tętnice dogłowe, tętnice mózgowe i/lub inne naczynia obwodowe lub - stan po ostrym zespole wieńcowym i wielonaczyniowa choroba wieńcowa, zdefiniowana jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach lub - stan po ostrym zespole wieńcowym oraz prawdopodobna diagnoza rodzinnej hipercholesterolemii lub - stan po ostrym zespole wieńcowym ze współistniejącą cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka: podwyższone Lp(a) >50 mg/dl (125 nmol/l) lub hsCRP > 3 mg/l lub eGFR < 60 ml/min/1.73 m².
ODDYSEY OUTCOMES PVD/ACS	ATO 40-80 mg, ROS 20-40 mg lub maksymalne tolerowane dawki innej statyny	Ok. 6%	Minimum 2 tygodnie stabilnej terapii	≥70 mg/dl	Hospitalizacja z powodu ACS (zawał lub niestabilna dławica piersiowa) 1 do 12 m-cy przed randomizacją oraz choroba wielonaczyniowa (PAD i CAD lub CAD i CeVD lub CAD, PAD i CeVD).

Badanie	Leczenie przed włączeniem do badania			Charakterystyka	
	Wcześniejsze stosowanie statyn	Wcześniejsze stosowanie ezetymibu	Czas leczenia przed włączeniem do badania	Wyjściowy poziom LDL-C	Kryterium

LDL-C - cholesterol lipoprotein o niskiej frakcji (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); b.d. - brak danych; ACS - ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); CAD - choroba wieńcowa (ang. *Coronary Artery Disease*); PAD - Choroba naczyń obwodowych (ang. *Peripheral artery disease*); CeVD - choroba naczyń mózgowych (ang. *cerebrovascular disease*); ATO - atorwastatyna, ROS - rosuwastatyna; TIA - Przemijający atak niedokrwienny (ang. *Transient ischemic attack*); Lp(a) - Lipoproteina(a); hsCRP - białko C-reaktywne o wysokiej czułości (ang. *the high-sensitivity c-reactive protein*).

3.7.4 Nietolerancja statyn

W poniższej tabeli zestawiono kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego z charakterystyką pacjentów z uwzględnionych badań w populacji z nietolerancją statyn.

Tab. 14 Zgodność populacji z uwzględnionych badań w porównaniu z populacją wnioskowaną - nietolerancja statyn.

Badanie	Leczenie przed włączeniem do badania			Charakterystyka	
	Wcześniejsze stosowanie statyn	Wcześniejsze stosowanie ezetymibu	Czas leczenia przed włączeniem do badania	Wyjściowy poziom LDL-C	Kryterium
Wnioskowany program lekowy	Całkowita nietolerancja statyn (udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn - jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce	B.d.	Okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego	>100 mg/dl (2,5 mmol/l) dla HeFH; >70 mg/dl (1,8 mmol/l) dla bardzo dużego ryzyka ASCVD; >55 mg/dl (1,4 mmol/l) dla ekstremalnego ryzyka ASCVD	Takie same jak w przypadku populacji HeFH, bardzo dużego ryzyka ASCVD lub ekstremalnego ryzyka ASCVD
ORION 10/11 INTOLERANCE	Nieemożność przyjmowania statyn wymagała udokumentowania historycznych zdarzeń niepożądanych, które można było przypisać więcej niż jednej statynie i które odnotowano w dokumentach źródłowych oraz formularzu raportu przypadku klinicznego.	B.d.	B.d.	≥70 mg/dL (1,8 mmol/l)	Pacjenci z ASCVD lub ryzykiem ASCVD

LDL-C - cholesterol lipoprotein o niskiej frakcji (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); b.d. - brak danych; CAD - choroba wieńcowa (ang. *Coronary Artery Disease*); PAD - Choroba naczyń obwodowych (ang. *Peripheral artery disease*); CeVD - choroba naczyń mózgowych (ang. *cerebrovascular disease*); HeFH - heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); ASCVD - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*)/

4 Analiza wyników badań pierwotnych

4.1 Pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

W ramach analizy uwzględniono badanie ORION-9, w którym porównywano inkisiran w dawce 300 mg, która - zgodnie z twierdzeniem autorów publikacji - odpowiada zarejestrowanej dawce 284 mg, ze standardową terapią. W badaniu ORION-9, w kryteriach włączenia pacjentów nie uwzględniono żadnych informacji dotyczących kwalifikacji pacjentów według wyniku w skali *Dutch Lipid Clinic Network* (skala uwzględniono w zapisach wnioskowanego programu lekowego).

4.1.1 Skuteczność leczenia

W zakresie odsetka pacjentów osiągających określone docelowe poziomy LDL-C odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść pacjentów stosujących inkisiran – patrz Tab. 15.

Tab. 15. Odsetki pacjentów osiągających określone docelowe poziomy LDL-C - populacja HeFH, inkisiran vs standardowe postępowanie.

Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Redukcja LDL ≥50%						
92/242 (38,0%)	2/240 (0,8%)	72,99 (17,72; 300,67)	<0,0001	37,18 (30,96; 43,41)	<0,0001	2,69 NNTB (2,30; 3,23) NNTB
Poziom LDL <70 mg/dl*						
99/242 (40,9%)	3/240 (1,3%)	54,69 (17,02; 175,73)	0,0000	39,66 (33,31; 46,01)	0,0000	2,52 NNTB (2,17; 3,00) NNTB
Poziom LDL <50 mg/dl*						
46/242 (19,0%)	2/240 (0,8%)	27,93 (6,69; 116,51)	<0,0001	18,17 (13,10; 23,25)	<0,0001	5,50 NNTB (4,30; 7,63) NNTB

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

* Dane z suplementu do głównej publikacji Raal 2020.

W zakresie zmian parametrów lipidowych względem wartości wyjściowej odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść pacjentów stosujących inkisiran – patrz Tab. 16.

Tab. 16. Zmiany w zakresie parametrów lipidowych - populacja HeFH, inkisiran vs standardowe postępowanie.

Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej								
510 dzień	242	-39,70	31,75	240	8,20	31,22	-47,90 (-53,52; -42,28)	<0,0001
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej								
510 dzień	242	-59,00	46,03	240	9,90	46,24	-68,90 (-77,14; -60,66)	<0,0001

Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej								
510 dzień	242	-34,00	31,75	240	2,90	31,22	-36,90 (-42,52; -31,28)	<0,0001
Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej								
510 dzień	242	-36,10	31,75	240	7,50	31,22	-43,60 (-49,22; -37,98)	<0,0001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*).

4.1.2 Bezpieczeństwo

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

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

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

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Zdarzenia niepożądane - ORION-9.

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zdarzenia niepożądane							
Pacjenci z ≥ 1 AE	185/241 (76,8%)	172/240 (71,7%)	1,31 (0,87; 1,97)	0,2019	5,10 (-2,71; 12,90)	0,2006	-
Pacjenci z ≥ 1 AE diss	3/241 (1,2%)	0/240 (0,0%)	7,06 (0,36; 137,40)	0,1970	1,24 (-0,37; 2,85)	0,1297	-
Poważne zdarzenia niepożądane							
Pacjenci z ≥ 1 SAE	18/241 (7,5%)	33/240 (13,8%)	0,51 (0,28; 0,93)	0,0274	-6,28 (- 11,76; -0,80)	0,0246	15,92 NNTH (8,50; 124,38) NNTH
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	1/241 (0,4%)	1/240 (0,4%)	1,00 (0,06; 16,01)	0,9976	0,00 (-1,15; 1,15)	0,9976	-
Zgon z przyczyn CV	1/241 (0,4%)	0/240 (0,0%)	3,00 (0,12; 74,01)	0,5018	0,41 (-0,73; 1,56)	0,4770	-

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zaostrzenie lub nawrót nowotworu	2/241 (0,8%)	3/240 (1,3%)	0,66 (0,11; 3,99)	0,6519	-0,42 (-2,23; 1,39)	0,6497	-
Inne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane							
Zdarzenie CV	10/241 (4,1%)	10/240 (4,2%)	1,00 (0,41; 2,44)	0,9924	-0,02 (-3,59; 3,55)	0,9924	-
Zawał mięśnia sercowego*	3/241 (1,2%)	1/240 (0,4%)	3,01 (0,31; 29,17)	0,3411	0,83 (-0,79; 2,45)	0,3163	-
Udar*	0/241 (0,0%)	0/240 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,81; 0,81)	1,0000	-
Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji zdefiniowane protokołem							
Jakakolwiek reakcja	41/241 (17,0%)	4/240 (1,7%)	12,10 (4,26; 34,35)	<0,0001	15,35 (10,33; 20,36)	<0,0001	6,52 NNTH (4,91; 9,68) NNTH
Łagodna reakcja	37/241 (15,4%)	4/240 (1,7%)	10,70 (3,75; 30,53)	<0,0001	13,69 (8,86; 18,52)	<0,0001	7,31 NNTH (5,40; 11,29) NNTH
Umiarkowana reakcja	4/241 (1,7%)	0/240 (0,0%)	9,11 (0,49; 170,22)	0,1390	1,66 (-0,14; 3,46)	0,0702	-
Ciężka reakcja	0/241 (0,0%)	0/240 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,81; 0,81)	1,0000	-
Przetrwiała reakcja	0/241 (0,0%)	0/240 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,81; 0,81)	1,0000	-
Częste zdarzenia niepożądane							
Zapalenie nosogardzieli	28/241 (11,6%)	20/240 (8,3%)	1,45 (0,79; 2,65)	0,2314	3,28 (-2,06; 8,63)	0,2286	-
Grypa	13/241 (5,4%)	21/240 (8,8%)	0,59 (0,29; 1,22)	0,1548	-3,36 (-7,93; 1,22)	0,1504	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	16/241 (6,6%)	16/240 (6,7%)	1,00 (0,49; 2,04)	0,9903	-0,03 (-4,48; 4,43)	0,9903	-
Ból pleców	17/241 (7,1%)	10/240 (4,2%)	1,75 (0,78; 3,89)	0,1737	2,89 (-1,22; 6,99)	0,1679	-
Reakcja w miejscu iniekcji	22/241 (9,1%)	0/240 (0,0%)	49,31 (2,97; 817,69)	0,0065	9,13 (5,42; 12,83)	<0,0001	10,95 NNTH (7,79; 18,43) NNTH
Zapalenie żołądka i jelit	11/241 (4,6%)	6/240 (2,5%)	1,87 (0,68; 5,13)	0,2270	2,06 (-1,23; 5,36)	0,2192	-
Wyniki laboratoryjne							
ALAT >3x GGN	3/241 (1,2%)	1/240 (0,4%)	3,01 (0,31; 29,17)	0,3411	0,83 (-0,79; 2,45)	0,3163	-
AspAT >3x GGN	2/241 (0,8%)	1/240 (0,4%)	2,00 (0,18; 22,21)	0,5725	0,41 (-0,99; 1,82)	0,5645	-
Fosfataza alkaliniowa >3x GGN	2/241 (0,8%)	0/240 (0,0%)	5,02 (0,24; 105,14)	0,2984	0,83 (-0,57; 2,23)	0,2445	-
Bilirubina >2x GGN	4/241 (1,7%)	3/240 (1,3%)	1,33 (0,30; 6,02)	0,7084	0,41 (-1,73; 2,55)	0,7074	-
Kreatynina >2 mg/dl	1/241 (0,4%)	1/240 (0,4%)	1,00 (0,06; 16,01)	0,9976	0,00 (-1,15; 1,15)	0,9976	-
Kinaza kreatynowa >5x GGN	4/241 (1,7%)	5/240 (2,1%)	0,79 (0,21; 2,99)	0,7323	-0,42 (-2,85; 2,00)	0,7318	-
Płytki krwi < 75 000 na mm ³	0/241 (0,0%)	1/240 (0,4%)	0,33 (0,01; 8,16)	0,4985	-0,42 (-1,56; 0,73)	0,4761	-

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

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

* Zakończony zgonem lub nie.

4.2 Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy

4.2.1 ACS

W przypadku populacji ACS zidentyfikowano dwie prace, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inkisiranu w porównaniu z standardową terapią w populacji, która przeżyła zawał serca:

- publikacja ORION 10/11 MI;
- abstrakt ORION 10/11 MI.

W publikacjach ORION 10/11 MI raportowano łączone wyniki z dwóch badań ORION 10 i ORION 11. W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki raportowane dla pacjentów, którzy są po zawale mięśnia sercowego >3 miesiące do <1 roku (niedawny zawał) oraz ≥1 rok (dawny zawał). Poszczególne wyniki dla tych dwóch podgrup zostały zmetaanalizowane i przedstawione dla populacji po zawale serca.

4.2.1.1 Skuteczność leczenia

W większości punktów końcowych w zakresie zmiany wartości LDL-C oraz innych parametrów lipidowych odnotowano wyniki istotnie statystycznie na korzyść inkisiranu (łączone wyniki dla pacjentów po zawale serca bez względu na czas od zawału). Jedynie bezwzględna zmiana wartości trójglicerydów w stosunku do wartości wyjściowej była nieistotna statystycznie – patrz Tab. 18.

Tab. 18. Zmiana wartości LDL-C oraz innych parametrów lipidowych vs wartość wyjściowa – populacja ACS, inkisiran vs standardowe postępowanie.

Badanie	Populacja	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
			N	Średnia	(95% CI)/SD	N	Średnia	(95% CI)/SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]										
ORION 10/11 MI	Niedawny zawał	510 dzień	52	-49,4	(-58,9; -39,8)	70	3,2	(-4,9; 11,4)	-52,60 (-65,15; -40,05)	<0,0001
ORION 10/11 MI	Dawny zawał	510 dzień	757	-48,1	(-50,6; -45,6)	764	2,3	(-0,2; 4,7)	-50,40 (-53,90; -46,90)	<0,0001
Metaanaliza (random effects model)		510 dzień	809	-48,18	35,10	834	2,38	34,57	-50,56 (-53,93; -47,19)	<0,0001

Badanie	Populacja	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
			N	Średnia	(95% CI)/SD	N	Średnia	(95% CI)/SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]										
ORION 10/11 MI	Niedawny zawał	510 dzień	52	-1,3	(-1,6; -1,1)	70	-0,1	(-0,3; 0,1)	-1,20 (-1,52; -0,88)	<0,0001
ORION 10/11 MI	Dawny zawał	510 dzień	757	-1,3	(-1,3; -1,2)	764	0	(-0,1; 0,0)	-1,30 (-1,37; -1,23)	<0,0001
Metaanaliza (random effects model)		510 dzień	809	-1,3	0,72	834	-0,01	0,72	-1,30 (-1,36; -1,23)	<0,0001
Procentowa zmiana wartości nie-HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]										
ORION 10/11 MI	Niedawny zawał	510 dzień	52	-	-	70	-	-	-50,00 (-61,50; -38,40)*	<0,0001
ORION 10/11 MI	Dawny zawał	510 dzień	757	-	-	764	-	-	-46,10 (-48,80; -43,40)*	<0,0001
Metaanaliza (random effects model)		510 dzień	809	-	-	834	-	-	-46,30 (-48,93; -43,67)	<0,0001
Bezwzględna zmiana wartości nie-HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]										
ORION 10/11 MI	Niedawny zawał	510 dzień	51	-1,6	(-1,9; -1,3)	69	0	(-0,2; 0,2)	-1,60 (-1,96; -1,24)	<0,0001
ORION 10/11 MI	Dawny zawał	510 dzień	745	-1,6	(-1,6; -1,5)	758	-0,1	(-0,1; 0,0)	-1,50 (-1,57; -1,43)	<0,0001
Metaanaliza (random effects model)		510 dzień	796	-1,60	0,73	827	-0,09	0,72	-1,50 (-1,57; -1,43)	<0,0001
Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej [%]										
ORION 10/11 MI	Niedawny zawał	510 dzień	52	-	-	70	-	-	-44,90 (-54,60; -35,30)*	<0,0001
ORION 10/11 MI	Dawny zawał	510 dzień	757	-	-	764	-	-	-42,50 (-44,70; -40,20)*	<0,0001
Metaanaliza (random effects model)		510 dzień	809	-	-	834	-	-	-42,62 (-44,82; -40,43)	<0,0001
Bezwzględna zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL]										
ORION 10/11 MI	Niedawny zawał	510 dzień	51	-39,5	(-45,8; -33,2)	69	0,3	(-5,0; 5,7)	-39,80 (-48,06; -31,54)	<0,0001
ORION 10/11 MI	Dawny zawał	510 dzień	745	-40,6	(-42,0; -39,1)	758	-2,0	(-3,5; -0,5)	-38,60 (-40,69; -36,51)	<0,0001
Metaanaliza (random effects model)		510 dzień	796	-40,53	20,38	827	-1,81	21,22	-38,67 (-40,69; -36,65)	<0,0001
Procentowa zmiana wartości trójglicerydów w stosunku do wartości wyjściowej [%]										
ORION 10/11 MI	Niedawny zawał	510 dzień	52	-	-	70	-	-	-16,70 (-36,30; 2,90)*	0,0975
ORION 10/11 MI	Dawny zawał	510 dzień	757	-	-	764	-	-	-9,00 (-13,80; -4,30)*	0,0002
Metaanaliza (random effects model)		510 dzień	809	-	-	834	-	-	-9,43 (-14,04; -4,81)	<0,0001
Bezwzględna zmiana wartości trójglicerydów w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]										
ORION 10/11 MI	Niedawny zawał	510 dzień	51	-0,2	(-0,4; 0,0)	69	0,1	(-0,1; 0,3)	-0,30 (-0,58; -0,02)	0,0398
ORION 10/11 MI	Dawny zawał	510 dzień	745	-0,2	(-0,3; -0,1)	758	-0,1	(-0,1; 0,0)	-0,10 (-0,21; 0,01)	0,0798
Metaanaliza (random effects model)		510 dzień	796	-0,20	1,36	827	-0,08	0,72	-0,16 (-0,33; 0,02)	0,082
Procentowa zmiana wartości Lp(a) w stosunku do wartości wyjściowej [%]										
ORION 10/11 MI	Niedawny zawał	540 dzień	52	-	-	70	-	-	-19,30 (-30,30; -8,20)*	0,0008

Badanie	Populacja	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
			N	Średnia	(95% CI)/SD	N	Średnia	(95% CI)/SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
ORION 10/11 MI	Dawny zawał	540 dzień	757	-	-	764	-	-	-20,40 (-23,30; -17,40)*	<0,0001
Metaanaliza (random effects model)		540 dzień	809	-	-	834	-	-	-20,33 (-23,18; -17,48)	<0,0001
Bezwzględna zmiana wartości Lp(a) w stosunku do wartości wyjściowej [nmol/L]										
ORION 10/11 MI	Niedawny zawał	540 dzień	51	-6,7	(-10,7; -2,6)	69	7,1	(2,3; 11,8)	-13,80 (-20,04; -7,56)	<0,0001
ORION 10/11 MI	Dawny zawał	540 dzień	745	-3,4	(-4,4; -2,4)	758	6	(4,6; 7,4)	-9,40 (-11,12; -7,68)	<0,0001
Metaanaliza (random effects model)		540 dzień	796	-3,61	14,00	827	6,09	19,71	-10,53 (-14,31; -6,76)	<0,0001

ACS - ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); nie-HDL-C - Cholesterol nie-HDL (ang. *non-HDL Cholesterol*); ApoB - Apolipoproteina B; Lp(a) - Lipoproteina(a); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD - średnia ważona różnica (ang. *weighted mean difference*).

* Brak możliwości policzenia własnych statystyk, wykorzystano statystyki raportowane przez autorów publikacji.

W przypadku wszystkich punktów końcowych w zakresie osiągania progów LDL-C na podstawie średnich wartości LDL-C od 90. do 540. dnia odnotowano wyniki istotnie statystycznie na korzyść inkusiranu (łączone wyniki dla pacjentów po zawale serca bez względu na czas od zawału)— patrz Tab. 19.

Tab. 19. Pacjenci osiągający progi LDL-C na podstawie średnich wartości LDL-C od 90. do 540. dnia – populacja ACS, inkusiran vs standardowe postępowanie.

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<1,4 mmol/L	Niedawny zawał	33/52 (63,5%)	2/70 (2,9%)	59,05 (12,98; 268,71)	<0,0001	0,61 (0,47; 0,74)	<0,0001	1,65 NNTB (1,35; 2,13) NNTB
<1,4 mmol/L	Dawny zawał	507/757 (67,0%)	5/764 (0,7%)	307,85 (126,12; 751,43)	<0,0001	0,66 (0,63; 0,70)	<0,0001	1,51 NNTB (1,43; 1,59) NNTB
Metaanaliza (random effects model)		540/809 (66,7%)	7/834 (0,8%)	150,77 (28,98; 784,41)	<0,0001	0,66 (0,63; 0,69)	<0,0001	1,52 NNTB (1,44; 1,60) NNTB
≥50% redukcja od wartości wyjściowej	Niedawny zawał	26/52 (50,0%)	1/70 (1,4%)	69,00 (8,90; 534,72)	0,0001	0,49 (0,35; 0,62)	<0,0001	2,06 NNTB (1,60; 2,88) NNTB
≥50% redukcja od wartości wyjściowej	Dawny zawał	430/757 (56,8%)	4/764 (0,5%)	249,85 (92,56; 674,45)	<0,0001	0,56 (0,53; 0,60)	<0,0001	1,79 NNTB (1,69; 1,91) NNTB
Metaanaliza (random effects model)		456/809 (56,4%)	5/834 (0,6%)	179,81 (58,82; 549,67)	<0,0001	0,55 (0,51; 0,60)	<0,0001	1,79 NNTB (1,69; 1,91) NNTB

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<1,4 mmol/L i $\geq$ 50% redukcja od wartości wyjściowej	Niedawny zawał	20/52 (38,5%)	1/70 (1,4%)	43,13 (5,54; 335,56)	0,0003	0,37 (0,24; 0,51)	<0,0001	2,70 NNTB (1,98; 4,25) NNTB
<1,4 mmol/L i $\geq$ 50% redukcja od wartości wyjściowej	Dawny zawał	377/757 (49,8%)	1/764 (0,1%)	756,98 (105,94; 5408,81)	<0,0001	0,50 (0,46; 0,53)	<0,0001	2,01 NNTB (1,88; 2,17) NNTB
Metaanaliza (random effects model)		397/809 (49,1%)	2/834 (0,2%)	182,95 (7,95; 4210,65)	0,0011	0,45 (0,33; 0,57)	<0,0001	2,22 NNTB (1,75; 3,01) NNTB

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional benefit endpoint*); ACS - ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

4.2.1.2 Bezpieczeństwo

W zakresie większości ocenianych parametrów z zakresu bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami. Wyjątek stanowi TEAE w miejscu wstrzyknięcia, w którego przypadku odnotowano wynik istotny statystycznie na niekorzyść inkusiranu.

Tab. 20. Analiza bezpieczeństwa – populacja ACS, inkusiran vs standardowe postępowanie.

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Pacjenci z $\geq$ 1 TEAE	Niedawny zawał	38/52 (73,1%)	54/70 (77,1%)	0,80 (0,35; 1,84)	0,6064	-0,04 (-0,20; 0,11)	0,609	-
Pacjenci z $\geq$ 1 TEAE	Dawny zawał	577/758 (76,1%)	597/761 (78,4%)	0,88 (0,69; 1,11)	0,2791	-0,02 (-0,07; 0,02)	0,279	-
Metaanaliza (random effects model)		615/810 (75,8%)	651/831 (78,3%)	0,87 (0,69; 1,10)	0,2368	-0,02 (-0,07; 0,02)	0,2383	-
Pacjenci z $\geq$ 1 TESAE	Niedawny zawał	9/52 (17,3%)	22/70 (31,4%)	0,46 (0,19; 1,10)	0,0802	-0,14 (-0,29; 0,01)	0,064	-
Pacjenci z $\geq$ 1 TESAE	Dawny zawał	169/758 (22,3%)	181/761 (23,8%)	0,92 (0,72; 1,17)	0,4908	-0,01 (-0,06; 0,03)	0,491	-
Metaanaliza (random effects model)		178/810 (22,0%)	203/831 (24,4%)	0,74 (0,39; 1,40)	0,3523	-0,06 (-0,17; 0,06)	0,3395	-
Pacjenci z $\geq$ 1 zdarzeniem prowadzącym do przerwania badania	Niedawny zawał	0/52 (0,0%)	0/70 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,03; 0,03)	1,000	-
Pacjenci z $\geq$ 1 zdarzeniem prowadzącym do przerwania badania	Dawny zawał	5/758 (0,7%)	4/761 (0,5%)	1,26 (0,34; 4,70)	0,7342	0,00 (-0,01; 0,01)	0,734	-

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Metaanaliza (random effects model)		5/810 (0,6%)	4/831 (0,5%)	1,14 (0,33; 3,97)	0,8422	0,00 (-0,01; 0,01)	0,7407	-
Pacjenci z ≥1 istotnym klinicznie TEAE w miejscu iniekcji*	Niedawny zawał	3/52 (5,8%)	1/70 (1,4%)	4,22 (0,43; 41,83)	0,2180	0,04 (-0,03; 0,11)	0,219	-
Pacjenci z ≥1 istotnym klinicznie TEAE w miejscu iniekcji*	Dawny zawał	26/758 (3,4%)	6/761 (0,8%)	4,47 (1,83; 10,92)	0,0010	0,03 (0,01; 0,04)	<0,0001	37,86 NNTH (24,50; 83,22) NNTH
Metaanaliza (random effects model)		29/810 (3,6%)	7/831 (0,8%)	4,44 (1,93; 10,20)	0,0005	0,03 (0,01; 0,04)	0,0002	36,87 NNTH (24,26; 76,78) NNTH
ALT >3 × ULN	Niedawny zawał	0/52 (0,0%)	1/70 (1,4%)	0,44 (0,02; 11,05)	0,6186	-0,01 (-0,06; 0,03)	0,509	-
ALT >3 × ULN	Dawny zawał	3/758 (0,4%)	1/761 (0,1%)	3,02 (0,31; 29,10)	0,3390	0,00 (0,00; 0,01)	0,315	-
Metaanaliza (random effects model)		3/810 (0,4%)	2/831 (0,2%)	1,60 (0,25; 10,19)	0,6201	0,00 (-0,04; 0,03)	0,3589	-
ALP >2 × ULN	Niedawny zawał	0/52 (0,0%)	0/70 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,03; 0,03)	1,000	-
ALP >2 × ULN	Dawny zawał	4/758 (0,5%)	3/761 (0,4%)	1,34 (0,30; 6,01)	0,7019	0,00 (-0,01; 0,01)	0,701	-
Metaanaliza (random effects model)		4/810 (0,5%)	3/831 (0,4%)	1,17 (0,29; 4,77)	0,8230	0,01 (-0,01; 0,01)	0,7071	-
AST >3 × ULN	Niedawny zawał	0/52 (0,0%)	2/70 (2,9%)	0,26 (0,01; 5,55)	0,3892	-0,03 (-0,08; 0,02)	0,264	-
AST >3 × ULN	Dawny zawał	2/758 (0,3%)	3/761 (0,4%)	0,67 (0,11; 4,01)	0,6595	0,00 (-0,01; 0,00)	0,657	-
Metaanaliza (random effects model)		2/810 (0,2%)	5/831 (0,6%)	0,53 (0,11; 2,47)	0,4148	-0,01 (-0,03; 0,02)	0,6152	-
CK >5 × ULN	Niedawny zawał	1/52 (1,9%)	0/70 (0,0%)	4,11 (0,16; 102,86)	0,3900	0,02 (-0,03; 0,07)	0,439	-
CK >5 × ULN	Dawny zawał	7/758 (0,9%)	8/761 (1,1%)	0,88 (0,32; 2,43)	0,8013	0,00 (-0,01; 0,01)	0,801	-
Metaanaliza (random effects model)		8/810 (1,0%)	8/831 (1,0%)	1,01 (0,38; 2,67)	0,9844	0,00 (-0,01; 0,01)	0,9268	-
Kreatynina >2 mg/dL	Niedawny zawał	2/52 (3,8%)	3/70 (4,3%)	0,89 (0,14; 5,55)	0,9037	0,00 (-0,07; 0,07)	0,903	-
Kreatynina >2 mg/dL	Dawny zawał	14/758 (1,8%)	14/761 (1,8%)	1,00 (0,48; 2,12)	0,9916	0,00 (-0,01; 0,01)	0,992	-
Metaanaliza (random effects model)		16/810 (2,0%)	17/831 (1,9%)	0,99 (0,49; 1,97)	0,9712	0,00 (-0,01; 0,01)	0,9899	-
Bilirubina >3 × ULN	Niedawny zawał	0/52 (0,0%)	0/70 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,03; 0,03)	1,000	-
Bilirubina >3 × ULN	Dawny zawał	4/758 (0,5%)	8/761 (1,1%)	0,50 (0,15; 1,67)	0,2584	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,249	-
Metaanaliza (random effects model)		4/810 (0,5%)	8/831 (1,0%)	0,47 (0,15; 1,49)	0,2012	0,00 (-0,01; 0,00)	0,2658	-

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Liczba płytek <75 × 10 ⁹ /L	Niedawny zawał	0/52 (0,0%)	0/70 (0,0%)	1,34 (0,03; 68,79)	0,8833	0,00 (- 0,03; 0,03)	1,000	-
Liczba płytek <75 × 10 ⁹ /L	Dawny zawał	1/758 (0,1%)	0/761 (0,0%)	3,02 (0,12; 74,15)	0,4993	0,00 (0,00; 0,00)	0,478	-
Metaanaliza (<i>random effects model</i>)		1/810 (0,1%)	0/831 (0%)	2,19 (0,18; 26,20)	0,5374	0,00 (0,00; 0,00)	0,4809	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. numer *needed to treat for an additional harmful endpoint*); ACS - ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*); TESAE - poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent serious adverse events*); ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; ALP - fosfataza alkaliczna; CK – kinaza kreatyniny; ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*).

* Zdarzenia miały charakter od łagodnego do umiarkowanego.

4.2.2 CAD

W przypadku populacji CAD nie zidentyfikowano żadnego badania dla inkłisiranu, w którym oceniano tak zdefiniowaną populację. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku populacji CAD przedstawiono wyniki dla innego leku należącego również do klasy inhibitorów PCSK-9, tj. ewolokumabu, w przypadku którego zidentyfikowano wyniki raportowane w populacji pacjentów z CAD. Leki działające na białko PCSK9 mimo odmiennego mechanizmu (inkłisiran vs alirokumab i ewolokumab) powodują podobne efekty metaboliczne (LDL) i kliniczne, zachodzi zatem efekt klasy.

W przypadku ewolokumabu zidentyfikowano jedno badanie, w którym omówiono wyniki raportowane w populacji pacjentów z CAD – badanie FOURIER CAD. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, populacja pacjentów z CAD definiowana jest m.in. jako przebyta angioplastyka wieńcowa. W badaniu FOURIER CAD analizowano pacjentów z podziałem na pacjentów po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, ang. *percutaneous coronary intervention*) lub bez takiego zabiegu. W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki raportowane dla pacjentów po zabiegu PCI.

Badanie FOURIER to podwójnie zaślepienie badanie III fazy, w którym oceniano stosowanie ewolokumabu vs postępowanie standardowe. Mediana czasu obserwacji w badaniu wyniosła 2,2 lata. Do badania włączano pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i poziomem LDL-C ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l). Spośród 27 564 pacjentów włączonych do badania FOURIER, 17 073 (61,9%) miało wykonany zabieg PCI (8 510 w grupie ewolokumabu i 8 563 w grupie leczenia standardowego).

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceniany w badaniu FOURIER były:

- duże zdarzenie sercowo-naczyniowe, zdefiniowane jako złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niestabilnej duszniczy bolesnej lub rewaskularyzacji wieńcowej (MACE, ang. *major cardiovascular events*).

W ramach niniejszej analizy analizowano jedynie skuteczność raportowaną w badaniu FOURIER CAD. Ze względu na wyniki raportowane dla innego inhibitora PCSK-9 niż wnioskowana substancja, odstąpiono od przedstawiania danych z zakresu analizy bezpieczeństwa.

W Tab. 21 przedstawiono skrótową charakterystykę pacjentów z PCI uwzględnionych w badaniu FOURIER CAD.

Tab. 21. Charakterystyka pacjentów z badania FOURIER CAD – pacjenci po zabiegu PCI.

Parametr	Wartość, N = 17 073
Wiek w latach, mediana	62 (55; 68)
Liczba kobiety, n (%)	3574 (20,9%)
Liczba pacjentów stosujących statyny w wysokich dawkach, n (%)	12 239 (71,7%)
Liczba pacjentów stosujących statyny w umiarkowanych dawkach, n (%)	4791 (28,1%)
Poziom LDL-C w mg/dL, mediana (IQR)	91,5 (79,5; 108,0)

LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

4.2.2.1 Skuteczność

Zarówno w zakresie procentowej zmiany wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej jak i w zakresie bezwzględnej zmiany wartości LDL-C odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść inhibitora PCSK-9 – patrz Tab. 22.

Tab. 22. Zmiana wartości LDL-C vs wartość wyjściowa – populacja CAD, ewolokumab vs standardowe postępowanie.

Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]								
48 tydzień	-	-	-	-	-	-	-60,80 (-59,90; -61,80)*	<0,0001
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL]								
48 tydzień	-	-	-	-	-	-	-57,70 (-56,80; -58,60)*	b.d.

LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); b.d. - brak danych.

* Brak możliwości policzenia własnych statystyk, wykorzystano statystyki raportowane przez autorów publikacji.

W zakresie 6 spośród 8 ocenianych istotnych klinicznie punktów końcowych (w tym pierwszorzędnego punktu końcowego), odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść inhibitora PCSK-9 – patrz Tab. 23. W przypadku pozostałych punktów nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

Tab. 23. Istotne klinicznie punkty końcowe – populacja CAD, ewolokumab vs standardowe postępowanie.

Punkt końcowy	Interwencja		Komparator		HR (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N	
MACE*	951 (11,2%)	8 510	1 128 (13,2%)	8 563	0,84 (0,77; 0,91)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar	521 (6,1%)	8 510	669 (7,8%)	8 563	0,78 (0,69; 0,87)
Główne wydarzenia wieńcowe**	814 (9,6%)	8 510	987 (11,5%)	8 563	0,82 (0,75; 0,90)

Punkt końcowy	Interwencja		Komparator		HR (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N	
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	135 (1,6%)	8 510	119 (1,4%)	8 563	1,14 (0,89; 1,46)
Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca	101 (1,2%)	8 510	94 (1,1%)	8 563	1,08 (0,82; 1,43)
Zawał serca	334 (3,9%)	8 510	475 (5,5%)	8 563	0,70 (0,61; 0,81)
Udar	106 (1,2%)	8 510	144 (1,7%)	8 563	0,74 (0,58; 0,95)
Rewaskularyzacja wieńcowa	611 (7,2%)	8 510	796 (9,3%)	8 563	0,76 (0,69; 0,85)

HR — hazard względny (ang. *hazard ratio*); MACE - duże zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. *major cardiovascular events*).

* Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej lub rewaskularyzacji wieńcowej; ** Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawał serca lub rewaskularyzacja wieńcowa.

4.2.3 PAD

W przypadku populacji PAD nie zidentyfikowano żadnego badania dla inkłisiranu, w którym oceniano tak zdefiniowaną populację. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku populacji PAD przedstawiono wyniki dla innego leku należącego również do klasy inhibitorów PCSK-9, tj. ewolokumabu, w przypadku którego zidentyfikowano wyniki raportowane w populacji pacjentów z PAD. Leki działające na białko PCSK9 mimo odmiennego mechanizmu (inkłisiran vs alirokumab i ewolokumab) powodują podobne efekty metaboliczne (LDL) i kliniczne, zachodzi zatem efekt klasy.

W przypadku ewolokumabu zidentyfikowano dwa badania, w którym omówiono wyniki raportowane w populacji pacjentów z PAD — badanie FOURIER PAD oraz badanie Evol-PAD.

Badanie FOURIER-PAD

Badanie FOURIER to podwójnie zaślepienie badanie III fazy, w którym oceniano stosowanie ewolokumabu vs postępowanie standardowe. Mediana czasu obserwacji w badaniu wyniosła 2,2 lata. Do badania włączano pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i poziomem LDL-C ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l). Spośród 27 564 pacjentów włączonych do badania FOURIER, 1 505 (5%) miało PAD i nie miało wcześniej zawału serca lub udaru[†] (757 w grupie ewolokumabu i 748 w grupie leczenia standardowego).

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceniany w badaniu FOURIER były:

- duże zdarzenie sercowo-naczyniowe, zdefiniowane jako złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej lub rewaskularyzacji wieńcowej (MACE, ang. *major cardiovascular events*).

W ramach niniejszej analizy analizowano jedynie skuteczność raportowaną w badaniu FOURIER PAD. Ze względu na wyniki raportowane dla innego inhibitora PCSK-9 niż wnioskowana substancja, odstąpiono od przedstawiania danych z zakresu analizy bezpieczeństwa.

[†] Pacjenci z zawałem serca analizowani są w ramach populacji ACS, w związku z powyższym w ramach populacji PAD z badania FOURIER PAD przedstawiono wyniki dla pacjentów bez zawału i udaru mózgu.

W **Tab. 24** przedstawiono skrótową charakterystykę pacjentów z PAD uwzględnionych w badaniu FOURIER PAD.

Tab. 24. Charakterystyka pacjentów z badania FOURIER PAD*.

Parametr	Wartość, N = 17 073
Wiek w latach, mediana	64 (58; 69)
Liczba kobiety, n (%)	1 026 (28,2%)
Liczba pacjentów z PAD i bez zawału serca lub udaru	1 505 (41,3%)
Liczba pacjentów stosujących statyny w wysokich dawkach, n (%)	2 524 (69,3%)
Liczba pacjentów stosujących statyny w umiarkowanych dawkach, n (%)	1 110 (30,5%)
Poziom LDL-C w mg/dL, mediana (IQR)	94 (81; 112)

LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

* Ogólna populacja pacjentów z PAD w badaniu FOURIER, w tym pacjenci z zawałem serca.

Badanie Evol-PAD

Badanie **Evol-PAD** to podwójnie zaślepienie badanie III fazy, w którym oceniano stosowanie ewolokumabu vs postępowanie standardowe. Czasu obserwacji w badaniu wynosił 6 miesięcy. Do badania włączano pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową oraz PAD i poziomem LDL-C ≥ 55 mg/dL. Łącznie w badaniu uwzględniono 70 pacjentów (35 w grupie ewolokumabu i 35 w grupie leczenia standardowego).

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu **Evol-PAD** były:

- zmiana MWT (maksymalny czas chodzenia, ang. *maximal walking time*) względem wartości wyjściowej po 6 miesiącach leczenia. Natomiast jednym z drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu była zmiana PFWT (czas chodzenia bez bólu, ang. *pain free walking time*) względem wartości wyjściowej po 6 miesiącach leczenia.

W ramach niniejszej analizy analizowano jedynie skuteczność raportowaną w badaniu Evol-PAD. Ze względu na wyniki raportowane dla innego inhibitora PCSK-9 niż wnioskowana substancja, odstąpiono od przedstawiania danych z zakresu analizy bezpieczeństwa.

W **Tab. 25** przedstawiono skrótową charakterystykę pacjentów z PAD uwzględnionych w badaniu Evol-PAD.

Tab. 25. Charakterystyka pacjentów z badania Evol-PAD.

Parametr	Ewolokumab, N=35	Postępowanie standardowe, N=35
Wiek w latach, średnia (SD)	69 (8,3)	67,3 (8,3)
Liczba kobiety, n (%)	12 (34,3%)	15 (42,9%)
Liczba pacjentów stosujących statyny w wysokich dawkach, n (%)	19 (54,3%)	23 (65,7%)

Parametr	Ewolokumab, N=35	Postępowanie standardowe, N=35
Liczba pacjentów stosujących statyny w umiarkowanych dawkach, n (%)	15 (42,9%)	7 (20%)
Poziom LDL-C w mg/dL, średnia (SD)	98,2 ± 33,1	99,7 ± 39

LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

4.2.3.1 Skuteczność

Badanie FOURIER PAD

Punkty końcowe dotyczące zmiany wartości LDL-C dotyczyły ogólnej populacji pacjentów z PAD uwzględnionych w badaniu FOURIER (zarówno pacjenci z zawałem jak i bez zawału). Zarówno w zakresie procentowej zmiany wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej jak i w zakresie bezwzględnej zmiany wartości LDL-C odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść inhibitora PCSK-9 – patrz Tab. 26.

Tab. 26. Zmiana wartości LDL-C vs wartość wyjściowa – populacja PAD, ewolokumab vs standardowe postępowanie.

Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]								
48 tydzień	-	-	-	-	-	-	-59,00 (-57,00; -61,00)*	<0,0001
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL]								
48 tydzień	-	-	-	-	-	-	-57,00 (-55,00; -60,00)*	b.d.

LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); b.d. - brak danych.

* Brak możliwości policzenia własnych statystyk, wykorzystano statystyki raportowane przez autorów publikacji.

Dane raportowane w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych przedstawiono dla pacjentów z PAD i bez zawału lub udaru. W zakresie 4 spośród 8 ocenianych istotnych klinicznie punktów końcowych (w tym pierwszorzędnego punktu końcowego), odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść inhibitora PCSK-9 – patrz Tab. 27. W przypadku pozostałych punktów nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

Tab. 27. Istotne klinicznie punkty końcowe – populacja PAD, ewolokumab vs standardowe postępowanie.

Punkt końcowy	Interwencja		Komparator		HR (95% CI)	Wartość p
	n (%)	N	n (%)	N		
MACE*	58 (7,70%)	757	94 (12,60%)	748	0,67 (0,47; 0,96)	0,0283
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar	42 (5,50%)	757	77 (10%)	748	0,57 (0,38; 0,88)	0,0095
Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca	22 (2,9%)	757	33 (4,40%)	748	0,78 (0,39; 1,57)	b.d.
Zawał serca	22 (2,90%)	757	43 (5,70%)	748	0,66 (0,38; 1,14)	b.d.
Udar	5 (0,70%)	757	19 (2,50%)	748	0,30 (0,11; 0,82)	b.d.
Udar niedokrwienno	4 (0,50%)	757	18 (2,40%)	748	0,25 (0,08; 0,77)	b.d.

Punkt końcowy	Interwencja		Komparator		HR (95% CI)	Wartość p
	n (%)	N	n (%)	N		
Rewaskularyzacja wieńcowa	30 (4,00%)	757	52 (6,90%)	748	0,70 (0,44; 1,13)	b.d.
Wszystkie zgony	37 (4,90%)	757	48 (6,40%)	748	0,86 (0,51; 1,45)	b.d.

HR — hazard względny (ang. *hazard ratio*); MACE - duże zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. *major cardiovascular events*); b.d. - brak danych.

* Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej lub rewaskularyzacji wieńcowej.

W zakresie punktów końcowych związanych z niekorzystnymi skutkami w obrębie kończyn, dla dwóch z 7 analizowanych punktów, odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść inhibitora PCSK-9 — patrz Tab. 28. W przypadku pozostałych punktów nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

Tab. 28. Punkty końcowe związane z niekorzystnymi skutkami w obrębie kończyn — populacja PAD, ewolokumab vs standardowe postępowanie.

Punkt końcowy	Interwencja		Komparator		HR (95% CI)	Wartość p
	n (%)	N	n (%)	N		
MALE*	10 (1,30%)	757	19 (2,60%)	748	0,43 (0,19; 0,99)	0,042
Ostre niedokrwienie kończyny lub duża amputacja	5 (0,60%)	757	13 (2%)	748	0,33 (0,10; 1,01)	b.d.
Ostre niedokrwienie kończyny	5 (1%)	757	9 (1,20%)	748	0,48 (0,15; 1,61)	b.d.
Duża amputacja	1 (0,10%)	757	4 (0,60%)	748	0,26 (0,03; 2,32)	b.d.
Pilna rewaskularyzacja	7 (0,90%)	757	9 (1,20%)	748	0,72 (0,25; 2,08)	b.d.
Jakakolwiek rewaskularyzacja obwodowa	114 (15,10%)	757	92 (12,30%)	748	1,17 (0,87; 1,57)	0,3
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub MALE	49 (6,50%)	757	96 (12,80%)	748	0,52 (0,35; 0,76)	0,0006

HR — hazard względny (ang. *hazard ratio*); MALE - duże niekorzystne skutki dla kończyn (ang. *major adverse limb outcomes*); b.d. - brak danych.

* MALE jest połączeniem ostrego niedokrwienia kończyny, dużej amputacji lub pilnej rewaskularyzacji obwodowej z powodu niedokrwienia.

Badanie Evol-PAD

W zakresie wartości parametrów związanych z chodem, odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść inhibitora PCSK-9 — patrz Tab. 29.

Tab. 29. Zmiana wartości parametrów związanych z chodem — populacja PAD, ewolokumab vs standardowe postępowanie.

Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Zmiana MWT względem wartości wyjściowej								
6 miesiąc	35	87,50	24,00	35	-21,70	22,90	109,20 (98,21; 120,19)	<0,0001
Zmiana PFWT względem wartości wyjściowej								
48 tydzień	35	67,30	21,20	35	8,50	20,30	58,80 (49,08; 68,52)	<0,0001

MWT - maksymalny czas chodzenia (ang. *maximal walking time*); PFWT - czas chodzenia bez bólu (ang. *pain free walking time*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

4.2.4 CeVD

W przypadku populacji CeVD zidentyfikowano dwie prace, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inkisiranu w porównaniu z standardową terapią w populacji z chorobą naczyń mózgowych:

- publikacja ORION 9/10/11 CeVD;
- abstrakt ORION 9/10/11 CeVD.

W przypadku abstraktu oraz publikacji ORION 9/10/11 CeVD raportowano łącznie wyniki dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w 3 badaniach, w tym badaniu ORION-9, w przypadku którego uwzględniono pacjentów z HeFH. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego analizowana populacja dotyczy pacjentów z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego, tj. nie dotyczy pacjentów z HeFH. Ze względu na fakt, że ORION 9/10/11 CeVD jest jedynym badaniem zidentyfikowanym w populacji z chorobą naczyń mózgowych dla inkisiranu, zdecydowano się przedstawić wyniki z powyższego abstraktu oraz publikacji, pomimo uwzględnienia w nim danych również dla pacjentów z HeFH (w publikacjach nie podano jak dużą część stanowili pacjenci z badania ORION-9). Ponadto należy podkreślić, że wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu mieli ASCVD.

4.2.4.1 Skuteczność leczenia

W większości punktów końcowych w zakresie zmiany wartości LDL-C oraz innych parametrów lipidowych odnotowano wyniki istotnie statystycznie na korzyść inkisiranu. Jedynie procenotwa zmiana wartości trójglicerydów w stosunku do wartości wyjściowej była nieistotna statystycznie – patrz Tab.

Tab. 30. Zmiana wartości LDL-C oraz innych parametrów lipidowych vs wartość wyjściowa – populacja CeVD, inkisiran vs standardowe postępowanie.

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średnia	(95% CI)	N	Średnia	(95% CI)	MD (95% CI)	Wartość p
Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]									
ORION 9/10/11 CeVD	510 dzień	110	-45,7	(-55,3; -36,1)	92	9,5	(-0,6; 19,6)	-55,20 (-69,13; -41,27)	<0,0001
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL]									
ORION 9/10/11 CeVD	510 dzień	110	-49,0	(-58,6; -39,3)	92	7,3	(-2,8; 17,4)	-56,30 (-70,27; -42,33)	<0,0001
Procentowa zmiana wartości nie-HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]									
ORION 9/10/11 CeVD	510 dzień	110	-44,0	(-51; -37,1)	92	4,7	(-2,7; 12,0)	-48,70 (-58,82; -38,58)	<0,0001
Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej [%]									
ORION 9/10/11 CeVD	510 dzień	110	-41,1	(-47,3; -34,9)	92	3,0	(-3,6; 9,5)	-44,10 (-53,12; -35,08)	<0,0001

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średnia	(95% CI)	N	Średnia	(95% CI)	MD (95% CI)	Wartość p
Procentowa zmiana wartości trójglicerydów w stosunku do wartości wyjściowej [%]									
ORION 9/10/11 CeVD	510 dzień	110	-9,1	(-17,4; -0,9)	92	-7,1	(-15,9; 1,7)	-2,00 (-14,06; 10,06)	0,7455
Procentowa zmiana wartości Lp(a) w stosunku do wartości wyjściowej [%]									
ORION 9/10/11 CeVD	540 dzień	110	-16,6	(-27,0; -6,2)	92	1,0	(-9,3; 11,4)	-17,60 (-32,27; -2,93)	0,0197

CeVD - choroba naczyń mózgowych (ang. *cerebrovascular disease*); LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); nie-HDL-C - Cholesterol nie-HDL (ang. *non-HDL Cholesterol*); ApoB - Apolipoproteina B; Lp(a) - Lipoproteina(a).

W przypadku osiągnięcia $\geq 50\%$ redukcji od wartości wyjściowej LDL-C na podstawie wartości LDL-C w 510. dniu odnotowano wynik istotnie statystycznie na korzyść inkisiranu – patrz Tab. 31.

Tab. 31. Pacjenci osiągający progi LDL-C na podstawie wartości LDL-C w 510. dniu – populacja CeVD, inkisiran vs standardowe postępowanie.

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
$\geq 50\%$ redukcja od wartości wyjściowej	65/110 (59,1%)	3/92 (3,3%)	42,85 (12,76; 143,94)	<0,0001	0,56 (0,46; 0,66)	<0,0001	1,79 NNTB (1,52; 2,18) NNTB

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional benefit endpoint*); CeVD - choroba naczyń mózgowych (ang. *cerebrovascular disease*); LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

4.2.4.2 Bezpieczeństwo

W zakresie większości ocenianych parametrów z zakresu bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami. Wyjątek stanowią ≥ 1 TEAE, w przypadku którego w zakresie miary RD oraz OR odnotowano wynik istotny statystycznie na niekorzyść inkisiranu oraz kreatynina >2 mg/dL, w przypadku którego w zakresie miary RD odnotowano wynik istotny statystycznie na niekorzyść inkisiranu.

Tab. 32. Analiza bezpieczeństwa – populacja CeVD, inkisiran vs standardowe postępowanie.

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Pacjenci z ≥ 1 TEAE	91/110 (82,7%)	65/92 (70,7%)	1,99 (1,02; 3,88)	0,0435	0,12 (0,00; 0,24)	0,043	8,28 NNTH (4,21; 254,83) NNTH
Pacjenci z ≥ 1 TESAE	21/110 (19,1%)	12/92 (13,0%)	1,57 (0,73; 3,40)	0,2494	0,06 (-0,04; 0,16)	0,239	-

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
Pacjenci z ≥1 zdarzeniem prowadzącym do przerwania badania	1/110 (0,9%)	0/92 (0,0%)	2,53 (0,10; 62,96)	0,5705	0,01 (-0,02; 0,04)	0,495	-
Pacjenci z ≥1 istotnym klinicznie TEAE w miejscu iniekcji*	4/110 (3,6%)	0/92 (0,0%)	7,82 (0,42; 147,13)	0,1697	0,04 (0,00; 0,08)	0,072	-
Pacjenci z ≥1 istotną klinicznie wartością laboratoryjną	9/110 (8,2%)	10/92 (10,9%)	0,73 (0,28; 1,88)	0,5159	-0,03 (-0,11; 0,05)	0,519	-
ALT >3x ULN	1/110 (0,9%)	1/92 (1,1%)	0,83 (0,05; 13,54)	0,8990	0,00 (-0,03; 0,03)	0,900	-
AST >3x ULN	1/110 (0,9%)	0/92 (0,0%)	2,53 (0,10; 62,96)	0,5705	0,01 (-0,02; 0,04)	0,495	-
ALP >2x ULN	1/110 (0,9%)	0/92 (0,0%)	2,53 (0,10; 62,96)	0,5705	0,01 (-0,02; 0,04)	0,495	-
Bilirubina >3 x ULN	2/110 (1,8%)	0/92 (0,0%)	4,26 (0,20; 89,92)	0,3513	0,02 (-0,01; 0,05)	0,256	-
Kreatynina >2 mg/dl	0/110 (0,0%)	6/92 (6,5%)	0,06 (0,00; 1,08)	0,0567	-0,07 (-0,12; -0,01)	0,016	15,33 NNTH (8,44; 83,88) NNTH
CK >5x ULN	3/110 (2,7%)	0/92 (0,0%)	6,02 (0,31; 118,14)	0,2370	0,03 (-0,01; 0,06)	0,135	-
Liczba płytek <75 × 10 ⁹ /L	0/110 (0,0%)	0/92 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,02; 0,02)	1,000	-
Nieżyt nosa	12/110 (10,9%)	5/92 (5,4%)	2,13 (0,72; 6,29)	0,1708	0,05 (-0,02; 0,13)	0,149	-
Cukrzyca	8/110 (7,3%)	8/92 (8,7%)	0,82 (0,30; 2,29)	0,7095	-0,01 (-0,09; 0,06)	0,711	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	6/110 (5,5%)	7/92 (7,6%)	0,70 (0,23; 2,16)	0,5361	-0,02 (-0,09; 0,05)	0,540	-
Nadciśnienie	7/110 (6,4%)	4/92 (4,3%)	1,50 (0,42; 5,28)	0,5319	0,02 (-0,04; 0,08)	0,523	-
Bóle stawów	7/110 (6,4%)	3/92 (3,3%)	2,02 (0,51; 8,03)	0,3200	0,03 (-0,03; 0,09)	0,297	-
TESAE związane z lekiem	0/110 (0,0%)	1/92 (1,1%)	0,28 (0,01; 6,86)	0,4322	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,454	-
TESAE udar niedokrwieny	1/110 (0,9%)	0/92 (0,0%)	2,53 (0,10; 62,96)	0,5705	0,01 (-0,02; 0,04)	0,495	-
TESAE udar lakunarny	0/110 (0,0%)	2/92 (2,2%)	0,16 (0,01; 3,46)	0,2449	-0,02 (-0,06; 0,01)	0,225	-

CeVD - choroba naczyń mózgowych (ang. *cerebrovascular disease*); AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*); TESAE - poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent serious adverse events*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*); ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; ALP - fosfataza alkaliczna; CK — kinaza kreatyniny; ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*).

* Zdarzenia miały charakter od łagodnego do umiarkowanego.

4.2.5 DM++

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inklisiranu w populacji pacjentów DM++. Również w przypadku innych inhibitorów PCSK-9 nie zidentyfikowano żadnych badań przeprowadzonych w subpopulacji pacjentów DM++.

4.2.6 ASCVD + DM

W przypadku populacji ASCVD + DM zidentyfikowano trzy prace, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inklisiranu w porównaniu z standardową terapią w zależności od współistnienia cukrzycy:

- publikacja ORION 1 DM;
- abstrakt ORION 10/11 DM;
- publikacja ORION 9/10/11 DM.

W przypadku publikacji ORION 9/10/11 DM raportowano łącznie wyniki dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w 3 badaniach, w tym badaniu ORION-9, w przypadku którego uwzględniono pacjentów z HeFH. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego analizowana populacja dotyczy pacjentów z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego, tj. nie dotyczy pacjentów z HeFH. Ze względu na fakt, że ORION 9/10/11 DM jest pełną publikacją zidentyfikowaną w populacji z cukrzycą oraz inklisiran był stosowany w dłuższym horyzoncie czasowym niż w ORION 1 DM, zdecydowano się przedstawić wyniki z powyższej publikacji, pomimo uwzględnienia w nim danych również dla pacjentów z HeFH (w publikacjach nie podano jak dużą część stanowili pacjenci z badania ORION-9). Ponadto należy podkreślić, że zdecydowana większość pacjentów z cukrzycą uwzględnionych w badaniu miała ASCVD, tj. około 89%.

W przypadku publikacji ORION 1 DM inklisiran był stosowany w krótszym horyzoncie czasowym, tj. 180 dni. W analizie uwzględniono jedynie pacjentów, którzy przyjęli dwie dawki i były to małe grupy badawcze. Nie raportowano jaki odsetek pacjentów z cukrzycą uwzględnionych w badaniu miało ASCVD.

4.2.6.1 Skuteczność leczenia

W zakresie bezwzględnej zmiany wartości LDL-C, procentowej zmiany wartości nie-HDL-C, procentowej zmiany wartości ApoB oraz procentowej zmiany Lp(a) odnotowano wyniki istotnie statystycznie na korzyść inklisiranu (łączone wyniki). Pozostałe punkty końcowe były nieistotne statystycznie – patrz Tab. 33.

Tab. 33. Zmiana wartości LDL-C oraz innych parametrów lipidowych vs wartość wyjściowa – populacja ASCVD + DM, inkisiran vs standardowe postępowanie.

Badanie	Horyzon t	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średni a	(95% CI)/SD	N	Średni a	(95% CI)/SD	MD/WMD (95% CI)	Wartoś ć p
Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]									
ORION 10/11 DM	510 dni	643	-49,6	(-52,4; -46,7)	604	2,5	(-0,4; 5,3)	-52,10 (-52,56; - 51,64)	<0,0001
ORION 1 DM	180 dni	7	-55,0	(-68,0; -42,0)	9	-1,2	(-12,7; 10,3)	-53,80 (-71,16; - 36,44)	<0,0001
Metaanaliza (random effects model)		650	-49,66	4,27	613	2,45	4,85	-52,10 (-52,56; - 51,64)	<0,001
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]									
ORION 9/10/11 DM	510 dni	711	-1,3	(-1,4; 1,2)	660	0,1	(0; 0,2)	-1,40 (-2,70; - 0,10)	0,0355
Procentowa zmiana wartości nie-HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]									
ORION 9/10/11 DM	510 dni	711	-	-	660	-	-	-48,70 (-51,70; - 45,60)*	0,3464
ORION 1 DM	180 dni	7	-48,1	10,5	9	-3,5	18,3	-44,60 (-58,86; - 30,34)	<0,0001
Metaanaliza (random effects model)		718	-	-	669	-	-	-48,52 (-51,50; - 45,54)	<0,001
Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej [%]									
ORION 9/10/11 DM	510 dni	711	-	-	660	-	-	-44,30 (-46,90; - 41,70)*	<0,0001
ORION 1 DM	180 dni	7	-43,1	10,3	9	-3,2	15,3	-39,90 (-52,48; - 27,32)	<0,0001
Metaanaliza (random effects model)		718	-	-	669	-	-	-44,12 (-46,67; - 41,57)	<0,0001
Procentowa zmiana wartości trójglicerydów w stosunku do wartości wyjściowej [%]									
ORION 9/10/11 DM	510 dni	711	-	-	660	-	-	-10,80 (-15,70; - 5,80)*	<0,0001
ORION 1 DM	180 dni	7	-7,2	(-21,3; 3,8)	9	-12,5	(-23,5; -8,3)	5,30 (-9,37; 19,97)	0,4906
Metaanaliza (random effects model)		718	-	-	669	-	-	-4,29 (-19,78; 11,19)	0,587
Procentowa zmiana wartości Lp(a) w stosunku do wartości wyjściowej [%]									
ORION 9/10/11 DM	510 dni	711	-	-	660	-	-	-23,70 (-26,9; - 20,40)*	<0,0001
ORION 1 DM	180 dni	7	-33,3	-2,3	9	(-51,7; 15,9)	(-7,7; 12,4)	-31,00 (-66,26; 4,26)	0,1069
Metaanaliza (random effects model)		718	-	-	669	-	-	-23,76 (-27,00; - 20,53)	<0,001

ASCVD - choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); DM - cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*); LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); nie-HDL-C - Cholesterol nie-HDL (ang. *non-HDL Cholesterol*); ApoB - Apolipoproteina B; Lp(a) - Lipoproteina(a); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD - średnia ważona różnica (ang. *weighted mean difference*).

* Brak możliwości policzenia własnych statystyk, wykorzystano statystyki raportowane przez autorów publikacji.

W przypadku wszystkich punktów końcowych w zakresie osiągania progów LDL-C na podstawie wartości LDL-C w 510. dniu odnotowano wyniki istotnie statystycznie na korzyść inkisiranu - patrz Tab. 34. Dane pochodzą z publikacji ORION 9/10/11 DM.

Tab. 34. Pacjenci osiągający progi LDL-C na podstawie średnich wartości LDL-C w 510. dniu – populacja ASCVD + DM, inkisiran vs standardowe postępowanie.

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<1,4 mmol/L	445/620 (71,8%)	35/571 (6,1%)	38,94 (26,52; 57,18)	<0,0001	0,66 (0,62; 0,70)	<0,0001	1,52 NNTB (1,43; 1,62) NNTB
≥50% redukcja od wartości wyjściowej	422/620 (68,1%)	21/571 (3,7%)	55,82 (34,98; 89,08)	<0,0001	0,64 (0,60; 0,68)	<0,0001	1,55 NNTB (1,46; 1,66) NNTB

ASCVD - choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); DM - cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional benefit endpoint*); LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

4.2.6.2 Bezpieczeństwo

W zakresie większości ocenianych parametrów z zakresu bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami. Wyjątek stanowią ≥1 TESAE, w przypadku którego w zakresie miary RD oraz OR odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść inkisiranu oraz ≥1 istotny klinicznie TEAE w miejscu iniekcji, w przypadku którego w zakresie miary RD oraz OR odnotowano wynik istotny statystycznie na niekorzyść inkisiranu.

Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa – populacja ASCVD + DM, inkisiran vs standardowe postępowanie.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
ORION 9/10/11 DM	Pacjenci z ≥1 TEAE	572/711 (80,5%)	542/658 (82,4%)	0,88 (0,67; 1,16)	0,3619	-0,02 (- 0,06; 0,02)	0,361	-
	Pacjenci z ≥1 TESAE	167/711 (23,5%)	186/658 (28,3%)	0,78 (0,61; 0,99)	0,0436	-0,05 (- 0,09; 0,00)	0,044	20,92 NNTH (10,61; 727,70) NNTH
	Pacjenci z ≥1 zdarzeniem prowadzącym do przerwania badania	5/711 (0,7%)	2/658 (0,3%)	2,32 (0,45; 12,01)	0,3148	0,00 (0,00; 0,01)	0,293	-
	ALT >3x ULN	4/711 (0,6%)	1/658 (0,2%)	3,72 (0,41; 33,34)	0,2408	0,00 (0,00; 0,01)	0,198	-
	ALP >2x ULN	5/711 (0,7%)	1/658 (0,2%)	4,65 (0,54; 39,93)	0,1610	0,01 (0,00; 0,01)	0,113	-

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
	AST >3x ULN	4/711 (0,6%)	4/658 (0,6%)	0,93 (0,23; 3,71)	0,9125	0,00 (- 0,01; 0,01)	0,913	-
	CK >5x ULN	6/711 (0,8%)	7/658 (1,1%)	0,79 (0,26; 2,37)	0,6757	0,00 (- 0,01; 0,01)	0,676	-
	Kreatynina >2 mg/dl	27/711 (3,8%)	29/658 (4,4%)	0,86 (0,50; 1,46)	0,5696	-0,01 (- 0,03; 0,01)	0,570	-
	Bilirubina >3 x ULN	3/711 (0,4%)	4/658 (0,6%)	0,69 (0,15; 3,11)	0,6317	0,00 (- 0,01; 0,01)	0,632	-
	Liczba płytek <75 x 10 ⁹ /L	0/711 (0,0%)	0/658 (0,0%)	-	-	0,00 (0,00; 0,00)	1,000	-
	Pacjenci z ≥1 istotnym klinicznie TEAE w miejscu iniekcji	20/711 (2,8%)	7/658 (1,1%)	2,69 (1,13; 6,41)	0,0253	0,02 (0,00; 0,03)	0,018	57,17 NNTH (31,30; 330,17) NNTH

ASCVD - choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); DM - cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*); AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*); TESA - poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent serious adverse events*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*); ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; ALP - fosfataza alkaliczna; CK – kinaza kreatyniny; ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*).

4.2.7 ASCVD + CKD

W przypadku populacji ASCVD + CKD zidentyfikowano dwie prace, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inkisiranu w zależności od współistnienia przewlekłej choroby nerek:

- publikacja ORION 1/7 CKD;
- abstrakt ORION 9/10/11 CKD.

W publikacji ORION 1/7 CKD przedstawiono wyniki z dwóch badań ORION 1 i ORION 7. Badanie ORION 7 jest badaniem niekontrolowanym, w związku z powyższym w ramach niniejszej analizy nie przedstawiono wyników raportowanych w badaniu ORION 7. W przypadku badania ORION 1 uwzględniono pojedyncze podanie inkisiranu oraz podanie dwóch dawek inkisiranu. W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki raportowane dla pacjentów, którzy otrzymali dwie dawki inkisiranu.

W przypadku abstraktu ORION 9/10/11 CKD raportowano łącznie wyniki dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w 3 badaniach, w tym badaniu ORION-9, w przypadku którego uwzględniono pacjentów z HeFH. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego analizowana populacja dotyczy pacjentów z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego, tj. nie dotyczy pacjentów z HeFH. Ze względu na fakt, że w badaniach ORION 9/10/11 inkisiran był stosowany w dłuższym horyzoncie czasowym, zdecydowano się przedstawić wyniki z powyższego abstraktu, pomimo uwzględnienia w nim danych również dla pacjentów z HeFH (w abstrakcie nie podano jak dużą część stanowili

pacjenci z badania ORION-9). Ponadto należy podkreślić, że zdecydowana większość pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chorobą przewlekłą nerek uwzględnionych w badaniu miała ASCVD, tj. około 93%.

W żadnej z wyżej wymienionych prac nie dysponowano populacją idealnie odpowiadającą populacji uwzględnionej we wnioskowanym programie. W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla najbardziej zbliżonej populacji, tj. populacji pacjentów z umiarkowaną chorobą przewlekłą nerek oraz umiarkowaną do ciężkiej chorobą przewlekłą nerek, które zostały zdefiniowane następująco:

- ORION 1: pacjenci z umiarkowaną CKD: eGFR: 30-59 mL/min/1,73 m²;
- ORION 9/10/11: pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej CKD: <60 mL/min/1,73 m².

4.2.7.1 Skuteczność

Zarówno w zakresie procentowej zmiany wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej jak i w zakresie bezwzględnej zmiany wartości LDL-C odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść inkisiranu (zarówno w przypadku badania ORION-1 jak i badania ORION 9/10/11) – patrz Tab. 36.

Tab. 36. Zmiana wartości LDL-C vs wartość wyjściowa – populacja ASCVD + CKD, inkisiran vs standardowe postępowanie.

Badanie	Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]									
ORION 1	180 dzień	16	-57,49*	19,16	17	8,42*	17,73	-65,91 (-78,53; -53,29)	<0,0001
ORION 9/10/11	510 dzień	200	-	-	205	-	-	-51,50 (-58,40; -44,60)**	<0,0001
Metaanaliza (<i>random effects model</i>)		216	-	-	222	-	-	-57,70 (-71,68; -43,71)	<0,001
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL]									
ORION 9/10/11	510 dzień	200	-	-	205	-	-	-60,80 (-67,30; -54,30)**	<0,0001

ASCVD - choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

* Dane odczytane z wykresu, przy wykorzystaniu programu WebPlotDigitizer; ** Brak możliwości policzenia własnych statystyk, wykorzystano statystyki raportowane przez autorów abstraktu.

4.2.7.2 Bezpieczeństwo

Ze względu na fakt, że w publikacji ORION 1/7 CKD bezpieczeństwo dla ramienia inkisiranu analizowano łącznie na podstawie wyników badania ORION 7 oraz badania ORION 1, odstąpiono od przedstawiania wyników z zakresu bezpieczeństwa raportowanych w publikacji ORION 1/7 CKD. W niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie wyniki raportowane w abstrakcie ORION 9/10/11.

W zakresie większości ocenianych parametrów z zakresu bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami. Wyjątek stanowi

TEAE w miejscu wstrzyknięcia, w przypadku którego jedynie w zakresie miary RD odnotowano wynik istotny statystycznie na niekorzyść inkisiranu.

Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa – populacja ASCVD + CKD, inkisiran vs standardowe postępowanie.

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
TEAES	157/199 (78,9%)	165/205 (80,5%)	0,91 (0,56; 1,47)	0,6906	-0,02 (-0,09; 0,06)	0,691	-
TESAE	51/199 (25,6%)	65/205 (31,7%)	0,74 (0,48; 1,14)	0,1776	-0,06 (-0,15; 0,03)	0,176	-
AEs prowadzące do przerwania leczenia	7/199 (3,5%)	6/205 (2,9%)	1,21 (0,40; 3,66)	0,7369	0,01 (-0,03; 0,04)	0,737	-
Osoby z co najmniej jednym TEAE w miejscu wstrzyknięcia leku*	7/199 (3,5%)	1/205 (0,5%)	7,44 (0,91; 61,01)	0,0617	0,03 (0,00; 0,06)	0,030	33,01 NNTH (17,36; 335,30) NNTH
ALT >3x ULN	0/199 (0,0%)	1/205 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,44)	0,5116	0,00 (-0,02; 0,01)	0,479	-
AST >3x ULN	0/199 (0,0%)	1/205 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,44)	0,5116	0,00 (-0,02; 0,01)	0,479	-
ALP >2x ULN	2/199 (1,0%)	3/205 (1,5%)	0,68 (0,11; 4,14)	0,6787	0,00 (-0,03; 0,02)	0,676	-
CK >5x ULN	4/199 (2,0%)	0/205 (0,0%)	9,46 (0,51; 176,88)	0,1326	0,02 (0,00; 0,04)	0,068	-
Kreatynina >2 mg/dl	26/199 (13,1%)	24/205 (11,7%)	1,13 (0,63; 2,05)	0,6787	0,01 (-0,05; 0,08)	0,679	-

ASCVD - choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*); TESAE - poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent serious adverse events*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*); ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; ALP - fosfataza alkaliczna; CK – kinaza kreatyniny; ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*).

* Zdarzenia miały charakter od łagodnego do umiarkowanego.

4.3 Pacjenci z ekstremalnym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy

W przypadku populacji z ekstremalnym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy nie zidentyfikowano żadnego badania dla inkisiranu, w którym oceniano tak zdefiniowaną populację. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku populacji ekstremalnego ryzyka przedstawiono wyniki dla innego leku należącego również do klasy inhibitorów PCSK-9, tj. alirokumabu, w przypadku którego zidentyfikowano wyniki raportowane w populacji pacjentów z ekstremalnym ryzykiem. Leki

działające na białko PCSK9 mimo odmiennego mechanizmu (inklisiran vs alirokumab i ewolukumab) powodują podobne efekty metaboliczne (LDL) i kliniczne, zachodzi zatem efekt klasy.

W przypadku alirokumabu zidentyfikowano jedno badanie, w którym omówiono wyniki raportowane w populacji pacjentów z ekstremalnym ryzykiem – badanie ODDYSEY OUTCOMES PVD/ACS.

Badanie ODDYSEY OUTCOMES PVD/ACS

Badanie ODDYSEY OUTCOMES to podwójnie zaślepienie badanie III fazy, w którym oceniano stosowanie alirokumabu vs postępowanie standardowe. Mediana czasu obserwacji w badaniu wyniosła 2,8 lata. Do badania włączano pacjentów, którzy byli hospitalizowani z powodu ACS (zdefiniowanego jako zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dusznica bolesna) od 1 do 12 miesięcy przed randomizacją. Kwalifikujący się pacjenci mieli poziom LDL-C wynoszący co najmniej 70 mg/dl (1,81 mmol/l), nie-HDL co najmniej 100 mg/dl (2,59 mmol/l) lub ApoB co najmniej 80 mg/dl. Spośród 18 924 pacjentów włączonych do badania ODDYSEY OUTCOMES, 8,2% miało chorobę wielonaczyniową.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu ODDYSEY OUTCOMES był:

- MACE (ang. *major cardiovascular events*) złożony ze zgonu z powodu choroby wieńcowej, nieśmiertelnego zawału mięśnia sercowego, śmiertelnego lub nieśmiertelnego udaru niedokrwinnego lub niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji.

W ramach niniejszej analizy analizowano jedynie skuteczność raportowaną w badaniu ODDYSEY OUTCOMES PVD/ACS. Ze względu na wyniki raportowane dla innego inhibitora PCSK-9 niż wnioskowana substancja, odstąpiono od przedstawiania danych z zakresu analizy bezpieczeństwa.

W Tab. 38 przedstawiono skrótową charakterystykę pacjentów z chorobą wielonaczyniową uwzględnioną w badaniu ODDYSEY OUTCOMES PVD/ACS.

Tab. 38. Charakterystyka pacjentów z badania ODDYSEY OUTCOMES PVD/ACS.

Parametr	CAD i PAD, N = 610	CAD i CeVD, N = 795	CAD, PAD i CeVD, N = 149
Wiek w latach, mediana	62 (56; 68)	62 (56; 69)	66 (60; 71)
Liczba kobiety, n (%)	163 (26,7)	264 (33,2)	37 (24,8)
Liczba pacjentów stosujących statyny w wysokich dawkach, n (%)	525 (86,1)	679 (85,4)	121 (81,2)
Liczba pacjentów stosujących inną terapię obniżającą poziom lipidów, n (%)	75 (12,3)	102 (12,8)	24 (16,1)
Liczba pacjentów nie stosujących terapii obniżającej poziom lipidów, n (%)	10 (1,6)	14 (1,8)	4 (2,7)

Parametr	CAD i PAD, N = 610	CAD i CeVD, N = 795	CAD, PAD i CeVD, N = 149
Poziom LDL-C w mg/dL, mediana	91 (76; 108)	90 (75; 109)	95 (80; 115)

LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); CAD - Choroba niedokrwienna serca (ang. *Coronary Artery Disease*); PAD - Choroba tętnic obwodowych (ang. *Peripheral Artery Disease*); CeVD - Choroba naczyń mózgowych (ang. *Cerebrovascular Disease*).

4.3.1 Skuteczność leczenia

Dane raportowane w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych przedstawiono dla pacjentów z chorobą wielonaczyniową. W zakresie wszystkich zgonów odnotowano wynik istotnie statystyczny na korzyść inhibitora PCSK-9 – patrz Tab. 39. W przypadku MACE nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

Tab. 39. Istotne klinicznie punkty końcowe – populacja ekstremalnego ryzyka, alirokumab vs standardowe postępowanie.

Punkt końcowy	Interwencja		Komparator		HR (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N	
MACE*	163 (20,9)	779	186 (24,0)	775	0,86 (0,69, 1,06)
Wszystkie zgony	66 (8,5)	779	87 (11,2)	775	0,71 (0,51, 0,97)

HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); MACE - duże zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. *major cardiovascular events*).

* Zgon z powodu choroby wieńcowej, nieśmiertelnego zawału mięśnia sercowego, śmiertelnego lub nieśmiertelnego udaru niedokrwiennego lub niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji.

4.4 Populacja z nietolerancją statyn

W przypadku populacji nietolerującej statyn uwzględniono porównanie inklisiranu ze:

- standardowym postępowaniem obejmującym stosowanie m.in. ezetymibu.

W przypadku inklisiranu, w toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano tylko jedną pracę, w której oceniano skuteczność inklisiranu w populacji pacjentów nietolerujących statyn, tj.

- abstrakt, w którym uwzględniono wyniki dla pacjentów nietolerujących statyn – pacjenci uwzględnieni w badaniu ORION 10 i ORION 11 – ORION 10/11 INTOLERANCE.

W ramach powyżej wymienionego abstraktu, przedstawiono wyniki dla porównania inklisiranu ze standardowym postępowaniem. W abstrakcie zaznaczono, że uwzględniono pacjentów, którzy na początku badania nie stosowali statyn, tj. 252 pacjentów (7,9% łącznej populacji objętej badaniami ORION 10 i 11). Zgodnie z danymi przedstawionymi w głównej publikacji do badań ORION 10/11 [Ray 2020], 132 pacjentów z ramienia inklisiranu oraz 136 pacjentów z ramienia postępowania standardowego stosuje ezetymib, co może wskazywać, że większość pacjentów uwzględnionych w abstrakcie ORION 10/11 INTOLERANCE stosowała ezetymib.

Pacjenci nietolerujący statyn, zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego zostali uwzględnieni we wszystkich wnioskowanych populacjach, tj. pacjenci z HeFH jak również pacjenci z bardzo dużym/ekstremalnym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego.

Jak wspomniano powyżej, w toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano tylko jedną pracę, w której oceniano inkisiran w populacji pacjentów nietolerującej statyn. W badaniu ORION 10/11 uwzględniono głównie pacjentów z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego. W przypadku pacjentów z HeFH oraz ekstremalnym ryzykiem nie zidentyfikowano żadnych prac, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inkisiranu w populacji pacjentów nietolerujących statyn.

4.4.1 Inkisiran vs standardowe postępowanie

Jak wspomniano powyżej w analizie uwzględniono abstrakt konferencyjny do badań ORION 10 i 11 [ORION 10/11 INTOLERANCE].

4.4.1.1 Skuteczność

Zarówno w zakresie procentowej zmiany wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej jak i w zakresie bezwzględnej zmiany wartości LDL-C odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść inkisiranu – patrz Tab. 40.

Tab. 40. Zmiana wartości LDL-C vs wartość wyjściowa – populacja nietolerująca statyn, inkisiran vs standardowe postępowanie.

Horyzont	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]								
510 dzień	124	-43,10	26,99	128	2,70	26,26	-45,80 (-52,38; -39,22)	<0,0001
Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL]								
510 dzień	124	-70,00	34,66	128	-2,00	38,10	-68,00 (-76,99; -59,01)	<0,0001

LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

4.4.1.2 Bezpieczeństwo

W zakresie analizowanych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi terapiami – patrz Tab. 41.

Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa – populacja nietolerująca statyn, inkisiran vs standardowe postępowanie.

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
TEAEs	104/124 (83,9%)	105/128 (82,0%)	1,14 (0,59; 2,20)	0,6980	0,02 (-0,07; 0,11)	0,698	-
AEs prowadzące do przerwania leczenia	8/124 (6,5%)	3/128 (2,3%)	2,87 (0,74; 11,09)	0,1256	0,04 (-0,01; 0,09)	0,111	-
Bóle mięśni	6/124 (4,8%)	6/128 (4,7%)	1,03 (0,32; 3,30)	0,9551	0,00 (-0,05; 0,05)	0,955	-
Oslabienie mięśni	2/124 (1,6%)	2/128 (1,6%)	1,03 (0,14; 7,45)	0,9745	0,00 (-0,03; 0,03)	0,974	-

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ból mięśniowo-szkieletowy	7/124 (5,6%)	6/128 (4,7%)	1,22 (0,40; 3,73)	0,7315	0,01 (-0,05; 0,06)	0,731	-

AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*).

5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

5.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 42.) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Leqvio® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 42. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 04.06.2025) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance według grup reakcji
Choroby krwi i układu limfatycznego	19
Choroby serca	109
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	2
Choroby ucha i błędnika	26
Choroby endokrynologiczne	7
Choroby oka	53
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	247
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	790
Choroby wątroby i dróg żółciowych	34
Choroby układu odpornościowego	53
Infekcje i choroby pasożytnicze	119
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	102
Odchylenia w parametrach badań	542
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	70
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	542
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	28
Choroby układu nerwowego	305
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	2
Kwestie związane z produktem	8
Choroby psychiczne	97
Choroby nerek i układu moczowego	38
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	125

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance według grup reakcji
Choroby układu rozrodczego i piersi	16
Choroby skóry i tkanki podskórnej	279
Zaburzenia społeczne	6
Procedury chirurgiczne i medyczne	1
Choroby naczyniowe	74
ŁĄCZNIE	1 844

5.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Leqvio®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 43.).

Tab. 43. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 04.06.2025) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	44
Choroby serca	258
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	4
Choroby ucha i błędnika	119
Choroby endokrynologiczne	16
Choroby oka	130
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	964
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	3 162
Choroby wątroby i dróg żółciowych	59
Choroby układu odpornościowego	146
Infekcje i choroby pasożytnicze	664
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	753
Odchylenia w parametrach badań	1 730
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	226
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 072
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	65
Choroby układu nerwowego	1 035
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Kwestie związane z produktem	73
Choroby psychiczne	333
Choroby nerek i układu moczowego	170
Choroby układu rozrodczego i piersi	46
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	652
Choroby skóry i tkanki podskórnej	867
Zaburzenia społeczne	11
Procedury chirurgiczne i medyczne	4
Choroby naczyniowe	248

5.3 FAERS

Przy użyciu interaktywnego narzędzia FAERS Public Dashboard stworzonego przez FDA, które umożliwia przeszukiwanie bazy danych FAERS, zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Leqvio®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych.

Tab. 44. Amerykańska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 04.06.2025) [www.fda.gov].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie FAERS
Liczba wszystkich zgłoszonych zdarzeń	5 031
Liczba poważnych zdarzeń	1 600
Liczba zgonów	110
Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane (wybrano 30 najczęściej zgłaszanych zdarzeń)	
Artralgia (ból stawów)	575
Ból w miejscu wstrzyknięcia	441
Mialgia (ból mięśni)	425
Ból kończyny	357
Wzrost stężenia cholesterolu LDL	313
Ból	291
Biegunka	274
Zmęczenie	271
Nieskuteczność leku	254
Duszność	235
Ból głowy	189
Wysypka	173
Skurcze mięśni	169

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie FAERS
Błąd w przechowywaniu produktu	164
Zakażenie układu moczowego	141
Kaszel	140
Nudności	137
Zawroty głowy	137
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	137
Ból pleców	135
Świąd	131
Wzrost stężenia cholesterolu we krwi	126
Ból w miejscu wstrzyknięcia	111
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	106
Wzrost stężenia trójglicerydów we krwi	103
Złe samopoczucie	96
Astenia (osłabienie)	94

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 opracowania z zakresu efektywności praktycznej inklisiranu ocenianego we wnioskowanych subpopulacjach. W ramach zidentyfikowanych opracowań wykazano, że u pacjentów, u których rozpoczęto leczenie inklisiranem poziom przestrzegania zaleceń był zdecydowanie wyższy niż u pacjentów przyjmujących inhibitory PCSK9, co natomiast prowadziło do większych redukcji poziomu LDL-C i zdarzeń ASCVD.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono również opracowania z zakresu efektywności praktycznej opublikowane dla innych inhibitorów PCSK-9 (alirokumab/ewolokumab). Leki działające na białko PCSK9 mimo odmiennego mechanizmu (inklisiran vs alirokumab i ewolokumab) powodują podobne efekty metaboliczne (LDL) i kliniczne, zachodzi zatem efekt klasy. W ramach niniejszej analizy uwzględniono również badania, które zawierały wyniki dotyczące stosowania inhibitorów PCSK-9 we wnioskowanych subpopulacjach pacjentów. Ponadto w ramach niniejszej analizy uwzględniono te prace, w których wyniki przedstawiono głównie dla rasy białej. W ramach zidentyfikowanych opracowań wykazano, że stosowanie inhibitorów PCSK-9 jest w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej jest skuteczną i bezpieczną opcją leczenia.

Szczegółowe dane na temat zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 45. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej.

Nazwa/kod badania	Metodyka		Sposób oceny	Wyniki		Wnioski																					
	Typ badania	Pacjenci																									
Rosenson 2025	Retrospektywne badanie obserwacyjne, oparte na danych z praktyki klinicznej	W badaniu wykorzystano dane z bazy zdrowotnej Komodo (lata 2022-2023), obejmujące roczną obserwację dorosłych pacjentów w USA z rozpoznaniem ASCVD, HeFH lub pierwotnej hiperlipidemii, u których mimo leczenia statynami utrzymywał się podwyższony poziom LDL-C. Pacjenci ci kwalifikowali się do rozpoczęcia wspomagającej terapii hipolipemizującej z zastosowaniem inkisiranu lub przeciwciał monoklonalnych PCSK9.	Ocena skuteczności leczenia oparta była na procentowej zmianie stężenia LDL-C w zależności od poziomu przestrzegania zaleceń terapeutycznych, na podstawie danych dotyczących pacjentów stosujących statyny. Przyjęto, że skuteczność farmakologiczna inkisiranu i przeciwciał monoklonalnych PCSK9 jest porównywalna, co pozwoliło skupić analizę na różnicach w skuteczności leczenia wynikających z odmiennych poziomów adherencji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.	Wyniki analizowane w populacjach: ASCVD, HeFH, PH.		Lepsze przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w warunkach rzeczywistych w przypadku inkisiranu, dzięki jego schematowi dawkowania dwa razy do roku, przewidywane jest jako czynnik prowadzący do większej redukcji poziomu LDL-C oraz liczby incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9, poprzez: Około 50% większą redukcję poziomu LDL-C skorygowaną o adherencję w ciągu 12 miesięcy, oraz około 42% większą liczbę zapobiegniętych incydentów sercowo-naczyniowych.																					
				<table><tr><th>Wskaźnik</th><th>ASCVD</th><th>HeFH</th><th>PH</th></tr><tr><td>Baseline (mg/dL)</td><td>143,1</td><td>154,7</td><td>139,2</td></tr><tr><td>Średni poziom LDL-C po 12. miesiącach leczenia (mg/dL)</td><td>93,2</td><td>100,8</td><td>90,7</td></tr><tr><td>Średnia zmiana (%) stężenia LDL-C po 12. miesiącach leczenia</td><td>49,9 (34,8)</td><td>53,9 (34,8)</td><td>48,5 (34,8)</td></tr></table>	Wskaźnik		ASCVD	HeFH	PH	Baseline (mg/dL)	143,1	154,7	139,2	Średni poziom LDL-C po 12. miesiącach leczenia (mg/dL)	93,2	100,8	90,7	Średnia zmiana (%) stężenia LDL-C po 12. miesiącach leczenia	49,9 (34,8)	53,9 (34,8)	48,5 (34,8)	Wyniki analizowane w populacji bardzo wysokiego ryzyka (liczba zdarzeń/100 000 pacjentów w ciągu 5 lat).					
Wskaźnik	ASCVD	HeFH	PH																								
Baseline (mg/dL)	143,1	154,7	139,2																								
Średni poziom LDL-C po 12. miesiącach leczenia (mg/dL)	93,2	100,8	90,7																								
Średnia zmiana (%) stężenia LDL-C po 12. miesiącach leczenia	49,9 (34,8)	53,9 (34,8)	48,5 (34,8)																								
				<table><tr><th>Wskaźnik</th><th>ASCVD</th><th>HeFH</th><th>PH</th></tr><tr><td>Ogólne zdarzenia sercowo-naczyniowe</td><td>16 000</td><td>14 519</td><td>13 273</td></tr><tr><td>Poważne zdarzenia wieńcowe</td><td>11 101</td><td>8 724</td><td>7 994</td></tr><tr><td>Rewaskularyzacja</td><td>2 339</td><td>4 492</td><td>4 116</td></tr><tr><td>Zawał</td><td>3 015</td><td>2 082</td><td>1 894</td></tr></table>	Wskaźnik		ASCVD	HeFH	PH	Ogólne zdarzenia sercowo-naczyniowe	16 000	14 519	13 273	Poważne zdarzenia wieńcowe	11 101	8 724	7 994	Rewaskularyzacja	2 339	4 492	4 116	Zawał	3 015	2 082	1 894		
Wskaźnik	ASCVD	HeFH	PH																								
Ogólne zdarzenia sercowo-naczyniowe	16 000	14 519	13 273																								
Poważne zdarzenia wieńcowe	11 101	8 724	7 994																								
Rewaskularyzacja	2 339	4 492	4 116																								
Zawał	3 015	2 082	1 894																								

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski															
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny																	
					Pełne przestrzeganie (PDC $\geq 80\%$) zaobserwowano u 79% pacjentów leczonych inkisiranem w porównaniu z 56% pacjentów leczonych PCSK9.															
Niu 2024	Retrospektywne badanie obserwacyjne	W badaniu wykorzystano bazę danych US Komodo Health z okresu od 1 stycznia 2021 r. do 31 października 2023 r. Komodo Health to reprezentatywna w skali kraju baza danych, która obejmuje 330 milionów pacjentów w Stanach Zjednoczonych; pochodzi z otwartych i zamkniętych baz danych administracyjnych. Leczenie polegało na podawaniu inkisiranu (dawka początkowa, następnie po 3 miesiącach, a następnie dwa razy w roku), alirokumabu (co 2 tygodnie lub raz w miesiącu) lub ewolokumabu (co 2 tygodnie lub raz w miesiącu).	W badaniu tym oceniono przestrzeganie zaleceń i trwałość leczenia po 12 miesiącach u pacjentów, którzy od 2022 r. rozpoczęli leczenie inkisiranem, alirokumabem lub ewolokumabem. Ciągłość terapii zdefiniowano jako pacjentów, którzy: • Pozostawali na terapii w 12. miesiącu; • Bez przerwy przekraczającej: >60 dni dla alirokumabu lub ewolokumabu, >90 dni dla inkisiranu; • Okres przerwy liczono między ostatnim dniem dostępności poprzedniej recepty a rozpoczęciem kolejnej terapii.	Wyniki dotyczące adherencji analizowano w populacjach: CAD, PAD, CAD + PAD, IS/TIA. <table><thead><tr><th>Subpopulacja</th><th>n (%)</th><th>Wskaźnik adherencji, średnia (SD)</th></tr></thead><tbody><tr><td>CAD</td><td>432 (50)</td><td>0,90 (0,19)</td></tr><tr><td>PAD</td><td>25 (3)</td><td>0,88 (0,22)</td></tr><tr><td>CAD + PAD</td><td>103 (12)</td><td>0,91 (0,18)</td></tr><tr><td>IS/TIA</td><td>19 (2)</td><td>0,92 (0,19)</td></tr></tbody></table>	Subpopulacja	n (%)	Wskaźnik adherencji, średnia (SD)	CAD	432 (50)	0,90 (0,19)	PAD	25 (3)	0,88 (0,22)	CAD + PAD	103 (12)	0,91 (0,18)	IS/TIA	19 (2)	0,92 (0,19)	U pacjentów, u których rozpoczęto leczenie inkisiranem, odsetek dni objętych leczeniem (PDC) po 12 miesiącach był istotnie wyższy w porównaniu z pacjentami otrzymującymi alirokumab lub ewolokumab; wysoki poziom przestrzegania zaleceń obserwowano wśród pacjentów, u których wcześniej wystąpiła choroba tętnic wieńcowych, choroba tętnic obwodowych lub udar niedokrwienny mózgu/przemijający atak niedokrwienny mózgu. Około 80% pacjentów nadal przyjmowało inkisiran po 12 miesiącach od
Subpopulacja	n (%)	Wskaźnik adherencji, średnia (SD)																		
CAD	432 (50)	0,90 (0,19)																		
PAD	25 (3)	0,88 (0,22)																		
CAD + PAD	103 (12)	0,91 (0,18)																		
IS/TIA	19 (2)	0,92 (0,19)																		

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski																														
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny																																
Snel 2023	Retrospektywne badanie obserwacyjne	Badanych wybrano z bazy danych EAS FHSC, która jest międzynarodową bazą danych pacjentów z FH. Pacjenci pochodzili z ośrodka Pacjenci pochodzili z ośrodka zlokalizowanego w Belgii. Włączanie pacjentów belgijskich do bazy danych EAS FHSC jest przy użyciu kryterium Dutch Lipid Clinic Network-Score. Podawane leczenie przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko PCSK9 obejmowało alirokumab 75 mg, alirokumab 150 mg lub evolocumab 140 mg. Leczenie było podawane samodzielnie lub podskórnie co 2 tygodnie.	Skuteczność oceniano na podstawie zmniejszenia obliczonego LDL-C i odsetka pacjentów osiagających najnowsze cele LDL-C określone w wytycznych ESC/EAS z 2019 r. dotyczących leczenia dyslipidemii. Bezpieczeństwo mierzone, rejestrując różne działania niepożądane i badając przyczyny przerwania leczenia. Drugorzędne punkty końcowe obejmowały odsetek pacjentów stosujących jednocześnie statyny i ezetimib, a także wpływ tych dwóch leków na ogólną skuteczność w obniżaniu LDL-C i osiaganiu celów LDL-C. Wyniki oceniane były w pierwszym roku leczenia oraz na końcu badania (ok. 3 lat).	Wyniki analizowano jedynie w populacji ACS. Ponad połowa pacjentów (55%) była na terapii statynami o wysokiej intensywności. <table><thead><tr><th>Wskaźnik</th><th>Pacjenci z ACS (N=60)</th></tr></thead><tbody><tr><td>LDL-C przed leczeniem anty-PCSK9</td><td>159,5 ± 52,7</td></tr><tr><td>Data rozpoczęcia leczenia anty-PCSK9</td><td>Mediana: 08/2017 Średnia: 09/2017</td></tr><tr><td colspan="2">LDL-C w pierwszym roku leczenia</td></tr><tr><td>Wartość bezwzględna (mg/dL)</td><td>68,3 ± 41,8</td></tr><tr><td>LDL-C zredukowane (mg/dL)</td><td>91,2 ± 57,6</td></tr><tr><td>Redukcja względna (%)</td><td>58% ± 28%</td></tr><tr><td>Odsetek osiągnięcia celu (%)</td><td>29 (48%)</td></tr><tr><td colspan="2">LDL-C w ostatnim roku leczenia</td></tr><tr><td>Czas obserwacji (lata)</td><td>3,1 ± 1,7</td></tr><tr><td>LDL-C zredukowane (mg/dL)</td><td>71,7 ± 53,4</td></tr><tr><td>Wartość bezwzględna (mg/dL)</td><td>86,1 ± 51,9</td></tr><tr><td>Redukcja względna (%)</td><td>52% ± 22%</td></tr><tr><td>Odsetek osiągnięcia celu w całym okresie (%)</td><td>43% (72%)</td></tr><tr><td>Średnia redukcja LDL-C w czasie (%)</td><td>57% ± 22%</td></tr></tbody></table>	Wskaźnik	Pacjenci z ACS (N=60)	LDL-C przed leczeniem anty-PCSK9	159,5 ± 52,7	Data rozpoczęcia leczenia anty-PCSK9	Mediana: 08/2017 Średnia: 09/2017	LDL-C w pierwszym roku leczenia		Wartość bezwzględna (mg/dL)	68,3 ± 41,8	LDL-C zredukowane (mg/dL)	91,2 ± 57,6	Redukcja względna (%)	58% ± 28%	Odsetek osiągnięcia celu (%)	29 (48%)	LDL-C w ostatnim roku leczenia		Czas obserwacji (lata)	3,1 ± 1,7	LDL-C zredukowane (mg/dL)	71,7 ± 53,4	Wartość bezwzględna (mg/dL)	86,1 ± 51,9	Redukcja względna (%)	52% ± 22%	Odsetek osiągnięcia celu w całym okresie (%)	43% (72%)	Średnia redukcja LDL-C w czasie (%)	57% ± 22%	rozpoczęcia leczenia, w porównaniu z 56,6% i 56,3% u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie alirokumabem lub ewolokumabem. Badanie to potwierdziło, że przeciwciała monoklonalne anty-PCSK9 znacząco obniżyły LDL-C i pozwoliły znacząco zwiększyć liczbę pacjentów po ACS osiagających docelowe poziomy lipidów. Amplituda redukcji LDL-C i profil bezpieczeństwa obserwowane w praktyce klinicznej były bardzo podobne do tych z kontrolowanego badania klinicznego.
Wskaźnik	Pacjenci z ACS (N=60)																																		
LDL-C przed leczeniem anty-PCSK9	159,5 ± 52,7																																		
Data rozpoczęcia leczenia anty-PCSK9	Mediana: 08/2017 Średnia: 09/2017																																		
LDL-C w pierwszym roku leczenia																																			
Wartość bezwzględna (mg/dL)	68,3 ± 41,8																																		
LDL-C zredukowane (mg/dL)	91,2 ± 57,6																																		
Redukcja względna (%)	58% ± 28%																																		
Odsetek osiągnięcia celu (%)	29 (48%)																																		
LDL-C w ostatnim roku leczenia																																			
Czas obserwacji (lata)	3,1 ± 1,7																																		
LDL-C zredukowane (mg/dL)	71,7 ± 53,4																																		
Wartość bezwzględna (mg/dL)	86,1 ± 51,9																																		
Redukcja względna (%)	52% ± 22%																																		
Odsetek osiągnięcia celu w całym okresie (%)	43% (72%)																																		
Średnia redukcja LDL-C w czasie (%)	57% ± 22%																																		

Nazwa/kod badania	Metodyka	Pacjenci	Sposób oceny	Wyniki	Wnioski																																																			
Siemens 2024	Retrospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe	Pacjenci z kliniki lipidowej z Kanady. Kwalifikujące się osoby musiały mieć prawdopodobną lub pewną diagnozę HeFH na podstawie kryteriów Simona Broome'a lub Dutch Lipid Clinic Network. Pacjenci musieli otrzymać wcześniejsze lub obecne leczenie (przynajmniej jedną dawkę) inhibitorem PCSK9 monoklonalnym przeciwciałem (alirokumabem lub ewolokumabem).	Głównym celem było osiągnięcie $\geq 50\%$ redukcji stężenia LDL-C wartości początkowej do 12 miesięcy terapii inhibitorem PCSK9. Drugorzędne cele obejmowały: - osiągnięcie $\geq 40\%$ redukcji stężenia LDL-C od wartości początkowej do 12 miesięcy terapii; - bezwzględna i procentową zmianę parametrów lipidowych surowicy (LDL-C, całkowity cholesterol, HDL-C, nie-HDL-C i ApoB) od wartości początkowej do 3-11 miesięcy, 12-23 miesięcy i ≥ 24 miesięcy terapii; - bezwzględną i procentową redukcję Lp(a) od wartości początkowej do ≥ 3 miesięcy terapii; - wszelkie udokumentowane bariery w stosowaniu inhibitorów PCSK9 (np. koszt, działania niepożądane i nietolerancja).	<table><thead><tr><th>Czas obserwacji (miesiące)</th><th>n</th><th>LDL-C (mmol/L)</th><th>n</th><th>Nie-HDL-C (mmol/L)</th><th>n</th><th>ApoB (g/L)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Baseline</td><td>95</td><td>4,03 $\pm$ 1,38</td><td>95</td><td>4,90 $\pm$ 1,44</td><td>93</td><td>1,36 $\pm$ 0,36</td></tr><tr><td>3-11 (5,9 $\pm$ 1,8)</td><td>90</td><td>1,66 $\pm$ 1,03*</td><td>91</td><td>2,38 $\pm$ 1,12*</td><td>87</td><td>0,71 $\pm$ 0,30*</td></tr><tr><td>12-23 (15,0 $\pm$ 2,4)</td><td>62</td><td>1,68 $\pm$ 0,99*</td><td>64</td><td>2,48 $\pm$ 1,12*</td><td>57</td><td>0,72 $\pm$ 0,28*</td></tr><tr><td>≥ 24 (27,0 $\pm$ 3,6)</td><td>37</td><td>1,89 $\pm$ 1,01*</td><td>38</td><td>2,73 $\pm$ 1,04*</td><td>37</td><td>0,76 $\pm$ 0,27*</td></tr></tbody></table> * Wartości oznaczone gwiazdką wskazują na statystycznie istotne zmiany w stosunku do wartości początkowych (p < 0,05). <table><thead><tr><th>Czas obserwacji (miesiące)</th><th>% Zmiana LDL-C</th><th>% Zmiana nie-HDL-C</th><th>% Zmiana ApoB</th></tr></thead><tbody><tr><td>3-11 (5,9 $\pm$ 1,8)</td><td>-59,1 $\pm$ 21,4*</td><td>-51,7 $\pm$ 17,5*</td><td>-46,8 $\pm$ 19,5*</td></tr><tr><td>12-23 (15,0 $\pm$ 2,4)</td><td>-59,4 $\pm$ 18,5*</td><td>-50,5 $\pm$ 19,9*</td><td>-47,7 $\pm$ 21,4*</td></tr><tr><td>≥ 24 (27,0 $\pm$ 3,6)</td><td>-56,4 $\pm$ 20,2*</td><td>-47,5 $\pm$ 18,6*</td><td>-46,4 $\pm$ 20,4*</td></tr></tbody></table> * Oznacza statystycznie istotną różnicę (p < 0,001) w porównaniu do wartości początkowych dla każdego punktu czasowego U sześćdziesięciu procent pacjentów stwierdzono nietolerancję terapii statynami.	Czas obserwacji (miesiące)	n	LDL-C (mmol/L)	n	Nie-HDL-C (mmol/L)	n	ApoB (g/L)	Baseline	95	4,03 $\pm$ 1,38	95	4,90 $\pm$ 1,44	93	1,36 $\pm$ 0,36	3-11 (5,9 $\pm$ 1,8)	90	1,66 $\pm$ 1,03*	91	2,38 $\pm$ 1,12*	87	0,71 $\pm$ 0,30*	12-23 (15,0 $\pm$ 2,4)	62	1,68 $\pm$ 0,99*	64	2,48 $\pm$ 1,12*	57	0,72 $\pm$ 0,28*	≥ 24 (27,0 $\pm$ 3,6)	37	1,89 $\pm$ 1,01*	38	2,73 $\pm$ 1,04*	37	0,76 $\pm$ 0,27*	Czas obserwacji (miesiące)	% Zmiana LDL-C	% Zmiana nie-HDL-C	% Zmiana ApoB	3-11 (5,9 $\pm$ 1,8)	-59,1 $\pm$ 21,4*	-51,7 $\pm$ 17,5*	-46,8 $\pm$ 19,5*	12-23 (15,0 $\pm$ 2,4)	-59,4 $\pm$ 18,5*	-50,5 $\pm$ 19,9*	-47,7 $\pm$ 21,4*	≥ 24 (27,0 $\pm$ 3,6)	-56,4 $\pm$ 20,2*	-47,5 $\pm$ 18,6*	-46,4 $\pm$ 20,4*	W badaniu oceniono skuteczność inhibitorów PCSK9 w praktyce klinicznej w grupie pacjentów z HeFH, z których większość miała nietolerancję statyn. Prawie 75% pacjentów było w stanie osiągnąć $\geq 50\%$ redukcję (średnio 59%) stężenia LDL-C od wartości początkowej do około 12 miesiąca terapii, co jest zgodne z danymi z badań klinicznych. Inhibitory PCSK9 należy rozważyć u pacjentów z HeFH, którzy nie są w stanie osiągnąć $\geq 50\%$ redukcji parametrów lipidowych za pomocą standardowej terapii obniżającej poziom lipidów w celu złagodzenia ryzyka sercowo-naczyniowego.
Czas obserwacji (miesiące)	n	LDL-C (mmol/L)	n	Nie-HDL-C (mmol/L)	n	ApoB (g/L)																																																		
Baseline	95	4,03 $\pm$ 1,38	95	4,90 $\pm$ 1,44	93	1,36 $\pm$ 0,36																																																		
3-11 (5,9 $\pm$ 1,8)	90	1,66 $\pm$ 1,03*	91	2,38 $\pm$ 1,12*	87	0,71 $\pm$ 0,30*																																																		
12-23 (15,0 $\pm$ 2,4)	62	1,68 $\pm$ 0,99*	64	2,48 $\pm$ 1,12*	57	0,72 $\pm$ 0,28*																																																		
≥ 24 (27,0 $\pm$ 3,6)	37	1,89 $\pm$ 1,01*	38	2,73 $\pm$ 1,04*	37	0,76 $\pm$ 0,27*																																																		
Czas obserwacji (miesiące)	% Zmiana LDL-C	% Zmiana nie-HDL-C	% Zmiana ApoB																																																					
3-11 (5,9 $\pm$ 1,8)	-59,1 $\pm$ 21,4*	-51,7 $\pm$ 17,5*	-46,8 $\pm$ 19,5*																																																					
12-23 (15,0 $\pm$ 2,4)	-59,4 $\pm$ 18,5*	-50,5 $\pm$ 19,9*	-47,7 $\pm$ 21,4*																																																					
≥ 24 (27,0 $\pm$ 3,6)	-56,4 $\pm$ 20,2*	-47,5 $\pm$ 18,6*	-46,4 $\pm$ 20,4*																																																					

Nazwa/kod badania	Metodyka		Wnioski																														
	Typ badania	Sposób oceny																															
		Zebrano dane dotyczące przerwania terapii (zdefiniowanego jako zaprzestanie stosowania inhibitora PCSK9, ale ponowne rozpoczęcie w ciągu 24 miesięcy) i trwałego przerwania terapii (zdefiniowanego jako zaprzestanie stosowania inhibitora PCSK9 bez ponownego rozpoczęcia). Jeśli pacjent przerwał terapię inhibitorem PCSK9, nie zbierano dalszych danych dotyczących parametrów lipidowych.																															
Arca 2023	Badanie retrospektywne	Pacjenci z HeFH lub HoFH leczeni alirokumabem lub ewolokumabem w ośrodkach zlokalizowanych we Włoszech. Pacjenci z HeFH kwalifikowali się do terapii PCSK9 na podstawie: - wyniku według kryteriów DLCN >8; - poziomu LDL-C ≥ 130 mg/dL (lub ≥ 100 mg/dL w przypadku profilaktyki wtórnej) pomimo leczenia statyną w maksymalnej tolerowanej	Wyniki analizowano jedynie dla populacji HeFH. W badaniu uwzględniono N = 2 484 pacjentów z HeFH. Ogółem 1263 pacjentów (50,8%) z HeFH wykazało zgodność z określonymi wcześniej kryteriami czasowymi, co umożliwiło analizę w punktach czasowych po 6, 12, 18 i 24 miesiącach. <table><tr><th>Punkt</th><th>Wartość wyjściowa N=1 263</th><th>6. N=1 102</th><th>12. N=1 060</th><th>18. N=1 032</th><th>24. N=971</th></tr><tr><td>% redukcja LDL-C vs baseline</td><td>-</td><td>56,15 (35,2)</td><td>58,42 (20,8)</td><td>58,46 (20,8)</td><td>58,63 (20,5)</td></tr><tr><td>Odsetek osób osiągających cele terapeutyczne n (%)</td><td>-</td><td>462 (41,92)</td><td>452 (42,64)</td><td>449 (43,51)</td><td>420 (43,25)</td></tr><tr><td>Poziom nie-HDL-C</td><td>226,0 (55,6)</td><td>110,3 (78,6)</td><td>104,0 (48,5)</td><td>103,9 (48,3)</td><td>103,0 (48,8)</td></tr><tr><td>Poziom trójglicerydów</td><td>141,7 (70,1)</td><td>118,7 (66,4)</td><td>116,8 (60,6)</td><td>117,1 (59,5)</td><td>116,4 (61,9)</td></tr></table>	Punkt	Wartość wyjściowa N=1 263	6. N=1 102	12. N=1 060	18. N=1 032	24. N=971	% redukcja LDL-C vs baseline	-	56,15 (35,2)	58,42 (20,8)	58,46 (20,8)	58,63 (20,5)	Odsetek osób osiągających cele terapeutyczne n (%)	-	462 (41,92)	452 (42,64)	449 (43,51)	420 (43,25)	Poziom nie-HDL-C	226,0 (55,6)	110,3 (78,6)	104,0 (48,5)	103,9 (48,3)	103,0 (48,8)	Poziom trójglicerydów	141,7 (70,1)	118,7 (66,4)	116,8 (60,6)	117,1 (59,5)	116,4 (61,9)
Punkt	Wartość wyjściowa N=1 263	6. N=1 102	12. N=1 060	18. N=1 032	24. N=971																												
% redukcja LDL-C vs baseline	-	56,15 (35,2)	58,42 (20,8)	58,46 (20,8)	58,63 (20,5)																												
Odsetek osób osiągających cele terapeutyczne n (%)	-	462 (41,92)	452 (42,64)	449 (43,51)	420 (43,25)																												
Poziom nie-HDL-C	226,0 (55,6)	110,3 (78,6)	104,0 (48,5)	103,9 (48,3)	103,0 (48,8)																												
Poziom trójglicerydów	141,7 (70,1)	118,7 (66,4)	116,8 (60,6)	117,1 (59,5)	116,4 (61,9)																												

Inhibitory PCSK9 (PCSK9i) przepisywane pacjentom z HeFH w praktyce klinicznej wykazały skuteczność obniżania poziomu LDL-C porównywalną z tą obserwowaną w kontrolowanych badaniach klinicznych. Zalecane cele dla LDL-C osiągnięto 2 na 5 przypadków HeFH.

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski						
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny								
		dawce + ezetymib; • lub klinicznie potwierdzonej nietolerancji statyn.	parametrach lipidowych, takich jak: • cholesterol całkowity; • trójglicerydy; • HDL-C; • oraz cholesterol nie-HDL (non-HDL-C).								
Choi 2017/Sah 2017	Otwarte badanie poręjstracyjne prowadzone w rzeczywistym środowisku	Pacjenci z HeFH i/lub chorobami układu sercowo-naczyniowego z suboptymalnym obniżeniem LDL-C przy maksymalnej tolerowanej terapii leczenia alirokumabem lub ewolokumabem. HeFH zdefiniowano według kryteriów Simona Brooma, wyniku w skali WHO <i>Dutch Lipid Criteria</i> >8. HeFH oceniano na podstawie obecności żółtaków, LDL-C ≥190 mg/dl i/lub osobistej lub rodzinnej historii przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej oraz/lub historii ciężkiej hipercholesterolemii. CVD definiowano jako chorobę tętnic szczylnych, przebyty udar/TIA, chorobę wieńcową, niewydolność serca	W publikacji Sah 2017 przedstawiono wyniki dla 24 tygodni, w publikacja Choi 2017 przedstawiono wyniki z dłuższej obserwacji, tj. 37 tygodni. W Sah 2017 podano opis, że pacjentów oceniano na początku badania i po rozpoczęciu terapii w 4., 12. i 24. tygodniu.	Poniżej przedstawiono wyniki z publikacji Choi 2017, publikacja z dłuższym horyzontem obserwacji. Wyniki analizowano jedynie dla populacji HeFH. W badaniu uwzględniono N = 69 pacjentów z czego N = 25 miało HeFH, a N = 19 HeFH + CVD. <table><tr><th>Punkt</th><th>HeFH N=25</th><th>HeFH + CVD N=19</th></tr><tr><td>Liczba (%) pacjentów, u których co najmniej raz stwierdzono poziom LDL-C <70 mg/dl</td><td>11/25 (44%)</td><td>7/19 (37%)</td></tr></table>	Punkt	HeFH N=25	HeFH + CVD N=19	Liczba (%) pacjentów, u których co najmniej raz stwierdzono poziom LDL-C <70 mg/dl	11/25 (44%)	7/19 (37%)	U pacjentów z HeFH lub HeFH + CVD, u których na początku badania stwierdzono suboptymalne obniżenie poziomu LDL-C pomimo maksymalnie tolerowanej terapii obniżającej LDL-C, terapia PCSK9przyczyniła się do redukcji poziomu LDL-C. Zgłaszane działania niepożądane były minimalne i tolerowane. ALI i EVO stanowią przełom w obniżaniu poziomu LDL-C.
Punkt	HeFH N=25	HeFH + CVD N=19									
Liczba (%) pacjentów, u których co najmniej raz stwierdzono poziom LDL-C <70 mg/dl	11/25 (44%)	7/19 (37%)									

Nazwa/kod badania	Metodyka		Sposób oceny	Wyniki	Wnioski																								
	Typ badania	Pacjenci																											
		związaną z CVD oraz chorobę naczyń obwodowych.																											
Parhofer 2019	Otwarte, prospektywne, wieloosrodkowe, nieinterwencyjne badanie	U pacjentów kwalifikujących się do badania stwierdzono podwyższone stężenie LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l (≥ 70 mg/dl; u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową) lub $\geq 2,6$ mmol/l (≥ 100 mg/dl; u pacjentów bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej) pomimo maksymalnie tolerowanej terapii LLT bez alirokumabu, ale została podjęta decyzja o zastosowaniu alirokumabu. Uczestniczący pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce 75 lub 150 mg co 2 tygodnie i byli obserwowani przez około 24 tygodnie.	Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był procentowy spadek stężenia LDL-C od wartości początkowej (przed rozpoczęciem terapii alirokumabem) do 24. tygodnia. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały • bezwzględna zmianę stężenia LDL-C od wartości początkowej do 24. tygodnia; • procentową zmianę stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C), apolipoproteiny B i trójglicerydów od wartości początkowej do 24. tygodnia; oraz • odsetek pacjentów osiagających stężenie LDL-C $< 1,8$	Większość pacjentów (90,2%) miała w wywiadzie chorobę układu sercowo-naczyniowego. Wyniki analizowano jedynie dla populacji DM, ACS oraz z nietolerancją statyn. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>n</th><th>Baseline LDL-C (SD), mmol/L [mg/dL]</th><th>n</th><th>Tydzień 24. LDL-C (SD), mmol/L [mg/dL]</th><th>Procentowa zmiana baseline vs 24. tydzień, %</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cukrzyca typu 2</td><td>150</td><td>4,5 (1,6) [175,4 (63,3)]</td><td>130</td><td>2,3 (1,1) [87,2 (42,9)]</td><td>- 47,4</td></tr> <tr> <td>ACS</td><td>194</td><td>4,3 (1,3) [166,0 (50,8)]</td><td>186</td><td>2,1 (1,0) [80,5 (39,1)]</td><td>- 50,4</td></tr> <tr> <td>Nietolerancja statyn</td><td>267</td><td>5,0 (1,6) [193,1 (60,1)]</td><td>227</td><td>2,6 (1,2) [99,3 (44,,)]</td><td>-47,6</td></tr> </tbody> </table>		n	Baseline LDL-C (SD), mmol/L [mg/dL]	n	Tydzień 24. LDL-C (SD), mmol/L [mg/dL]	Procentowa zmiana baseline vs 24. tydzień, %	Cukrzyca typu 2	150	4,5 (1,6) [175,4 (63,3)]	130	2,3 (1,1) [87,2 (42,9)]	- 47,4	ACS	194	4,3 (1,3) [166,0 (50,8)]	186	2,1 (1,0) [80,5 (39,1)]	- 50,4	Nietolerancja statyn	267	5,0 (1,6) [193,1 (60,1)]	227	2,6 (1,2) [99,3 (44,,)]	-47,6	W warunkach rzeczywistych dane z badania PEARL wykazały, że alirokumab był stosowany głównie u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy zgłaszali wcześniejszą lub obecną nietolerancję statyn, definiowaną jako zgłoszona nietolerancja dwóch lub więcej statyn. W 24. tygodniu alirokumab zmniejszył poziom LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych o ok. 48,5% w analizowanych subpopulacjach. Wynik ten jest porównywalny do tych uzyskiwanych
	n	Baseline LDL-C (SD), mmol/L [mg/dL]	n	Tydzień 24. LDL-C (SD), mmol/L [mg/dL]	Procentowa zmiana baseline vs 24. tydzień, %																								
Cukrzyca typu 2	150	4,5 (1,6) [175,4 (63,3)]	130	2,3 (1,1) [87,2 (42,9)]	- 47,4																								
ACS	194	4,3 (1,3) [166,0 (50,8)]	186	2,1 (1,0) [80,5 (39,1)]	- 50,4																								
Nietolerancja statyn	267	5,0 (1,6) [193,1 (60,1)]	227	2,6 (1,2) [99,3 (44,,)]	-47,6																								

Nazwa/kod badania	Metodyka		Sposób oceny	Wyniki	Wnioski												
	Typ badania	Pacjenci															
			mmol/l (<70 mg/dl) lub <2,6 mmol/l (<100 mg/dl), w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego. • dodatkową analizę hemoglobiny glikowanej (HbA1c; zmiana bezwzględna) wykonano u pacjentów z DM. Bezpieczeństwo oceniano poprzez monitorowanie zdarzeń niepożądanych (AE), poważnych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń śmiertelnych.		w badaniach klinicznych.												
Leitner 2020	Badanie prospektywne, otwarte, nieinterwencyjne, wielośrodkowe	Dorośli pacjenci leczeni alirokumabem z powodu hipercholesterolemii zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem oraz bez przeciwwskazań do stosowania.	Okres obserwacji każdego pacjenta zaplanowano na 6 miesięcy (24 tygodnie). Skuteczność oceniano, szacując procentową redukcję poziomu LDL-C, nie-HDL-C, HDL-C, TC, Lp(a) oraz trójglicerydów w 24. tygodniu w porównaniu z wartościami początkowymi. Bezpieczeństwo oceniano poprzez monitorowanie zdarzeń niepożądanych (AE).	Wyniki analizowano jedynie dla populacji ACS. <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">Baseline LDL-C (mg/dl)</th><th rowspan="2">24. tydzień LDL-C (mg/dl)</th><th rowspan="2">Zmiana względna, Średnia ± SD (%)</th></tr><tr><th>N</th><th>Średnia ± SD</th></tr><tr><td>ACS</td><td>42</td><td>128 ± 34</td><td>64 ± 27</td><td>-47 ± 26</td></tr></table>		Baseline LDL-C (mg/dl)		24. tydzień LDL-C (mg/dl)	Zmiana względna, Średnia ± SD (%)	N	Średnia ± SD	ACS	42	128 ± 34	64 ± 27	-47 ± 26	W praktyce klinicznej zaobserwowano wyniki wskazujące na dobrą skuteczność alirokumabu w rzeczywistej populacji w Austrii. Skuteczność i bezpieczeństwo były zgodne z programem badań klinicznych alirokumabu, jak również z wcześniejszymi obserwacjami w rzeczywistych warunkach. W 24. tygodniu alirokumab zmniejszył poziom
	Baseline LDL-C (mg/dl)		24. tydzień LDL-C (mg/dl)	Zmiana względna, Średnia ± SD (%)													
	N	Średnia ± SD															
ACS	42	128 ± 34	64 ± 27	-47 ± 26													

Nazwa/kod badania	Metodyka		Sposób oceny	Wyniki	Wnioski																																											
	Typ badania	Pacjenci																																														
					LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych o 47% w analizowanej subpopulacji.																																											
Fisher 2021	Retrospektywna analiza danych	Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, którym przepisano terapię inhibitorem PCSK9 w ramach rutynowych warunków, biorąc pod uwagę austriackie kryteria refundacji (LDL>100 mg/dl pomimo maksymalnie tolerowanej terapii statyną/ezetimibem, dobrze kontrolowane nadciśnienie, HbA1c<64 mmol/mol, po otrzymaniu porady żywieniowej od dietetyka i intensywnej motywacji do rzucenia palenia).	Analizę stężenia LDL-C, HDL-C, TG, Lp(a) i HbA1c wykonywano w miesiącach 3, 6, 9 i 12 oraz do 18 miesięcy od wartości początkowej. U pacjentów włączonych do badania prowadzono obserwację pod kątem kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu pierwszych 18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia inhibitorem PCSK9.	Wyniki analizowano jedynie dla populacji DM typu 2. Większość pacjentów (96,3%) było leczonych inhibitorem PCSK9 w ramach prewencji wtórnej oraz miało nietolerancję statyn (79,6%). <table><thead><tr><th colspan="3">Cukrzyca T2D (n)</th></tr><tr><th></th><th>LDL-C (zakres interkwartylowy), mg/dl</th><th>Trójglicerydy (zakres interkwartylowy), mg/dl</th></tr></thead><tbody><tr><td>Baseline</td><td>135 (110-178) (n=54)</td><td>185 (134 - 249) (n=52)</td></tr><tr><td>Miesiąc 3</td><td>55 (34-80) (n=49)</td><td>161 (106 - 231) (n=47)</td></tr><tr><td></td><td>% redukcji 62,3 (46,4-72,0)</td><td>% redukcji -15,3 (-35,3 - +9,8)</td></tr><tr><td>Miesiąc 6</td><td>48 (36-73) (n=45)</td><td>171 (99 - 243) (n=44)</td></tr><tr><td></td><td>% redukcji 64,4 (53,9-72,0)</td><td>% redukcji -11,2 (-30,6 - +5,8)</td></tr><tr><td>Miesiąc 9</td><td>53 (39-84) (n=40)</td><td>152 (100 - 216) (n=36)</td></tr><tr><td></td><td>% redukcji 62,6 (48,9-71,1)</td><td>% redukcji -11,0 (-31,9 - +14,9)</td></tr><tr><td>Miesiąc 12</td><td>52 (39-78) (n=34)</td><td>177 (100 - 231) (n=29)</td></tr><tr><td></td><td>% redukcji 64,5 (47,4-73,3)</td><td>% redukcji -1,1 (-25,7 - +27,4)</td></tr></tbody></table> <table><thead><tr><th>Cukrzyca T2D (n=5)</th><th>Lp(a) baseline (mg/dl)</th><th>Lp(a) follow-up (mg/dl)</th><th>p-value</th><th>% redukcji</th></tr></thead><tbody><tr><td></td><td>51 (26 -91)</td><td>42 (13 - 66)</td><td>0,225</td><td>-13.9 (-65.3 - +9.0)</td></tr></tbody></table>	Cukrzyca T2D (n)				LDL-C (zakres interkwartylowy), mg/dl	Trójglicerydy (zakres interkwartylowy), mg/dl	Baseline	135 (110-178) (n=54)	185 (134 - 249) (n=52)	Miesiąc 3	55 (34-80) (n=49)	161 (106 - 231) (n=47)		% redukcji 62,3 (46,4-72,0)	% redukcji -15,3 (-35,3 - +9,8)	Miesiąc 6	48 (36-73) (n=45)	171 (99 - 243) (n=44)		% redukcji 64,4 (53,9-72,0)	% redukcji -11,2 (-30,6 - +5,8)	Miesiąc 9	53 (39-84) (n=40)	152 (100 - 216) (n=36)		% redukcji 62,6 (48,9-71,1)	% redukcji -11,0 (-31,9 - +14,9)	Miesiąc 12	52 (39-78) (n=34)	177 (100 - 231) (n=29)		% redukcji 64,5 (47,4-73,3)	% redukcji -1,1 (-25,7 - +27,4)	Cukrzyca T2D (n=5)	Lp(a) baseline (mg/dl)	Lp(a) follow-up (mg/dl)	p-value	% redukcji		51 (26 -91)	42 (13 - 66)	0,225	-13.9 (-65.3 - +9.0)	W populacji w świecie rzeczywistym zaobserwowano znaczące zmniejszenie stężenia LDL-C i wysoki odsetek pacjentów osiągających zalecane cele leczenia w ciągu 18 miesięcy Pacjenci z cukrzycą typu 2, a zwłaszcza ci z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2, wykazali dobrą odpowiedź na terapię inhibitorem PCSK9.
Cukrzyca T2D (n)																																																
	LDL-C (zakres interkwartylowy), mg/dl	Trójglicerydy (zakres interkwartylowy), mg/dl																																														
Baseline	135 (110-178) (n=54)	185 (134 - 249) (n=52)																																														
Miesiąc 3	55 (34-80) (n=49)	161 (106 - 231) (n=47)																																														
	% redukcji 62,3 (46,4-72,0)	% redukcji -15,3 (-35,3 - +9,8)																																														
Miesiąc 6	48 (36-73) (n=45)	171 (99 - 243) (n=44)																																														
	% redukcji 64,4 (53,9-72,0)	% redukcji -11,2 (-30,6 - +5,8)																																														
Miesiąc 9	53 (39-84) (n=40)	152 (100 - 216) (n=36)																																														
	% redukcji 62,6 (48,9-71,1)	% redukcji -11,0 (-31,9 - +14,9)																																														
Miesiąc 12	52 (39-78) (n=34)	177 (100 - 231) (n=29)																																														
	% redukcji 64,5 (47,4-73,3)	% redukcji -1,1 (-25,7 - +27,4)																																														
Cukrzyca T2D (n=5)	Lp(a) baseline (mg/dl)	Lp(a) follow-up (mg/dl)	p-value	% redukcji																																												
	51 (26 -91)	42 (13 - 66)	0,225	-13.9 (-65.3 - +9.0)																																												

Nazwa/kod badania	Metodyka		Sposób oceny	Wyniki	Wnioski																																																								
	Typ badania	Pacjenci																																																											
				<table><tr><th colspan="4">Liczba i odsetek pacjentów osiagająca cele terapeutyczne</th></tr><tr><td>LDL-C mg/dl</td><td>T2D HbA1c ≤54 mmol/mol n (%)</td><td>T2D HbA1c >54 mmol/mol n (%)</td><td></td></tr><tr><td>Baseline</td><td>N = 34 (100)</td><td>N = 17 (100)</td><td></td></tr><tr><td><40 mg/dl</td><td>0 (0)</td><td>0 (0)</td><td>0 (0)</td></tr><tr><td><55 mg/dl</td><td>0 (0)</td><td>0 (0)</td><td>0 (0)</td></tr><tr><td><70 mg/dl</td><td>1 (2,9)</td><td>0 (0)</td><td>0 (0)</td></tr><tr><td>3 miesiace</td><td>N = 32 (100)</td><td>N = 14 (100)</td><td></td></tr><tr><td><40 mg/dl</td><td>9 (28,1)</td><td>7 (50,0)</td><td>7 (50,0)</td></tr><tr><td><55 mg/dl</td><td>15 (46,9)</td><td>9 (64,3)</td><td>9 (64,3)</td></tr><tr><td><70 mg/dl</td><td>22 (68,8)</td><td>11 (78,6)</td><td>11 (78,6)</td></tr><tr><td>12 miesięcy</td><td>N = 22 (100)</td><td>N = 9 (100)</td><td></td></tr><tr><td><40 mg/dl</td><td>6 (27,3)</td><td>5 (55,6)</td><td>5 (55,6)</td></tr><tr><td><55 mg/dl</td><td>11 (50,0)</td><td>7 (77,8)</td><td>7 (77,8)</td></tr><tr><td><70 mg/dl</td><td>13 (59,1)</td><td>9 (100)</td><td>9 (100)</td></tr></table>	Liczba i odsetek pacjentów osiagająca cele terapeutyczne				LDL-C mg/dl	T2D HbA1c ≤54 mmol/mol n (%)	T2D HbA1c >54 mmol/mol n (%)		Baseline	N = 34 (100)	N = 17 (100)		<40 mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<55 mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<70 mg/dl	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	3 miesiace	N = 32 (100)	N = 14 (100)		<40 mg/dl	9 (28,1)	7 (50,0)	7 (50,0)	<55 mg/dl	15 (46,9)	9 (64,3)	9 (64,3)	<70 mg/dl	22 (68,8)	11 (78,6)	11 (78,6)	12 miesięcy	N = 22 (100)	N = 9 (100)		<40 mg/dl	6 (27,3)	5 (55,6)	5 (55,6)	<55 mg/dl	11 (50,0)	7 (77,8)	7 (77,8)	<70 mg/dl	13 (59,1)	9 (100)	9 (100)	W tym badaniu zaobserwowano 64% redukcję LDL-C podczas leczenia PCSK9i w subpopulacji HeFH. Większość pacjentów z tej grupy (81,4%) osiągnęło cele terapeutyczne.
Liczba i odsetek pacjentów osiagająca cele terapeutyczne																																																													
LDL-C mg/dl	T2D HbA1c ≤54 mmol/mol n (%)	T2D HbA1c >54 mmol/mol n (%)																																																											
Baseline	N = 34 (100)	N = 17 (100)																																																											
<40 mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (0)																																																										
<55 mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (0)																																																										
<70 mg/dl	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)																																																										
3 miesiace	N = 32 (100)	N = 14 (100)																																																											
<40 mg/dl	9 (28,1)	7 (50,0)	7 (50,0)																																																										
<55 mg/dl	15 (46,9)	9 (64,3)	9 (64,3)																																																										
<70 mg/dl	22 (68,8)	11 (78,6)	11 (78,6)																																																										
12 miesięcy	N = 22 (100)	N = 9 (100)																																																											
<40 mg/dl	6 (27,3)	5 (55,6)	5 (55,6)																																																										
<55 mg/dl	11 (50,0)	7 (77,8)	7 (77,8)																																																										
<70 mg/dl	13 (59,1)	9 (100)	9 (100)																																																										
Vicente-Valor 2021	Badanie ambispektywne	Wszyscy pacjenci rozpoczęli leczenie alirokumabem w dawce 75 mg (z możliwością zwiększenia do 150 mg) lub ewolokumabem w dawce 140 mg raz na dwa tygodnie, zgodnie z warunkami ustalonymi przez hiszpański System Zdrowia (pacjenci z LDL-C > 100 mg i chorobą sercowo-naczyniową i/lub	Głównym wynikiem badania była redukcja stężenia LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych. Dodatkowymi punktami końcowymi skuteczności był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli cele terapeutyczne, oraz częstość występowania MACE. Uznaliśmy, że pacjenci spełnili cele terapeutyczne, gdy ich LDL C osiągnęło poziom < 70 mg/dl lub zmniejszyło się o co najmniej 50% od wartości wyjściowej w co najmniej połowie zaplanowanych wizyt.	<table><tr><th colspan="3">Wyniki analizowano jedynie dla populacji HeFH.</th></tr><tr><td>Liczba pacjentów z HeFH</td><td></td><td>43</td></tr><tr><td>Baseline LDL-C, mg/ dL (zakres interkwartylowy)</td><td>164,0 (142,0-188,0)</td><td></td></tr><tr><td>Follow-up LDL-C, mg/dL (zakres interkwartylowy)</td><td>64,0 (48,0-79,5)</td><td></td></tr><tr><td>% redukcji LDL-C (zakres interkwartylowy)</td><td>61,9 (53,9-70,2)</td><td></td></tr><tr><td>Liczba pacjentów (%) osiagających cele terapeutyczne</td><td>35 (81,4)</td><td></td></tr></table>	Wyniki analizowano jedynie dla populacji HeFH.			Liczba pacjentów z HeFH		43	Baseline LDL-C, mg/ dL (zakres interkwartylowy)	164,0 (142,0-188,0)		Follow-up LDL-C, mg/dL (zakres interkwartylowy)	64,0 (48,0-79,5)		% redukcji LDL-C (zakres interkwartylowy)	61,9 (53,9-70,2)		Liczba pacjentów (%) osiagających cele terapeutyczne	35 (81,4)																																								
Wyniki analizowano jedynie dla populacji HeFH.																																																													
Liczba pacjentów z HeFH		43																																																											
Baseline LDL-C, mg/ dL (zakres interkwartylowy)	164,0 (142,0-188,0)																																																												
Follow-up LDL-C, mg/dL (zakres interkwartylowy)	64,0 (48,0-79,5)																																																												
% redukcji LDL-C (zakres interkwartylowy)	61,9 (53,9-70,2)																																																												
Liczba pacjentów (%) osiagających cele terapeutyczne	35 (81,4)																																																												

Nazwa/kod badania	Metodyka		Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny	
		hipercholesterolemią rodzinną, tolerancją lub nietolerancją statyn).	Bezpieczeństwo oceniano na podstawie odsetka działań niepożądanych. Aby zostać uwzględnionym w analizie skuteczności, pacjenci musieli mieć co najmniej 2 analizy kontrolne po rozpoczęciu leczenia i być poddawani leczeniu przez okres dłuższy niż 3 miesiące. W przypadku analizy bezpieczeństwa pacjenci musieli podać lek co najmniej raz.	

HeFH - heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); ACS - ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); DM - cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*); ASCVD - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); nie-HDL-C - Cholesterol nie-HDL (ang. *non-HDL Cholesterol*); ApoB - Apolipoproteina B; TG - Trójglicerydy (ang. *Triglycerides*); Lp(a) - Lipoproteina(a); EAS FHCS - EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration; ESC/EAS - European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society; FH - hipercholesterolemia rodzinna (ang. *familial hypercholesterolemia*); PCSK9 - konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin kexin type 9*); DLCN - Dutch Lipid Clinic Network; HDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); CVD ALI - alirokumab; EVO - ewolokumab; AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); T2D - cukrzyca typu 2 (ang. *type 2 diabetes*); MACE - duże zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. *major cardiovascular events*); HbA1c - hemoglobina glikowana; CAD - choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease*); PAD - choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*); PH - hiperlipidemia pierwotna (ang. *primary hyperlipidemia*); LLT - terapia obniżająca poziom lipidów (ang. *lipid-lowering therapy*); IS - udar niedokrwienny (ang. *ischemic stroke*); TIA - przemijający udar niedokrwienny (ang. *transient ischemic stroke*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy, była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania inklisiranu (Leqvio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;
- bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego;
- ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego;

spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego w porównaniu do standardowego postępowania terapeutycznego.

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych oraz skali NICE dla badań nierandomizowanych. O ile było to możliwe dane metaanalizowano.

Do dnia 26.11.2024 w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa inklisiranu, 11 prac (zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 4 RCT dotyczące zastosowania inklisiranu w analizowanej populacji:

- HeFH
 - ORION 9;
- Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy:
 - ACS:
 - ORION 10/11 MI (2 prace);
 - CAD:
 - Nie zidentyfikowano badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w przypadku inklisiranu;
 - PAD:
 - Nie zidentyfikowano badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa;
 - CeVD:
 - ORION 9/10/11 CeVD (2 prace);

- DM(++):
 - Nie zidentyfikowano badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa;
- ASCVD + CKD:
 - ORION 1/7 CKD;
 - ORION 9/10/11 CKD;
- ASCVD + DM:
 - ORION 10/11 DM;
 - ORION 1 DM;
 - ORION 9/10/11 DM;
- Pacjenci z ekstremalnym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy:
 - ACS+VE_2:
 - Nie zidentyfikowano badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa;
 - ACS+DM(+):
 - Nie zidentyfikowano badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa;
 - ACS+PAD/PVD/MvCAD:
 - Nie zidentyfikowano badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa;
 - ACS+HeFH:
 - Nie zidentyfikowano badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa;
- Pacjenci z bardzo dużym lub ekstremalnym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy nie tolerują statyn:
 - ORION 10/11 INTOLERANCE.

Na podstawie zidentyfikowanych badań możliwe było porównanie bezpośrednie ze standardowym postępowaniem terapeutycznym w populacji HeFH (ORION 9), ACS (ORION 10/11 MI), CeVD (ORION 9/10/11 CeVD), ASCVD + CKD (ORION 1/7 CKD, ORION 9/10/11 CKD), ASCVD + DM (ORION 10/11 DM, ORION 1 DM oraz ORION 9/10/11 DM) oraz pacjentów nietolerujących statyn (ORION 10/11 INTOLERANCE).

Nie zidentyfikowano badań dla inkisiranu w populacji CAD, PAD oraz z ekstremalnym ryzykiem ASCVD. W przypadku tych populacji przedstawiono wyniki dla innych leków należących również do klasy inhibitorów PCSK-9, tj. ewolokumabu lub alirokumabu, w przypadku których zidentyfikowano wyniki raportowane w populacji pacjentów z CAD

(FOURIER CAD - ewolokumab), PAD (FOURIER PAD, Evol-PAD - ewolokumab) oraz z ekstremalnym ryzykiem ASCVD (ODDYSEY OUTCOMES PVD/ACS - alirokumab). Leki działające na białko PCSK9 mimo odmiennego mechanizmu (inklisiran vs alirokumab i ewolokumab) powodują podobne efekty metaboliczne (LDL) i kliniczne, zachodzi zatem efekt klasy. W związku z powyższym wyniki raportowane dla innych inhibitorów PCSK-9 można odnieść również do inklisiranu.

Porównanie przeprowadzono pod względem takich punktów końcowych, jak redukcja stężenia LDL-C, redukcja innych parametrów lipidowych (nie-HDL-C, ApoB, TG, Lp(a)), istotne klinicznie punkty końcowe (wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej) oraz jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, w tym poważne zdarzenia niepożądane.

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych oraz badań efektywności praktycznej, w których oceniano stosowanie inklisiranu vs uwzględnione technologie opcjonalne we wnioskowanych populacjach pacjentów. W przypadku badań efektywności praktycznej przedstawiono wyniki dla innych leków należących również do klasy inhibitorów PCSK-9, tj. ewolokumabu lub alirokumabu. Zidentyfikowano 9 badań efektywności praktycznej we wnioskowanych populacjach pacjentów (Snel 2023, Siemens 2024, Arca 2023, Choi 2017/Sah 2017, Parhofer 2019, Leitner 2020, Fisher 2021, Vicente-Valor 2021).

W przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych dla badań RCT (ORION 9) uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Analizy post-hoc oceniono jako charakteryzujące się wysoką wiarygodnością według kryteriów dla badań nierandomizowanych. Większość uwzględnionych analiz post-hoc charakteryzuje ocena wynosząca 9 punktów, tj. maksymalna ocena w skali NOS. Wyjątek stanowi analiza post-hoc uwzględniona w przypadku populacji nietolerującej statyn, ORION 10/11 INTOLERANCE, w przypadku której uzyskano 7 punktów.

Poniżej zebrano wyniki uzyskane w zakresie przeprowadzonych porównań bezpośrednich.

Tab. 46. Podsumowanie wyników - zmienne kateryczne.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
HeFH, inkisiran vs standardowa terapia								
ORION 9	Redukcja LDL ≥50%	92/242 (38,0%)	2/240 (0,8%)	72,99 (17,72; 300,67)	<0,0001	37,18 (30,96; 43,41)	<0,0001	2,69 NNTB (2,30; 3,23) NNTB
	Poziom LDL <70 mg/dl*	99/242 (40,9%)	3/240 (1,3%)	54,69 (17,02; 175,73)	0,0000	39,66 (33,31; 46,01)	0,0000	2,52 NNTB (2,17; 3,00) NNTB
	Poziom LDL <50 mg/dl*	46/242 (19,0%)	2/240 (0,8%)	27,93 (6,69; 116,51)	<0,0001	18,17 (13,10; 23,25)	<0,0001	5,50 NNTB (4,30; 7,63) NNTB
ACS, inkisiran vs standardowa terapia								
ORION 10/11 MI	Osiągnięcie <1,4 mmol/L	540/809 (66,7%)	7/834 (0,8%)	150,77 (28,98; 784,41)	<0,0001	0,66 (0,63; 0,69)	<0,0001	1,52 NNTB (1,44; 1,60) NNTB
	≥50% redukcja od wartości wyjściowej	456/809 (56,4%)	5/834 (0,6%)	179,81 (58,82; 549,67)	<0,0001	0,55 (0,51; 0,60)	<0,0001	1,79 NNTB (1,69; 1,91) NNTB
	Osiągnięcie <1,4 mmol/L i ≥50% redukcja od wartości wyjściowej	397/809 (49,1%)	2/834 (0,2%)	182,95 (7,95; 4210,65)	0,0011	0,45 (0,33; 0,57)	<0,0001	2,22 NNTB (1,75; 3,01) NNTB
CeVD, inkisiran vs standardowa terapia								
ORION 9/10/11 CeVD	≥50% redukcja od wartości wyjściowej	65/110 (59,1%)	3/92 (3,3%)	42,85 (12,76; 143,94)	<0,0001	0,56 (0,46; 0,66)	<0,0001	1,79 NNTB (1,52; 2,18) NNTB
ASCVD + DM, inkisiran vs standardowa terapia								
ORION 9/10/11 DM	Osiągnięcie <1,4 mmol/L	445/620 (71,8%)	35/571 (6,1%)	38,94 (26,52; 57,18)	<0,0001	0,66 (0,62; 0,70)	<0,0001	1,52 NNTB (1,43; 1,62) NNTB
	≥50% redukcja od wartości wyjściowej	422/620 (68,1%)	21/571 (3,7%)	55,82 (34,98; 89,08)	<0,0001	0,64 (0,60; 0,68)	<0,0001	1,55 NNTB (1,46; 1,66) NNTB

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional benefit endpoint*); ACS - ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); ASCVD - choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); DM - cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*); HeFH - heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

* Dane z suplementu do głównej publikacji Raal 2020.

Tab. 47. Podsumowanie wyników - zmienne ciągłe.

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont	Interwencja		Komparator		Różnica efektu			
			N	Średnia	(95% CI)/SD	N	Średnia	(95% CI)/SD	Wartość p	
HeFH, inkisiran vs standardowa terapia										
ORION 9	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	510 dzień	242	-39,70	31,75	240	8,20	31,22	-47,90 (-53,52; -42,28)	<0,0001
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	510 dzień	242	-59,00	46,03	240	9,90	46,24	-68,90 (-77,14; -60,66)	<0,0001
	Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej	510 dzień	242	-34,00	31,75	240	2,90	31,22	-36,90 (-42,52; -31,28)	<0,0001
	Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej	510 dzień	242	-36,10	31,75	240	7,50	31,22	-43,60 (-49,22; -37,98)	<0,0001
ACS, inkisiran vs standardowa terapia										
ORION 10/11 MI	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	510 dzień	809	-48,18	35,10	834	2,38	34,57	-50,56 (-53,93; -47,19)	<0,0001
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]	510 dzień	809	-1,3	0,72	834	-0,01	0,72	-1,30 (-1,36; -1,23)	<0,0001
	Procentowa zmiana wartości nie-HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	510 dzień	809	-	-	834	-	-	-46,30 (-48,93; -43,67)	<0,0001
	Bezwzględna zmiana wartości nie-HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]	510 dzień	796	-1,60	0,73	827	-0,09	0,72	-1,50 (-1,57; -1,43)	<0,0001
	Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej [%]	510 dzień	809	-	-	834	-	-	-42,62 (-44,82; -40,43)	<0,0001
	Bezwzględna zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL]	510 dzień	796	-40,53	20,38	827	-1,81	21,22	-38,67 (-40,69; -36,65)	<0,0001
	Procentowa zmiana wartości trójglicerydów w stosunku do wartości wyjściowej [%]	510 dzień	809	-	-	834	-	-	-9,43 (-14,04; -4,81)	<0,0001
	Bezwzględna zmiana wartości trójglicerydów w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]	510 dzień	796	-0,20	1,36	827	-0,08	0,72	-0,16 (-0,33; 0,02)	0,082

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont	Interwencja		Komparator		Różnica efektu			
			N	Średnia	(95% CI)/SD	N	Średnia	(95% CI)/SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	Procentowa zmiana wartości Lp(a) w stosunku do wartości wyjściowej [%]	540 dzień	809	-	-	834	-	-	-20,33 (-23,18; -17,48)	<0,0001
	Bezwzględna zmiana wartości Lp(a) w stosunku do wartości wyjściowej [nmol/L]	540 dzień	796	-3,61	14,00	827	6,09	19,71	-10,53 (-14,31; -6,76)	<0,0001
CAD, ewolokumab vs standardowa terapia										
FOURIER CAD	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	48 tygodni	-	-	-	-	-	-	-60,80 (-59,90; -61,80)*	<0,0001
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]	48 tygodni	-	-	-	-	-	-	-57,70 (-56,80; -58,60)*	b.d.
PAD, ewolokumab vs standardowa terapia										
FOURIER PAD	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	48 tygodni	-	-	-	-	-	-	-59,00 (-57,00; -61,00)*	<0,0001
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]	48 tygodni	-	-	-	-	-	-	-57,00 (-55,00; -60,00)*	b.d.
Evol-PAD	Zmiana MWT względem wartości wyjściowej	6 miesięcy	35	87,50	24,00	35	-21,70	22,90	109,20 (98,21; 120,19)	<0,0001
	Zmiana PFWT względem wartości wyjściowej	48 tygodni	35	67,30	21,20	35	8,50	20,30	58,80 (49,08; 68,52)	<0,0001
CeVD, inkisiran vs standardowa terapia										
ORION 9/10/11 CeVD	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	510 dzień	110	-45,7	(-55,3; -36,1)	92	9,5	(-0,6; 19,6)	-55,20 (-69,13; -41,27)	<0,0001
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]	510 dzień	110	-49,0	(-58,6; -39,3)	92	7,3	(-2,8; 17,4)	-56,30 (-70,27; -42,33)	<0,0001
	Procentowa zmiana wartości nie-HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	510 dzień	110	-44,0	(-51; -37,1)	92	4,7	(-2,7; 12,0)	-48,70 (-58,82; -38,58)	<0,0001
	Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej [%]	510 dzień	110	-41,1	(-47,3; -34,9)	92	3,0	(-3,6; 9,5)	-44,10 (-53,12; -35,08)	<0,0001
	Procentowa zmiana wartości trójglicerydów w stosunku do wartości wyjściowej [%]	510 dzień	110	-9,1	(-17,4; -0,9)	92	-7,1	(-15,9; 1,7)	-2,00 (-14,06; 10,06)	0,7455

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont	Interwencja		Komparator		Różnica efektu			
			N	Średnia	(95% CI)/SD	N	Średnia	(95% CI)/SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
	Bezwzględna zmiana wartości Lp(a) w stosunku do wartości wyjściowej [nmol/L]	540 dzień	110	-16,6	(-27,0; -6,2)	92	1,0	(-9,3; 11,4)	-17,60 (-32,27; -2,93)	0,0197
ASCVD + DM, inkisiran vs standardowa terapia										
ORION 10/11 DM, ORION 1 DM	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	180-510 dni	650	-49,66	4,27	613	2,45	4,85	-52,10 (-52,56; -51,64)	<0,001
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]	510 dni	711	-1,3	(-1,4; 1,2)	660	0,1	(0; 0,2)	-1,40 (-2,70; -0,10)	0,0355
ORION 9/10/11 DM, ORION 1 DM	Procentowa zmiana wartości nie-HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	180-510 dni	718	-	-	669	-	-	-48,52 (-51,50; -45,54)	<0,001
	Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej [%]	180-510 dni	718	-	-	669	-	-	-44,12 (-46,67; -41,57)	<0,0001
	Procentowa zmiana wartości trójglicerydów w stosunku do wartości wyjściowej [%]	180-510 dni	718	-	-	669	-	-	-4,29 (-19,78; 11,19)	0,587
	Bezwzględna zmiana wartości Lp(a) w stosunku do wartości wyjściowej [nmol/L]	180-510 dni	718	-	-	669	-	-	-23,76 (-27,00; -20,53)	<0,001
ASCVD + CKD, inkisiran vs standardowa terapia										
ORION 1/ ORION 9/10/11	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	180-510 dni	216	-	-	222	-	-	-57,70 (-71,68; -43,71)	<0,001
ORION 9/10/11	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL]	510 dzień	200	-	-	205	-	-	-60,80 (-67,30; -54,30)*	<0,0001
Nietolerancja statyn, inkisiran vs standardowa terapia										
ORION 10/11 INTOLERANCE	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	510 dzień	124	-43,10	26,99	128	2,70	26,26	-45,80 (-52,38; -39,22)	<0,0001
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL]	510 dzień	124	-70,00	34,66	128	-2,00	38,10	-68,00 (-76,99; -59,01)	<0,0001

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont	Intervencja		Komparator		Różnica efektu	
			N	Średnia	(95% CI)/SD	N	Średnia	(95% CI)/SD

ACS - ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); nie-HDL-C - Cholesterol nie-HDL (ang. *non-HDL Cholesterol*); ApoB - Apolipoproteina B; Lp(a) - Lipoproteina(a); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); CAD - choroba miażdżycowa tętnic wieńcowych (ang. *coronary artery disease*); MWT - maksymalny czas chodzenia (ang. *maximal walking time*); PFWT - czas chodzenia bez bólu (ang. *pain free walking time*); PAD - Choroba naczyń obwodowych (ang. *Peripheral artery disease*); CeVD - choroba naczyń mózgowych (ang. *cerebrovascular disease*); ASCVD - choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); DM - cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); WMD - średnia ważona różnica (ang. *weighted mean difference*).

* Brak możliwości policzenia własnych statystyk, wykorzystano statystyki raportowane przez autorów publikacji.

Tab. 48. Podsumowanie wyników - istotne klinicznie punkty końcowe.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja		Komparator		HR (95% CI)	Wartość p
		n (%)	N	n (%)	N		
CAD, ewolokumab vs standardowa terapia							
FOURIER CAD	MACE*	951 (11,2%)	8 510	1 128 (13,2%)	8 563	0,84 (0,77; 0,91)	b.d.
	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar	521 (6,1%)	8 510	669 (7,8%)	8 563	0,78 (0,69; 0,87)	b.d.
	Główne wydarzenia wieńcowe**	814 (9,6%)	8 510	987 (11,5%)	8 563	0,82 (0,75; 0,90)	b.d.
	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	135 (1,6%)	8 510	119 (1,4%)	8 563	1,14 (0,89; 1,46)	b.d.
	Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca	101 (1,2%)	8 510	94 (1,1%)	8 563	1,08 (0,82; 1,43)	b.d.
	Zawał serca	334 (3,9%)	8 510	475 (5,5%)	8 563	0,70 (0,61; 0,81)	b.d.
	Udar	106 (1,2%)	8 510	144 (1,7%)	8 563	0,74 (0,58; 0,95)	b.d.
PAD, ewolokumab vs standardowa terapia							
FOURIER PAD	MACE*	58 (7,70%)	757	94 (12,60%)	748	0,67 (0,47; 0,96)	0,0283
	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar	42 (5,50%)	757	77 (10%)	748	0,57 (0,38; 0,88)	0,0095
	Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca	22 (2,9%)	757	33 (4,40%)	748	0,78 (0,39; 1,57)	b.d.
	Zawał serca	22 (2,90%)	757	43 (5,70%)	748	0,66 (0,38; 1,14)	b.d.
	Udar	5 (0,70%)	757	19 (2,50%)	748	0,30 (0,11; 0,82)	b.d.
	Udar niedokrwienno	4 (0,50%)	757	18 (2,40%)	748	0,25 (0,08; 0,77)	b.d.
	Rewaskularyzacja wieńcowa	30 (4,00%)	757	52 (6,90%)	748	0,70 (0,44; 1,13)	b.d.
	Wszystkie zgony	37(4,90%)	757	48 (6,40%)	748	0,86 (0,51; 1,45)	b.d.
	MALE^	10 (1,30%)	757	19 (2,60%)	748	0,43 (0,19; 0,99)	0,042
	Ostre niedokrwienie kończyny lub duża amputacja	5 (0,60%)	757	13 (2%)	748	0,33 (0,10; 1,01)	b.d.
	Ostre niedokrwienie kończyny	5 (1%)	757	9 (1,20%)	748	0,48 (0,15; 1,61)	b.d.
	Duża amputacja	1 (0,10%)	757	4 (0,60%)	748	0,26 (0,03; 2,32)	b.d.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja		Komparator		HR (95% CI)	Wartość p
		n (%)	N	n (%)	N		
	Pilna rewaskularyzacja	7 (0,90%)	757	9 (1,20%)	748	0,72 (0,25; 2,08)	b.d.
	Jakakolwiek rewaskularyzacja obwodowa	114 (15,10%)	757	92 (12,30%)	748	1,17 (0,87; 1,57)	0,3
	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub MALE	49 (6,50%)	757	96 (12,80%)	748	0,52 (0,35; 0,76)	0,0006
Ekstremalne ryzyko ASCVD, alirokumab vs standardowa terapia							
ODDYSEY OUTCOMES PVD/ACS	MACE*	163 (20,9)	779	186 (24,0)	775	0,86 (0,69, 1,06)	b.d.
	Wszystkie zgony	66 (8,5)	779	87 (11,2)	775	0,71 (0,51, 0,97)	b.d.

HR — hazard względny (ang. *hazard ratio*); MACE - duże zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. *major cardiovascular events*); CAD - choroba miażdżycowa tętnic wieńcowych (ang. *coronary artery disease*); MALE - duże niekorzystne skutki dla kończyn (ang. *major adverse limb outcomes*); b.d. - brak danych; PAD - Choroba naczyń obwodowych (ang. *Peripheral artery disease*); ^ MALE jest połączeniem ostrego niedokrwienia kończyny, dużej amputacji lub pilnej rewaskularyzacji obwodowej z powodu niedokrwienia.

* Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niestabilnej duszniczy bolesnej lub rewaskularyzacji wieńcowej; ** Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawał serca lub rewaskularyzacja wieńcowa.

Tab. 49. Podsumowanie wyników - bezpieczeństwo.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
HeFH, inkisiran vs standardowa terapia								
ORION 9	Pacjenci z ≥ 1 AE	185/241 (76,8%)	172/240 (71,7%)	1,31 (0,87; 1,97)	0,2019	5,10 (-2,71; 12,90)	0,2006	-
	Pacjenci z ≥ 1 AE diss	3/241 (1,2%)	0/240 (0,0%)	7,06 (0,36; 137,40)	0,1970	1,24 (-0,37; 2,85)	0,1297	-
	Pacjenci z ≥ 1 SAE	18/241 (7,5%)	33/240 (13,8%)	0,51 (0,28; 0,93)	0,0274	-6,28 (-11,76; -0,80)	0,0246	15,92 NNTH (8,50; 124,38) NNTH
	Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	1/241 (0,4%)	1/240 (0,4%)	1,00 (0,06; 16,01)	0,9976	0,00 (-1,15; 1,15)	0,9976	-
	Zgon z przyczyn CV	1/241 (0,4%)	0/240 (0,0%)	3,00 (0,12; 74,01)	0,5018	0,41 (-0,73; 1,56)	0,4770	-
	Zaostrzenie lub nawrót nowotworu	2/241 (0,8%)	3/240 (1,3%)	0,66 (0,11; 3,99)	0,6519	-0,42 (-2,23; 1,39)	0,6497	-

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
	Zdarzenie CV	10/241 (4,1%)	10/240 (4,2%)	1,00 (0,41; 2,44)	0,9924	-0,02 (-3,59; 3,55)	0,9924	-
	Zawał mięśnia sercowego*	3/241 (1,2%)	1/240 (0,4%)	3,01 (0,31; 29,17)	0,3411	0,83 (-0,79; 2,45)	0,3163	-
	Udar*	0/241 (0,0%)	0/240 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,81; 0,81)	1,0000	-
	Jakakolwiek reakcja	41/241 (17,0%)	4/240 (1,7%)	12,10 (4,26; 34,35)	<0,0001	15,35 (10,33; 20,36)	<0,0001	6,52 NNTH (4,91; 9,68) NNTH
	Łagodna reakcja	37/241 (15,4%)	4/240 (1,7%)	10,70 (3,75; 30,53)	<0,0001	13,69 (8,86; 18,52)	<0,0001	7,31 NNTH (5,40; 11,29) NNTH
	Umiarkowana reakcja	4/241 (1,7%)	0/240 (0,0%)	9,11 (0,49; 170,22)	0,1390	1,66 (-0,14; 3,46)	0,0702	-
	Ciężka reakcja	0/241 (0,0%)	0/240 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,81; 0,81)	1,0000	-
	Przetrwała reakcja	0/241 (0,0%)	0/240 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,81; 0,81)	1,0000	-
	Zapalenie nosogardzieli	28/241 (11,6%)	20/240 (8,3%)	1,45 (0,79; 2,65)	0,2314	3,28 (-2,06; 8,63)	0,2286	-
	Grypa	13/241 (5,4%)	21/240 (8,8%)	0,59 (0,29; 1,22)	0,1548	-3,36 (-7,93; 1,22)	0,1504	-
	Infekcja górnych dróg oddechowych	16/241 (6,6%)	16/240 (6,7%)	1,00 (0,49; 2,04)	0,9903	-0,03 (-4,48; 4,43)	0,9903	-
	Ból pleców	17/241 (7,1%)	10/240 (4,2%)	1,75 (0,78; 3,89)	0,1737	2,89 (-1,22; 6,99)	0,1679	-
	Reakcja w miejscu iniekcji	22/241 (9,1%)	0/240 (0,0%)	49,31 (2,97; 817,69)	0,0065	9,13 (5,42; 12,83)	<0,0001	10,95 NNTH (7,79; 18,43) NNTH
	Zapalenie żołądka i jelit	11/241 (4,6%)	6/240 (2,5%)	1,87 (0,68; 5,13)	0,2270	2,06 (-1,23; 5,36)	0,2192	-
	ALAT >3x GGN	3/241 (1,2%)	1/240 (0,4%)	3,01 (0,31; 29,17)	0,3411	0,83 (-0,79; 2,45)	0,3163	-
	AspAT >3x GGN	2/241 (0,8%)	1/240 (0,4%)	2,00 (0,18; 22,21)	0,5725	0,41 (-0,99; 1,82)	0,5645	-

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
	Fosfataza alkaliniowa >3x GGN	2/241 (0,8%)	0/240 (0,0%)	5,02 (0,24; 105,14)	0,2984	0,83 (-0,57; 2,23)	0,2445	-
	Bilirubina >2x GGN	4/241 (1,7%)	3/240 (1,3%)	1,33 (0,30; 6,02)	0,7084	0,41 (-1,73; 2,55)	0,7074	-
	Kreatynina >2 mg/dl	1/241 (0,4%)	1/240 (0,4%)	1,00 (0,06; 16,01)	0,9976	0,00 (-1,15; 1,15)	0,9976	-
	Kinaza kreatynowa >5x GGN	4/241 (1,7%)	5/240 (2,1%)	0,79 (0,21; 2,99)	0,7323	-0,42 (-2,85; 2,00)	0,7318	-
	Płytki krwi < 75 000 na mm3	0/241 (0,0%)	1/240 (0,4%)	0,33 (0,01; 8,16)	0,4985	-0,42 (-1,56; 0,73)	0,4761	-
ACS, inkisiran vs standardowa terapia								
ORION 10/11 MI	Pacjenci z ≥1 TEAE	615/810 (75,8%)	651/831 (78,3%)	0,87 (0,69; 1,10)	0,2368	-0,02 (-0,07; 0,02)	0,2383	
	Pacjenci z ≥1 TESAE	178/810 (22,0%)	203/831 (24,4%)	0,74 (0,39; 1,40)	0,3523	-0,06 (-0,17; 0,06)	0,3395	-
	Pacjenci z ≥1 zdarzeniem prowadzącym do przerwania badania	5/810 (0,6%)	4/831 (0,5%)	1,14 (0,33; 3,97)	0,8422	0,00 (-0,01; 0,01)	0,7407	-
	Pacjenci z ≥1 istotnym klinicznie TEAE w miejscu iniekcji*	29/810 (3,6%)	7/831 (0,8%)	4,44 (1,93; 10,20)	0,0005	0,03 (0,01; 0,04)	0,0002	36,87 NNTH (24,26; 76,78) NNTH
	ALT >3 × ULN	3/810 (0,4%)	2/831 (0,2%)	1,60 (0,25; 10,19)	0,6201	0,00 (-0,04; 0,03)	0,3589	-
	ALP >2 × ULN	4/810 (0,5%)	3/831 (0,4%)	1,17 (0,29; 4,77)	0,8230	0,01 (-0,01; 0,01)	0,7071	-
	AST >3 × ULN	2/810 (0,2%)	5/831 (0,6%)	0,53 (0,11; 2,47)	0,4148	-0,01 (-0,03; 0,02)	0,6152	-
	CK >5 × ULN	8/810 (1,0%)	8/831 (1,0%)	1,01 (0,38; 2,67)	0,9844	0,00 (-0,01; 0,01)	0,9268	-
	Kreatynina >2 mg/dL	16/810 (2,0%)	17/831 (1,9%)	0,99 (0,49; 1,97)	0,9712	0,00 (-0,01; 0,01)	0,9899	-
	Bilirubina >3 × ULN	4/810 (0,5%)	8/831 (1,0%)	0,47 (0,15; 1,49)	0,2012	0,00 (-0,01; 0,00)	0,2658	-

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
	Liczba płytek <75 × 10 ⁹ /L	1/810 (0,1%)	0/831 (0%)	2,19 (0,18; 26,20)	0,5374	0,00 (0,00; 0,00)	0,4809	-
CeVD, inkisiran vs standardowa terapia								
ORION 9/10/11 CeVD	Pacjenci z ≥1 TEAE	91/110 (82,7%)	65/92 (70,7%)	1,99 (1,02; 3,88)	0,0435	0,12 (0,00; 0,24)	0,043	8,28 NNTH (4,21; 254,83) NNTH
ORION 9/10/11 CeVD	Pacjenci z ≥1 TESAE	21/110 (19,1%)	12/92 (13,0%)	1,57 (0,73; 3,40)	0,2494	0,06 (-0,04; 0,16)	0,239	-
ORION 9/10/11 CeVD	Pacjenci z ≥1 zdarzeniem prowadzącym do przerwania badania	1/110 (0,9%)	0/92 (0,0%)	2,53 (0,10; 62,96)	0,5705	0,01 (-0,02; 0,04)	0,495	-
ORION 9/10/11 CeVD	Pacjenci z ≥1 istotnym klinicznie TEAE w miejscu infekcji*	4/110 (3,6%)	0/92 (0,0%)	7,82 (0,42; 147,13)	0,1697	0,04 (0,00; 0,08)	0,072	-
ORION 9/10/11 CeVD	Pacjenci z ≥1 istotną klinicznie wartością laboratoryjną	9/110 (8,2%)	10/92 (10,9%)	0,73 (0,28; 1,88)	0,5159	-0,03 (-0,11; 0,05)	0,519	-
ORION 9/10/11 CeVD	ALT >3x ULN	1/110 (0,9%)	1/92 (1,1%)	0,83 (0,05; 13,54)	0,8990	0,00 (-0,03; 0,03)	0,900	-
ORION 9/10/11 CeVD	AST >3x ULN	1/110 (0,9%)	0/92 (0,0%)	2,53 (0,10; 62,96)	0,5705	0,01 (-0,02; 0,04)	0,495	-
ORION 9/10/11 CeVD	ALP >2x ULN	1/110 (0,9%)	0/92 (0,0%)	2,53 (0,10; 62,96)	0,5705	0,01 (-0,02; 0,04)	0,495	-
ORION 9/10/11 CeVD	Bilirubina >3 × ULN	2/110 (1,8%)	0/92 (0,0%)	4,26 (0,20; 89,92)	0,3513	0,02 (-0,01; 0,05)	0,256	-
ORION 9/10/11 CeVD	Kreatynina >2 mg/dl	0/110 (0,0%)	6/92 (6,5%)	0,06 (0,00; 1,08)	0,0567	-0,07 (-0,12; 0,01)	0,016	15,33 NNTH (8,44; 83,88) NNTH
ORION 9/10/11 CeVD	CK >5x ULN	3/110 (2,7%)	0/92 (0,0%)	6,02 (0,31; 118,14)	0,2370	0,03 (-0,01; 0,06)	0,135	-
ORION 9/10/11 CeVD	Liczba płytek <75 × 10 ⁹ /L	0/110 (0,0%)	0/92 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,02; 0,02)	1,000	-
ORION 9/10/11 CeVD	Nieżył nosa	12/110 (10,9%)	5/92 (5,4%)	2,13 (0,72; 6,29)	0,1708	0,05 (-0,02; 0,13)	0,149	-

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
ORION 9/10/11 CeVD	Cukrzyca	8/110 (7,3%)	8/92 (8,7%)	0,82 (0,30; 2,29)	0,7095	-0,01 (-0,09; 0,06)	0,711	-
ORION 9/10/11 CeVD	Infekcja górnych dróg oddechowych	6/110 (5,5%)	7/92 (7,6%)	0,70 (0,23; 2,16)	0,5361	-0,02 (-0,09; 0,05)	0,540	-
ORION 9/10/11 CeVD	Nadciśnienie	7/110 (6,4%)	4/92 (4,3%)	1,50 (0,42; 5,28)	0,5319	0,02 (-0,04; 0,08)	0,523	-
ORION 9/10/11 CeVD	Bóle stawów	7/110 (6,4%)	3/92 (3,3%)	2,02 (0,51; 8,03)	0,3200	0,03 (-0,03; 0,09)	0,297	-
ORION 9/10/11 CeVD	TESAE związane z lekiem	0/110 (0,0%)	1/92 (1,1%)	0,28 (0,01; 6,86)	0,4322	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,454	-
ORION 9/10/11 CeVD	TESAE udar niedokrwieny	1/110 (0,9%)	0/92 (0,0%)	2,53 (0,10; 62,96)	0,5705	0,01 (-0,02; 0,04)	0,495	-
ORION 9/10/11 CeVD	TESAE udar lakunarny	0/110 (0,0%)	2/92 (2,2%)	0,16 (0,01; 3,46)	0,2449	-0,02 (-0,06; 0,01)	0,225	-
ASCVD + DM, inkisiran vs standardowa terapia								
ORION 9/10/11 DM	Pacjenci z ≥ 1 TEAE	572/711 (80,5%)	542/658 (82,4%)	0,88 (0,67; 1,16)	0,3619	-0,02 (-0,06; 0,02)	0,361	-
ORION 9/10/11 DM	Pacjenci z ≥ 1 TESAE	167/711 (23,5%)	186/658 (28,3%)	0,78 (0,61; 0,99)	0,0436	-0,05 (-0,09; 0,00)	0,044	20,92 NNTH (10,61; 727,70) NNTH
ORION 9/10/11 DM	Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem prowadzącym do przerwania badania	5/711 (0,7%)	2/658 (0,3%)	2,32 (0,45; 12,01)	0,3148	0,00 (0,00; 0,01)	0,293	-
ORION 9/10/11 DM	ALT >3x ULN	4/711 (0,6%)	1/658 (0,2%)	3,72 (0,41; 33,34)	0,2408	0,00 (0,00; 0,01)	0,198	-
ORION 9/10/11 DM	ALP >2x ULN	5/711 (0,7%)	1/658 (0,2%)	4,65 (0,54; 39,93)	0,1610	0,01 (0,00; 0,01)	0,113	-
ORION 9/10/11 DM	AST >3x ULN	4/711 (0,6%)	4/658 (0,6%)	0,93 (0,23; 3,71)	0,9125	0,00 (-0,01; 0,01)	0,913	-
ORION 9/10/11 DM	CK >5x ULN	6/711 (0,8%)	7/658 (1,1%)	0,79 (0,26; 2,37)	0,6757	0,00 (-0,01; 0,01)	0,676	-
ORION 9/10/11 DM	Kreatynina >2 mg/dl	27/711 (3,8%)	29/658 (4,4%)	0,86 (0,50; 1,46)	0,5696	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,570	-

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
ORION 9/10/11 DM	Bilirubina >3 × ULN	3/711 (0,4%)	4/658 (0,6%)	0,69 (0,15; 3,11)	0,6317	0,00 (-0,01; 0,01)	0,632	-
ORION 9/10/11 DM	Liczba płytek <75 × 10 ⁹ /L	0/711 (0,0%)	0/658 (0,0%)	-	-	0,00 (0,00; 0,00)	1,000	-
ORION 9/10/11 DM	Pacjenci z ≥1 istotnym klinicznym TEAE w miejscu iniekcji	20/711 (2,8%)	7/658 (1,1%)	2,69 (1,13; 6,41)	0,0253	0,02 (0,00; 0,03)	0,018	57,17 NNTH (31,30; 330,17) NNTH
ASCVD + CKD, inkisiran vs standardowa terapia								
ORION 9/10/11 CKD	TEAES	157/199 (78,9%)	165/205 (80,5%)	0,91 (0,56; 1,47)	0,6906	-0,02 (-0,09; 0,06)	0,691	-
ORION 9/10/11 CKD	TESAE	51/199 (25,6%)	65/205 (31,7%)	0,74 (0,48; 1,14)	0,1776	-0,06 (-0,15; 0,03)	0,176	-
ORION 9/10/11 CKD	AEs prowadzące do przerwania leczenia	7/199 (3,5%)	6/205 (2,9%)	1,21 (0,40; 3,66)	0,7369	0,01 (-0,03; 0,04)	0,737	-
ORION 9/10/11 CKD	Osoby z co najmniej jednym TEAE w miejscu wstrzyknięcia leku*	7/199 (3,5%)	1/205 (0,5%)	7,44 (0,91; 61,01)	0,0617	0,03 (0,00; 0,06)	0,030	33,01 NNTH (17,36; 335,30) NNTH
ORION 9/10/11 CKD	ALT >3x ULN	0/199 (0,0%)	1/205 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,44)	0,5116	0,00 (-0,02; 0,01)	0,479	-
ORION 9/10/11 CKD	AST >3x ULN	0/199 (0,0%)	1/205 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,44)	0,5116	0,00 (-0,02; 0,01)	0,479	-
ORION 9/10/11 CKD	ALP >2x ULN	2/199 (1,0%)	3/205 (1,5%)	0,68 (0,11; 4,14)	0,6787	0,00 (-0,03; 0,02)	0,676	-
ORION 9/10/11 CKD	CK >5x ULN	4/199 (2,0%)	0/205 (0,0%)	9,46 (0,51; 176,88)	0,1326	0,02 (0,00; 0,04)	0,068	-
ORION 9/10/11 CKD	Kreatynina >2 mg/dl	26/199 (13,1%)	24/205 (11,7%)	1,13 (0,63; 2,05)	0,6787	0,01 (-0,05; 0,08)	0,679	-
Nietolerancja statyn, inkisiran vs standardowa terapia								
ORION 10/11 INTOLERANCE	TEAEs	104/124 (83,9%)	105/128 (82,0%)	1,14 (0,59; 2,20)	0,6980	0,02 (-0,07; 0,11)	0,698	-
ORION 10/11 INTOLERANCE	AEs prowadzące do przerwania leczenia	8/124 (6,5%)	3/128 (2,3%)	2,87 (0,74; 11,09)	0,1256	0,04 (-0,01; 0,09)	0,111	-
ORION 10/11 INTOLERANCE	Bóle mięśni	6/124 (4,8%)	6/128 (4,7%)	1,03 (0,32; 3,30)	0,9551	0,00 (-0,05; 0,05)	0,955	-

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
ORION 10/11 INTOLERANCE	Ostabilenie mięśni	2/124 (1,6%)	2/128 (1,6%)	1,03 (0,14; 7,45)	0,9745	0,00 (-0,03; 0,03)	0,974	-
ORION 10/11 INTOLERANCE	Ból mięśniowo-szkieletowy	7/124 (5,6%)	6/128 (4,7%)	1,22 (0,40; 3,73)	0,7315	0,01 (-0,05; 0,06)	0,731	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*); ACS - ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*); TESA - poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent serious adverse events*); ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; ALP - fosfataza alkaliczna; CK — kinaza kreatyniny; ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*); CeVD - choroba naczyń mózgowych (ang. *cerebrovascular disease*); ASCVD - choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); DM - cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*).

* Zdarzenia miały charakter od łagodnego do umiarkowanego.

Dyskusja

Inklisiran jest lekiem z grupy siranów, który obniża stężenie LDL-C. Lek ten naśladuje szlak zakłócenia RNA, aby zapobiec wytwarzaniu białka PCSK9 poprzez degradację jego mRNA. Ponieważ białko PCSK9, wiążąc się z receptorami LDL, prowadzi do ich internalizacji oraz degradacji w lizosomach komórek wątroby, jego unieczynnienie skutkuje zwiększeniem liczby czynnych receptorów dla LDL, zwiększając w ten sposób usuwanie LDL-C z krążenia [Mickiewicz 2021]. Inklisiran ma lepszą skuteczność niż standardowa terapia oraz zbliżony profil bezpieczeństwa. Schemat dawkowania co pół roku oraz wymóg podawania inklisiranu wyłącznie przez personel medyczny dają nadzieję na znaczną poprawę adherencji [Mickiewicz 2021]. Wszystkie te cechy sprawiają, że inklisiran stanowi dobrą alternatywę w leczeniu pacjentów z HeFH, z bardzo dużym lub ekstremalnym ryzykiem ASCVD.

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

7.2.1 Ograniczenia analizy

- W przypadku części analizowanych subpopulacji nie zidentyfikowano badań, które w 100% odpowiadałyby zapisom wnioskowanego programu lekowego. Restrykcyjne przestrzeganie kryteriów włączenia skutkowałoby brakiem włączenia jakichkolwiek badań. Takie podejście jest bardziej konserwatywne/kompleksowe i umożliwiło analizę szerszego zakresu danych:
 - W przypadku pacjentów z HeF, w badaniu ORION-9 brakowało informacji dotyczących kwalifikacji pacjentów do badania według wyniku uzyskanego w ramach skali DLCN;
 - W przypadku pacjentów z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego + CeVD oraz pacjentów z DM, uwzględniono m.in. wyniki raportowane w analizie post-hoc uwzględniającej 3 badania: ORION 9/10/11. W badaniu ORION-9 uwzględniono pacjentów z HeFH. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego analizowane populacje dotyczą pacjentów z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego, tj. nie dotyczą pacjentów z HeFH;
 - W przypadku pacjentów z bardzo dużym ryzykiem ASCVD + CKD zidentyfikowano badania dla pacjentów z umiarkowaną/ciężką CKD, tj. $EGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ lub $EGFR 30-59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. W przypadku zapisów wnioskowanego programu lekowego, do programu będą włączani pacjenci z $EGFR < 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ niezależnie od albuminurii lub $EGFR 45-59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ oraz albuminuria. W zidentyfikowanych badaniach brak było danych dotyczących albuminurii. Ponadto w ramach powyższej subpopulacji uwzględniono wyniki raportowane łącznie dla 3 badań ORION 9/10/11, w tym badania ORION 9, w którym uwzględniono pacjentów z HeFH, natomiast zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego analizowana populacja dotyczy tylko pacjentów z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego, tj. nie dotyczy pacjentów z HeFH;

- W przypadku pacjentów z nietolerancją statyn zidentyfikowano tylko wyniki dla populacji pacjentów biorących udział w badaniach ORION 10/11, tj. pacjenci z bardzo dużym ryzykiem ASCVD. W przypadku pacjentów z HeFH oraz ekstremalnym ryzykiem ASCVD nie dysponowano wynikami dla subpopulacji pacjentów z nietolerancją statyn.
- W przypadku części subpopulacji nie zidentyfikowano żadnych badań, w których oceniano wnioskowaną subpopulację. W związku z powyższym, w przypadku brak badań dla inkisiranu uwzględniono badania dla innych inhibitorów PCSK9. Leki działające na białko PCSK9 mimo odmiennego mechanizmu (inkisiran vs alirokumab i ewolokumab) powodują podobne efekty metaboliczne (LDL) i kliniczne, zachodzi zatem efekt klasy. Badań dla inkisiranu nie zidentyfikowano dla następujących subpopulacji:
 - pacjenci z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego + CAD;
 - pacjenci z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego + PAD;
 - pacjenci z ekstremalnym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego.
- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań, w których przedstawiono wyniki dla populacji DM++ (pacjenci z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego). Zarówno nie zidentyfikowano żadnych badań dla wnioskowanej interwencji, jak i badań w których oceniano inne inhibitory PCSK-9.
- Wszystkie zidentyfikowano prace dotyczące oceny inkisiranu w analizowanych subpopulacjach stanowią analizy post-hoc (z wyjątkiem populacji HeFH, w przypadku której uwzględniono główne badanie RCT). W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań RCT, w których oceniano inkisiran w populacjach odpowiadających/zbliżonych wnioskowanym. Zidentyfikowano jedynie analizy post-hoc, do głównych badań inkisiranu, przeprowadzone w odpowiednich subpopulacjach. Należy podkreślić, że praktycznie wszystkie analizy post-hoc (z wyjątkiem jednej), uzyskały maksymalną punktację w skali NOS, co oznacza, że charakteryzują się wysoką wiarygodnością. Badanie ORION-9 oceniano jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego według skali RoB2;
- Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych, w których oceniano stosowanie inkisiranu vs uwzględnione technologie opcjonalne we wnioskowanych populacjach pacjentów. Wszystkie zidentyfikowane prace dotyczyły szerszych populacji. Również na stronach agencji HTA nie zidentyfikowano prac, w których oceniano inkisiran w populacjach zgodnych z zapisami wnioskowanego programu lekowego.
- Nie zidentyfikowano opracowań z zakresu efektywności praktycznej inkisiranu ocenianego we wnioskowanych populacjach pacjentów. W ramach niniejszej analizy uwzględniono opracowania z zakresu efektywności praktycznej opublikowane dla innych inhibitorów PCSK-9 (alirokumab/ewolokumab).

7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- Niewłaściwa definicja SoC w badaniach dla inklisiranu. Nie wszyscy pacjenci z badań uwzględnionych dla inklisiranu stosowali statyny w połączeniu z ezetymibem (w przypadku populacji tolerującej leczenie statynami). Wszyscy pacjenci stosowali maksymalne tolerowane dawki statyn, natomiast ezetymib stosowało około 53% pacjentów z badania ORION 9 oraz <10% z badań ORION 10/11. Restrykcyjne przestrzeganie definicji uwzględnionej technologii opcjonalnej skutkowałoby brakiem włączenia jakichkolwiek badań.
- W przypadku badania ORION 1 w subpopulacji pacjentów z cukrzycą oraz z przewlekłą chorobą nerek nie raportowano odsetka osób z ASCVD. Natomiast w badaniu ORION 9/10/11 DM oraz CKD zdecydowana większość pacjentów uwzględnionych w analizach miała ASCVD, tj. odpowiednio około 89% i 93%.
- W przypadku badań dla inklisiranu nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym oceniano istotne klinicznie punkty końcowe (dane dotyczące zgonów związanych z chorobą wieńcową i udarem mózgu, dane dotyczące zawałów serca, konieczności wykonania zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych). Ocenę inklisiranu przeprowadzono w oparciu o punkty zastępcze, tj. głównie dane dotyczące redukcji poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej. Należy podkreślić, że redukcja LDL-C stanowi główny cel leczenia hipolipemizującego. Powyższy punkt końcowy stanowi wiarygodną miarę efektywności, która w bezpośredni sposób związana jest z twardymi punktami końcowymi – tj. udowodniono, iż obniżenie poziomu LDL-C poprawia dobrostan pacjentów i zapobiega zdarzeniom sercowo-naczyniowym. [Pedro-Botet 2019, Storey 2018].
- W badaniu ORION 1 oraz badaniu ORION 9, pacjenci w grupie aktywnego leczenia otrzymywali inklisiran w dawce 300 mg, a nie w zarejestrowanej dawce 284 mg, jednak firma Novartis wskazuje, iż są to dawki równoważne i stosowanie zamiennie;
- Badanie ORION 1 (badanie uwzględnione w przypadku populacji z bardzo dużym ryzykiem ASCVD + CKD/+ DM) to badanie 2. fazy i jego podstawowym celem było porównanie ze sobą różnych dawek inklisiranu (w tym dawek niezarejestrowanych). Co więcej, w badaniu porównywano dwie grupy pacjentów, z których jedna przyjęła wyłącznie jedną dawkę inklisiranu, natomiast druga przyjęła 2 dawki. Z tego względu do analizy zdecydowano się włączyć wyłącznie wyniki dla grupy 2 dawek i wyłącznie ocenę w 180. dniu analizy, gdyż zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego po tym okresie powinna nastąpić kolejna dawka leczenia.
- W populacjach CAD, PAD oraz ekstremalnego ryzyka ACSVD, ze względu na wyniki raportowane dla innego inhibitora PCSK-9 niż wnioskowana substancja, odstąpiono od przedstawiania danych z zakresu analizy bezpieczeństwa.

7.3 Wyniki innych analiz

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych, w których oceniano stosowanie inklisiranu vs uwzględnione technologie opcjonalne we wnioskowanych populacjach pacjentów. Wszystkie zidentyfikowane prace dotyczyły szerszych populacji. Również na stronach agencji HTA nie

zidentyfikowano prac, w których oceniano inklisiran w populacjach zgodnych z zapisami wnioskowanego programu lekowego.

8 Wnioski

Podsumowując, inklisiran stanowi skuteczną i bezpieczną opcję leczenia pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej: zarówno z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, jak i z bardzo wysokim/ekstremalnym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej. W ramach niniejszej analizy, wykazano wyższość inklisiranu nad standardowo stosowaną terapią, składającą się ze statyny w maksymalnej tolerowanej dawce z ezetymibem lub bez.

Analiza zdarzeń niepożądanych wykazała, że inklisiran jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem, o profilu bezpieczeństwa zbliżonym do innych substancji stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały reakcje w miejscu iniekcji, jednak w przeważającej większości miały one charakter łagodny, przemijający i nie wiązały się z koniecznością przerwania leczenia.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Interwencja

Tab. 50. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 25.11.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ALN-PCS [Supplementary Concept]	165
#2	ALN-PCS [Text Word]	167
#3	ALN-PCSsc [Text Word]	6
#4	inclisiran [Text Word]	416
#5	leqvio [Text Word]	20
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	446
#7	#6 Filters: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	25

Tab. 51. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 25.11.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ALN-PCS	1
#2	ALN-PCSsc	9
#3	inclisiran	129
#4	leqvio	5
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	137

Tab. 52. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 26.11.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'inclisiran'/exp OR 'inclisiran'	1147
#2	#1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	446
#3	#2 AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	217

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 26.11.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ALN-PCS [Supplementary Concept]	165
#2	ALN-PCS [Text Word]	167
#3	ALN-PCSc [Text Word]	6
#4	inclisiran [Text Word]	416
#5	leqvio [Text Word]	20
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	446
#7	Real-World [text word]	103,43
#8	real life [text word]	32 883
#9	post-commercialization [text word]	24
#10	regist* [Text Word]	651 975
#11	observational study [Text Word]	235 365
#12	pragmatic trial [Text Word]	1,52
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	977 257
#14	#6 AND #13	46

Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 25.11.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ALN-PCS	1
#2	ALN-PCSc	9
#3	inclisiran	129
#4	leqvio	5
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	137

Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 26.11.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'inclisiran'/exp OR 'inclisiran'	1150
#2	#1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	447
#3	#2 AND ('cohort analysis'/de OR 'evidence based medicine'/de OR 'evidence based practice'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'case control study'/de)	48

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 56. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 26.11.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ALN-PCS [Supplementary Concept]	165
#2	ALN-PCS [Text Word]	167
#3	ALN-PCSc [Text Word]	6
#4	inclisiran [Text Word]	416
#5	leqvio [Text Word]	20
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	446
#7	#6 Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	37

Tab. 57. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 25.11.2024.

Brak opracowań wtórnych.

Tab. 58. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 26.11.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'inclisiran'/exp OR 'inclisiran'	1150
#2	#1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	447
#3	#2 AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'network meta analysis'/de OR 'systematic review'/de OR 'systematic review topic'/de)	53

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

Interwencja

Tab. 59. Prace włączone do przeglądu dla inklisiranu - badania pierwotne.

Populacja	Nazwa badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
HeFH	ORION 9	Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, Wijngaard PLJ, Curcio D, Jaros MJ, Leiter LA, Kastelein JJP; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1520-1530.	Skuteczność i bezpieczeństwo dla interwencji
ACS	ORION 10/11 MI	Landmesser U, Kallend D, Koenig W, et al. THE EFFECT OF INCLISIRAN IN PATIENTS WITH PRIOR MYOCARDIAL INFARCTION: A POST HOC POOLED ANALYSIS FROM THE ORION-10 AND ORION-11 RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS. JACC. 2022 Mar, 79 (9_Supplement) 1555.	Abstrakt konferencyjny
		Landmesser U, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Ray KK, Wright RS, Han J, Conde LG, Schwartz GG. Inclisiran in patients with prior myocardial infarction: A post hoc pooled analysis of the ORION-10 and ORION-11 Phase 3 randomised trials. Atherosclerosis. 2023 Dec;386:117354.	Analiza post-hoc badań ORION 10 i 11
ASCVD + CKD	ORION 1/7 CKD	Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, Robson R, Wijngaard PLJ, Landmesser U, Leiter LA, Kastelein JJP, Ray KK, Kallend D. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. Mayo Clin Proc. 2020 Jan;95(1):77-89.	Skuteczność i bezpieczeństwo dla interwencji
	ORION 9/10/11 CKD	Landmesser U, Ray, K, Raal, F. et al. EFFICACY AND SAFETY OF INCLISIRAN IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE - A POOLED ANALYSIS FROM THREE PHASE 3 CLINICAL TRIALS (ORION-9, -10 AND -11). JACC. 2021 May, 77 (18_Supplement_1) 1458.	Abstrakt konferencyjny
ASCVD + DM	ORION 10/11 DM	Lawrence A Leiter, David G Kallend, Wolfgang Koenig, Ulf Landmesser, Frederick J Raal, Kausik K Ray, Gregory G Schwartz, yanntong chiang, Lorena Garcia Conde Orozco, and R S Wright. Efficacy and Safety of Inclisiran by Baseline Glycemic Status: A Post Hoc Pooled Analysis of the ORION-10 and ORION-11 Phase III Randomized Controlled Trials. Circulation Volume 144, Number Suppl_1	Abstrakt konferencyjny
	ORION 9/10/11 DM	Leiter LA, Raal FJ, Schwartz GG, Koenig W, Ray KK, Landmesser U, Han J, Conde LG, Wright RS. Inclisiran in individuals with diabetes or obesity: Post hoc pooled analyses of the ORION-9, ORION-10 and ORION-11 Phase 3 randomized trials. Diabetes Obes Metab. 2024 Aug;26(8):3223-3237.	Analiza post-hoc badań ORION 9, 10 i 11
	ORION 1 DM	Leiter LA, Teoh H, Kallend D, Wright RS, Landmesser U, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP, Ray KK. Inclisiran Lowers LDL-C and PCSK9 Irrespective of Diabetes Status: The ORION-1 Randomized Clinical Trial. Diabetes Care. 2019 Jan;42(1):173-176.	Analiza post-hoc badania ORION 1
CeVD	ORION 9/10/11 CeVD	W Koenig, K K Ray, D G Kallend, U Landmesser, L A Leiter, G G Schwartz, R S Wright, L Garcia Conde, M Jaros, F J Raal, Efficacy and safety of inclisiran in patients with established cerebrovascular disease: pooled, post hoc analysis of the ORION-9, ORION-10 and ORION-11, phase 3 randomised clinical trials, European Heart Journal, Volume 42, Issue Supplement_1, October 2021, ehab724.2026,	Abstrakt konferencyjny

Populacja	Nazwa badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
		Koenig W, Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Schwartz GG, Wright RS, Conde LG, Han J, Raal FJ. Efficacy and safety of inclisiran in patients with cerebrovascular disease: ORION-9, ORION-10, and ORION-11. Am J Prev Cardiol. 2023 May 14;14:100503.	Analiza post-hoc badań ORION 9, 10 i 11
Nietolerancja statyn	ORION 10/11 INTOLERANCE	R.S Wright, D Kallend, F.J Raal, R Stoekenbroek, W Koenig, L.A Leiter, U Landmesser, G Schwartz, P.L.J Wijngaard, J.J.P Kastelein, K.K Ray, Pooled safety and efficacy of inclisiran in patients with statin intolerance (ORION-10 and ORION-11), European Heart Journal, Volume 41, Issue Supplement_2, November 2020, ehaa946.3009	Abstrakt konferencyjny

Badania efektywności praktycznej

Tab. 60. Prace włączone do przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Nazwa badania	Publikacja
Niu 2024	Xiaoli Niu, Lyuba Popadic, Xinshuo, Yousuf Ali, Pam Kumparatana, Yuqin Wei, Sean McElligott. Treatment Patterns Among Early Inclisiran vs Anti-PCSK9 mAbs Users: A Retrospective Analysis of US Claims Databases. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA; Komodo Health, Inc., San Francisco, CA, USA.
Rosenson 2025	Rosenson, R, Shafrin, J, Niu, X. et al. THE IMPACT OF ADHERENCE TO LDL-C LOWERING THERAPIES ON CARDIOVASCULAR EVENTS AMONG ADULTS WITH ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE, HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA AND PRIMARY HYPERLIPIDEMIA. JACC. 2025 Apr, 85 (12_Supplement) 426. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(25)00910-6

Opracowania wtórne

Nie zidentyfikowano żadnej pracy.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Interwencja

Tab. 61. Prace wykluczone z przeglądu dla inkisiranu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
ORION 14	Luo Z, Huang Z, Sun F, Guo F, Wang Y, Kao S, Yang G, Huang J, Li J, Zhao S, He Y. The clinical effects of inclisiran, a first-in-class LDL-C lowering siRNA therapy, on the LDL-C levels in Chinese patients with hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2023 May-Jun;17(3):392-400.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
ORION 10 DM	R. Scott Wright, David Kallend, Kausik Kumar Ray, Lawrence Leiter, Wolfgang Koenig, Frederick Raal, Peter Wijngaard, and John J.P. Kastelein. EVALUATION OF LDL-C REDUCTIONS BY SIRNA TREATMENT WITH INCLISIRAN IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS, METABOLIC SYNDROME OR NEITHER. JACC. 2020 Mar, 75 (11_Supplement_1) 2005	Abstrakt konferencyjny na temat badania uwzględnionego w formie pełnej publikacji, brak dodatkowych danych
ORION 1	Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, Leiter LA, Landmesser U, Wright RS, Wijngaard P, Kastelein JJP. Effect of an siRNA Therapeutic Targeting PCSK9 on Atherogenic Lipoproteins: Prespecified Secondary End Points in ORION 1. Circulation. 2018 Sep 25;138(13):1304-1316.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
	Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, Nishikido T, Leiter LA, Landmesser U, Wright RS, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP. Effect of 1 or 2 Doses of Inclisiran on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: One-Year Follow-up of the ORION-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2019 Nov 1;4(11):1067-1075.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
	Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RP, Turner T, Visseren FL, Wijngaard P, Wright RS, Kastelein JJ. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2017 Apr 13;376(15):1430-1440.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
ORION 1/7 CKD	Kallend, D. et al. Efficacy, Safety And Pharmacokinetics Of Inclisiran By Renal Function Atherosclerosis, Volume 287, e38	Niewłaściwa populacja - brak wyników dla podwójnej dawki
ORION 11	Ray KK, Kallend D, Leiter LA, Raal FJ, Koenig W, Jaros MJ, Schwartz GG, Landmesser U, Garcia Conde L, Wright RS; ORION-11 Investigators. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. Eur Heart J. 2022 Dec 21;43(48):5047-5057.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
	Ray, K.K. et al. Effect of inclisiran on atherogenic lipoproteins in high-risk primary prevention populations: analysis from the phase III ORION-11 trial. Atherosclerosis, Volume 315, e8	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
ORION 11 LLT	Kausik Kumar Ray, David Kallend, Lawrence Leiter, Frederick Raal, Wolfgang Koenig, Scott Wright, Peter Wijngaard, and John J.P. Kastelein. EFFECT OF INCLISIRAN ON LDL-C REDUCTION ACROSS DIFFERENT BACKGROUND LIPID LOWERING TREATMENTS: ANALYSES FROM ORION-11. JACC. 2020 Mar, 75 (11_Supplement_1) 2078.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
ORION 18	Huo Y, Lesogor A, Lee CW, Chiang CE, Mena-Madrazo J, Poh KK, Jeong MH, Maheux P, Zhang M, Wei S, Han Y, Li Y. Efficacy and Safety of Inclisiran in Asian Patients: Results From ORION-18. JACC Asia. 2023 Nov 14;4(2):123-134.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Orion 9/10/11 POLYVASCULAR	Ray, Kausik et al. Efficacy and Safety of Inclisiran in Patients with Polyvascular Disease: Pooled Post hoc Analysis of the phase 3 ORION-9, ORION-10, and ORION-11 Randomized Controlled Trials. Journal of Clinical Lipidology, Volume 16, Issue 3, e63	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
	Koenig W, Conde LG, Landmesser U, Leiter LA, Ray KK, Schwartz GG, Wright RS, Han J, Raal FJ. Efficacy and Safety of Inclisiran in Patients with Polyvascular Disease: Pooled, Post Hoc Analysis of the ORION-9, ORION-10, and ORION-11 Phase 3 Randomized Controlled Trials. Cardiovasc Drugs Ther. 2024 Jun;38(3):493-503.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
ORION 15	Yamashita S, Kiyosue A, Maheux P, Mena-Madrazo J, Lesogor A, Shao Q, Tamaki Y, Nakamura H, Akahori M, Kajinami K. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Inclisiran in Japanese Patients: Results from ORION-15. J Atheroscler Thromb. 2024 Jun 1;31(6):876-903.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
ORION 10/11	Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
ORION 8	Wright RS, Raal FJ, Koenig W, Landmesser U, Leiter LA, Vikarunnessa S, Lesogor A, Maheux P, Talloczy Z, Zang X, Schwartz GG, Ray KK. Inclisiran administration potentially and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. Cardiovasc Res. 2024 Oct 14;120(12):1400-1410. doi: 10.1093/cvr/cvae109. PMID: 38753448; PMCID: PMC11481169.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Wiegman 2025	Wiegman A, Peterson AL, Hegele RA, Bruckert E, Schweizer A, Lesogor A, Wang Y, Defesche J. Efficacy and Safety of Inclisiran in Adolescents With Genetically Confirmed Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results From the Double-Blind, Placebo-Controlled Part of the ORION-13 Randomized Trial. Circulation. 2025 May 20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.073233. Epub ahead of print. PMID: 40391436.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Knowlton 2025	Kirk U Knowlton, BASELINE CHARACTERISTICS OF PARTICIPANTS ENROLLED IN VICTORION-INCEPTION: A RANDOMIZED STUDY OF INCLISIRAN VS. USUAL CARE IN PATIENTS WITH RECENT HOSPITALIZATION FOR AN ACUTE CORONARY SYNDROME. American Journal of Preventive Cardiology, Volume 19, Supplement, 2024, 100756, ISSN 2666-6677, https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2024.100756 .	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Landmesser 2025	Landmesser U, Laufs U, Schatz U, Winzer EB, Nowak B, Kassner U, Gouni-Berthold I, Esteban A, Lubyayi L, Krueger A, Streich JH, Hentschke C, Achouba A, Banach M. Design and rationale of the VICTORION-Difference study: A phase 4 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess inclisiran's early efficacy, safety, tolerability, as well as its impact on quality of life in individuals with hypercholesterolemia. Am Heart J. 2025 May 26:S0002-8703(25)00179-6. doi: 10.1016/j.ahj.2025.05.014. Epub ahead of print. PMID: 40436308.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Taub 2025	Taub PR, Gutierrez A, Wewers D, Cantu EG, Cao H, Deck C, Lesogor A, Ott D, Mena-Madrazo J, Zang X, Wright RS. Safety and Lipid-Lowering Efficacy of Inclisiran Monotherapy in Patients without ASCVD: The VICTORION-Mono Randomized Clinical Trial. J Am Coll Cardiol. 2025 Apr 26:S0735-1097(25)06392-2. doi: 10.1016/j.jacc.2025.04.049. Epub ahead of print. PMID: 40392667.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji

Badania efektywności praktycznej

Tab. 62. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Ballantyne 2024	Ballantyne, C, Varisco, T, Graham, T. et al. REDUCTIONS IN LDL-C WITHIN THE FIRST YEAR OF TREATMENT WITH INCLISIRAN: RESULTS FROM A MULTICENTER REAL WORLD COHORT. JACC. 2024 Apr, 83 (13_Supplement) 1941.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Bartsch 2024	Kelly Bartsch, Erica Davidson, Aaron Bagnola, Laxmi Mehta, John Larry, Wesley Milks, Angelique Oakley, Real World Experience with Inclisiran in an Academic Medical Center, Journal of Clinical Lipidology, Volume 18, Issue 4, Supplement, 2024, Pages e551-e552, ISSN 1933-2874.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Basile 2023	C Basile, P Gargiulo, C Indolfi, N D Brunetti, G Musumeci, G Casu, G Galasso, F Varbella, A Cesaro, G Patti, S Carugo, F Marzano, S Paolillo, P A Merlini, P Perrone-Filardi, Cholinet investigators, Use of inclisiran in a real-world setting: results from the Italian Cholinet registry, European Heart Journal, Volume 44, Issue Supplement_2, November 2023, ehad655.2806.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Cicala 2024	Cicala G, Rottura M, Gianguzzo VM, Cristiano F, Drago SFA, Pallio G, Irrera N, Imbalzano E, Spina E, Arcoraci V. Safety of Inclisiran: A Disproportionality Analysis from the EudraVigilance Database. Pharmaceuticals (Basel). 2024 Oct 12;17(10):1365.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Deaney 2025	Deaney C, Donaldson M, Meskauskienė A. A Real-World Retrospective Analysis of Secondary Prevention Patients Treated with Inclisiran over 27 Months. Clin Med Insights Cardiol. 2025 May 11;19:11795468251337425. doi: 10.1177/11795468251337425. PMID: 40364951; PMCID: PMC12069954.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Gan 2024	Gan, Y.L., Kalansooriya, A., Tranter, H., Jaumdally, H. Hartland, A. and Jumdally, R. (2024) nalysis of the baseline LDL-cholesterol level as a predictor in achieving target level of less than 1.8 mmol/l at 90 days after initiation of Inclisiran. Walsall: Walsall Healthcare NHS Trust.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Giammanco 2024	Antonina Giammanco, D. Noto, Carola Maria Gagliardo, Francesco Polizzi, Maria Laura Furnari, Federica Brucato, C.M. Barbagallo, M.R. Averna, A.B. Cefalù. NCLISIRAN IN THE TREATMENT OF HIGH CARDIOVASCULAR RISK SUBJECTS: A REAL LIFE EXPERIENCE. Atherosclerosis 395 (2024) 117627.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Graham 2023	T. E. Graham, T. J. Varisco, C. M. Ballantyne, B. J. Iteld, H. Serota, S. McElligott, et al. Real-World Use of Inclisiran in Outpatient Physician Clinics. Diabetes 2023 Vol. 72	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia
Iqbal 2024	Iqbal S, Sabbour HM, Ashraf T, Santos RD, Buckley A. First Report of Inclisiran Utilization for Hypercholesterolemia Treatment in Real-world Clinical Settings in a Middle East Population. Clin Ther. 2024 Mar;46(3):186-193.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Jackson 2023	E.K. Jackson , P. Padam, L. Barton, S. Wilson , A. David , S. Walji, F. de Lorenzo, K.K. Ray, B. Jones, J. Cegl. Real-world experience with inclisiran: 12 month data from the Hammersmith Hospital Lipid Clinic. Atherosclerosis Plus 54 (2023) S2eS6	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Makhmudova 2023	Makhmudova U, Schatz U, Perakakis N, Kassner U, Schumann F, Axthelm C, Stürzebecher P, Sinning DL, Doevelaar A, Rohn B, Westhoff T, Vogt A, Scholl M, Kästner U, Geiling JA, Stach K, Mensch J, Lorenz E, Paitazoglou C, Eitel I, Baessler A, Steinhagen-Thiessen E, Koenig W, Schulze PC, Landmesser U, Laufs U, Weingärtner O; German Inclisiran Network (GIN). High interindividual variability in LDL-cholesterol reductions after inclisiran administration in a real-world multicenter setting in Germany. Clin Res Cardiol. 2023 Nov;112(11):1639-1649.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Mugwagwa 2024	A. Mugwagwa. Reductions in LDL-C Within the First Year of Treatment With Inclisiran: Results from a Multicentre Real-World Cohort. Heart, Lung and Circulation, Volume 33, S532 - S533.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Mulder 2023	Mulder JWCM, Galema-Boers AMH, Roeters van Lennep JE. First clinical experiences with inclisiran in a real-world setting. J Clin Lipidol. 2023 Nov-Dec;17(6):818-827.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Naoum 2024	Naoum I, Saliba W, Aker A, Zafir B. Lipid-lowering therapy with inclisiran in the real-world setting: Initial data from a national health care service. J Clin Lipidol. 2024 Sep-Oct;18(5):e809-e816.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Niu 2023	Charlene Niu, Akhil Parlapalli, Joseph Neenan, Xinshuo Ma, Abena Osei-Wusu, Jina Park, and Sean McElligott. Six-Month Adherence Among Early Inclisiran Initiators vs. Anti-PCSK9 mAbs Users: A Retrospective Analysis of US Claims Databases. Volume 148, Number Suppl_1	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia
Padam 2023	P. Padam, L. Barton, S. Wilson, A. David, S. Walji, F. De Lorenzo, K. Ray, B. Jones , J. Cegla. REDUCTION IN LDL-C FOLLOWING TREATMENT WITH INCLISIRAN AT 2 MONTHS IN A SINGLE CENTRE LIPID CLINIC COHORT. Atherosclerosis 379 (2023) 117162.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Padam 2022	Padam P, Barton L, Wilson S, David A, Walji S, de Lorenzo F, Ray KK, Jones B, Cegla J. Lipid lowering with inclisiran: a real-world single-centre experience. Open Heart. 2022 Dec;9(2):e002184.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Risman 2024	Risman, Marjorie et al. Real-world Experience of Inclisiran at the University of Pennsylvania Health Systems. Journal of Clinical Lipidology, Volume 18, Issue 4, e491 - e492.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia
Sapina 2024	A. I. Sapina, Yu. Yu. Varlamova, M. G. Papyrina, A. S. Bezmyanny, E. L. Kordzaya, E. Yu. Vasilyeva. Effectiveness of inclisiran lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease in Moscow healthcare. Russian Journal of Cardiology Vol 29, No 6 (2024)	Język inny niż angielski

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Sapina 2023	A. I. Sapina, Yu. Yu. Varlamova, M. G. Papyrina, A. S. Bezmyanny, E., E. Yu. Vasilyeva. Observational study of inclisiran effectiveness in Moscow healthcare, Russian Journal of Cardiology, Vol 28, No 12 (2023).	Język inny niż angielski
Thum 2023	Thum, C.H. et al. LDL-C lowering with inclisiran - a single centre experience. International Journal of Cardiology, Volume 393, 131511.	Abstrakt konferencyjny, który nie został opublikowany w formie pełnej publikacji
Trusinskis 2023	K Trusinskis, M Lapsovs, B Kokina, M Karantajere, E Knoka, L Caunite, S Jegere, I Narbutė, D Sondore, A Grave, I Kumsars, A Erglis, Bailout inclisiran-based triple lipid-lowering therapy reduces plaque lipid content in stable coronary artery disease patients, European Heart Journal, Volume 44, Issue Supplement_2, November 2023, ehad655.1313	Abstrakt konferencyjny, który nie został opublikowany w formie pełnej publikacji
Wang 2024	Wang, W. Real-World Use of Inclisiran in Outpatient Physician Clinics. Heart, Lung and Circulation, Volume 33, S532	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia
Wei 2024	Wei NM, Tobin RF 3rd, Jacoby DS, Bajaj A. Real-world experience of inclisiran prescription at the University of Pennsylvania Health Systems. J Clin Lipidol. 2024 Jul 27:S1933-2874(24)00221-6.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Wilkinson 2024	Michael Wilkinson, Tommy Chiou, Pam Taub, Donya Mazdeyasnan, Real-World Experience with Inclisiran at a Large Academic Lipid Clinic, Journal of Clinical Lipidology, Volume 18, Issue 4, Supplement, 2024, Pages e553-e554, ISSN 1933-2874,	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Zou 2024	Zou D, Hu Q, Liu Y, Yu L. Post-marketing pharmacovigilance study of inclisiran: mining and analyzing adverse event data from the FDA Adverse Event Reporting System database. Int J Clin Pharm. 2024 Dec;46(6):1419-1426.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Marciniak 2025	Roman Marciniak, Rachel E. Ward, Helen Marucci-Wellman, Melissa M. Young, Nedim Yel, Sean McElligott, Xiaoli Niu, David R. Gagnon MD, MPH, Luc Djoussé, J. Michael Gaziano. ADHERENCE TO LIPID-LOWERING THERAPY IS ASSOCIATED WITH LESS HOSPITALIZATION AND DEATH IN US VETERANS WITH ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Demeure 2025	Demeure F., Vanassche T., Maury E., De Mey S., Van Den Broek C., Vermaerke S., Godfroid C., Jansen M., Guinée C. REAL-WORLD ADHERENCE, LDL-C LOWERING EFFECT AND GOAL-ATTAINMENT OF INCLISIRAN IN BELGIAN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE: THE BE.REAL REGISTRY (ID 818).	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Gargiulo 2025	Gargiulo P, Marzano F, Crisci M, Marcucci R, Bruzzese D, Maloberti A, Sarullo FM, Galasso G, Indolfi C, Musumeci G, Corleto A, Calabrò P, Carugo S, Casu G, Picciolo A, Ciccone MM, Bilato C, Polimeni A, Giallauria F, Catalano A, De Luca L, Niccoli G, Venturini E, Pepe M, Montisci R, Brunetti ND, Patti G, Porto I, Margonato A, Floresta M, Muscoli S, Cameli M, Andò G, Di Lorenzo E, Berteotti M, Giannattasio C, Sarullo S, Formisano C, Di Costanzo A, Delnevo F, Varbella F, Cesaro A, Franzese M, Mancusi C, Fontanarosa S, Di Santo M, Cotticelli C, Perrone Filardi F, Paolillo S, Esposito G, Corsini A, Perrone Filardi P; CHOLINET Investigators. Real-World Efficacy and Safety of Inclisiran: A Single-Country, Multicenter, Observational Study (CHOLINET Registry). J Am Coll Cardiol. 2025 Feb 11;85(5):536-540. doi: 10.1016/j.jacc.2024.10.106. Epub 2024 Dec 11. PMID: 39665700.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Rajtar-Salwa 2024	Rajtar-Salwa R, Bobrowska B, Socha S, Dziewierz A, Siudak Z, Batko J, Bartuś S, Krawczyk-Ożóg A. Efficacy of Alirocumab, Evolocumab, and Inclisiran in Patients with Hypercholesterolemia at Increased Cardiovascular Risk. Medicina (Kaunas). 2024 Jul 12;60(7):1124. doi: 10.3390/medicina60071124. PMID: 39064553; PMCID: PMC11278919.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Alieva 2025	Katsiki N, Vrablik M, Banach M, Gouni-Berthold I. Inclisiran, Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein (a). Pharmaceuticals (Basel). 2023 Apr 12;16(4):577. doi: 10.3390/ph16040577. PMID: 37111334; PMCID: PMC10143414.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Ena 2025	Javier Ena, Maria Fernandez-Riesgo, Roberto Abellan, Victoria Valls. REAL WORLD INCLISIRAN EFFICACY AND SAFETY: A META-ANALYSIS. Dept of Internal Medicine. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante. Spain.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Polyakova 2025	Ekaterina Polyakova, Yuri Khalimov Pavlov. Additional clinical potential of inclisiran for patients with chronic kidney disease First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji

Opracowania wtórne

Tab. 63. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Almaadawy 2024	Omar Almaadawy, Mohamed Hesn, Yomna Aymen, Omar Ayman, Abdelrahman Elshimy, Ahmed Yasser Abdelaziz Shaban, Khaled Abualkhair, Mahmoud Negm, yakubu bene-alhasan, and Basel Abdelazeem, SMALL INTERFERING RNA (SIRNA) IMPACT ON LIPOPROTEIN(A) LEVELS: A SYSTEMATIC REVIEW. JACC. 2024 Apr, 83 (13_Supplement) 1986.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Ardiana 2023	Ardiana M, Fadila AN, Zuhra Z, Kusuma NM, Surya Erlangga Rurus ME, Oceandy D. Non-coding RNA therapeutics in cardiovascular diseases and risk factors: Systematic review. Noncoding RNA Res. 2023 Jul 1;8(4):487-506.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Asbeutah 2020	Asbeutah AAA, Asbeutah SA, Abu-Assi MA. A Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia Treated With Inclisiran. Am J Cardiol. 2020 Aug 1;128:218-219.	Abstrakt konferencyjny
Brands 2021	Brandts J, Dharmayat KI, Vallejo-Vaz AJ, Azar Sharabiani MT, Jones R, Kastelein JJP, Raal FJ, Ray KK. A meta-analysis of medications directed against PCSK9 in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2021 May;325:46-56.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Burnett 2022	Burnett H, Fahrbach K, Cichewicz A, Jindal R, Tarpey J, Durand A, Di Domenico M, Reichelt A, Viljoen A. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2022 May;38(5):777-784.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Burnett 2023	Burnett H, Neupane B, Pierre V, Fahrbach K Cichewicz A, Natani H, Bhowmik D, Reichelt A, Buesch K, Jindal R. COMPARATIVE EFFICACY OF NON-STATIN LIPID-LOWERING THERAPIES IN PATIENTS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA AT INCREASED CARDIOVASCULAR RISK: AN UPDATED NETWORK META-ANALYSIS. VALUE IN HEALTH - DECEMBER 2023	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Burnett 2025	Comparative Efficacy of Non-Statin Lipid-Lowering Therapies in Patients With Hypercholesterolemia at Increased Cardiovascular Risk: An Updated Network Meta-Analysis.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Cicero 2021	Arrigo F.G. Cicero, Federica Fogacci, Alberto Zambon, Peter P. Toth, Claudio Borghi. EFFICACY AND SAFETY OF INCLISIRAN: A SYSTEMATIC REVIEW AND POOLED ANALYSIS OF AVAILABLE CLINICAL STUDIES. Atherosclerosis 331 (2021) e56ee293	Abstrakt konferencyjny
Cicero 2022	Arrigo F.G. Cicero, Federica Fogacci, Alberto Zambon, Peter P. Toth, Claudio Borghi, Efficacy and safety of inclisiran a newly approved FDA drug: a systematic review and pooled analysis of available clinical studies, American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice, Volume 13, 2022, 100127, ISSN 2666-6022.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Imran 2023	Imran TF, Khan AA, Has P, Jacobson A, Bogin S, Khalid M, Khan A, Kim S, Erqou S, Choudhary G, Aspry K, Wu WC. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and small interfering RNA therapy for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2023 Dec 6;18(12):e0295359.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Jawwad 2024	Jawwad M, Riaz M, Mehtab M, Naveed Chaudhary MY, Kumari J, Ahmad W, Aslam H, Masood F, Rehman WU, Rahman I, Lara-Vega I, Ratani S, Muhammad A, Affa Baig A, Rauf A. Serious Adverse Events of Inclisiran in Patients With Hypercholesterolemia, a Meta-Analysis of ORION Trials. Crit Pathw Cardiol. 2024 Mar 1;23(1):1-11.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Khan 2020	Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2020 Nov 1;134:69-73.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Luo 2023	Luo M, Liu Y, Xu X, Liu K, Shen C, Hu H, He Z, Wu F. Efficacy and safety of inclisiran in stroke or cerebrovascular disease prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Pharmacol. 2023 Jun 13;14:1158274.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji
Chen 2024	Chen YF, Li S, Wang MJ, Wu MY, du ZC, Wei LP. Inclisiran Treatment for Cardiovascular Disease Risk Reduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Coll Physicians Surg Pak. 2024 Sep;34(9):1090-1095. doi: 10.29271/jcpsp.2024.09.1090. PMID: 39262011.	Brak wyników dla wnioskowanych subpopulacji

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 64. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT04873934	V-INCEPTION	Inklisiran	Standardowe postępowanie	Brak	Brak	Zakończone
NCT03397121	ORION-9	Inklisiran	Placebo	Tak	Raal 2020	Zakończone
NCT06338293	EltoCVP	Inklisiran	Placebo	Brak	Brak	Jeszcze nie rekrutuje
NCT06372925	V-ACCELERATE	Inklisiran	Placebo	Brak	Brak	Rekrutuje
NCT05360446	V-PLAQUE	Inklisiran	Placebo	Brak	Brak	Rekrutuje

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 65. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
MDCO-PCS-17-03	ORION-9	Inklisiran	Placebo	Tak	Brak	Zakończone
CKJX839D123 03	V-PLAQUE	Inklisiran	Placebo	Brak	Brak	Wersja próbna została przeniesiona

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

Tab. 66. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Inklisiran vs standardowa terapia, pacjenci z HeFH		
ORION-9	- Wiek ≥ 18 lat. - Wywiad w kierunku HeFH z rozpoznaniem HeFH na podstawie testów genetycznych. i/lub udokumentowana historia nieleczonego poziomu LDL-C > 190 mg/dl i wywiad rodzinny w kierunku FH, podwyższony poziom cholesterolu lub wczesna choroba serca, która może wskazywać na FH. - Stosowanie diety niskotłuszczowej. - Poziom LDL-C ≥ 100 mg/dl (2,6 mmol/l). - Poziom triglicerydów na czczo ≤ 400 mg/dl (4,5 mmol/l). - Współczynnik filtracji kłębuszkowej > 30 ml/min/1,73 m² na podstawie oszacowania stopnia filtracji kłębuszkowej (eGFR) przy użyciu metodologii <i>Cockcroft Gault</i>. - Pacjenci otrzymujący statyny powinni otrzymywać maksymalną tolerowaną dawkę. - Pacjenci nieprzyjmujący statyn muszą mieć udokumentowaną nietolerancję na wszystkie dawki co najmniej dwóch różnych statyn. - Pacjenci otrzymujący terapię obniżającą stężenie lipidów (takie jak statyna i/lub ezetymib) powinni przyjmować stabilne dawki przez ≥ 30 dni przed badaniem przesiewowym.	- Każda niekontrolowana lub poważna choroba lub jakikolwiek stan medyczny lub chirurgiczny, który może przeszkadzać w uczestnictwie lub interpretacji wyników badania klinicznego i/lub narażać pacjenta na znaczne ryzyko (zgodnie z oceną badacza). - Niewydolność serca klasy III lub IV według <i>New York Heart Association</i> (NYHA) lub frakcja wyrzutowa lewej komory serca $< 25\%$. - Atrymia serca w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, która nie jest kontrolowana przez leki lub przez ablację. - Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją. - Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze: skurczowe ciśnienie krwi > 180 mmHg lub rozkurczowe > 110 mmHg przed randomizacją pomimo leczenia przeciw nadciśnieniowego. - Czynna choroba wątroby. - Ciężka współistniejąca choroba poza sercowo-naczyniową, która niesie ryzyko skrócenia oczekiwanej długości życia do okresu krótszego niż 2 lata.
Inklisiran vs standardowa terapia, pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej		
ORION-1	- Pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku ≥ 18 lat. - Wywiad w kierunku miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej lub ekwiwalentów ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (cukrzyca typu 2, rodzinna hipercholesterolemia, w tym osoby, u których 10-letnie ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego oceniono przez skalę <i>Framingham</i> lub odpowiednik). - Cholesterol LDL w surowicy ≥ 70 mg/dl u pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub ≥ 100 mg/dl u pacjentów z ekwiwalentem ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej podczas włączania do badania.	- Każda niekontrolowana lub poważna choroba lub jakikolwiek stan medyczny lub chirurgiczny, który może przeszkadzać w uczestnictwie w badaniu klinicznym i/lub narażać pacjenta na znaczne ryzyko, jeśli uczestniczyłby w badaniu klinicznym. - Rozpoznana choroba lub stan chirurgiczny, fizyczny lub medyczny, który w opinii badacza może przeszkadzać w interpretacji wyników badania klinicznego.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• Triglicerydy na czczo <400 mg/dl podczas badania przesiewowego. • Obliczony współczynnik przesączania kłębuszkowego >30 ml/min na podstawie oszacowanej filtracji kłębuszkowej ocenianej przy zastosowaniu standardowej lokalnej metodologii klinicznej. • Pacjenci otrzymujący statyny mieli otrzymywać maksymalnie tolerowaną dawkę. • Pacjenci otrzymujący terapię hipolipemizującą (takie jak statyna i/lub ezetymib) mieli przyjmować stabilną dawkę przez ≥30 dni przed badaniem przesiewowym bez planowanej zmiany leczenia lub dawki podczas udziału w badaniu. • Chętni i zdolni do wyrażenia świadomej zgody przed rozpoczęciem procedur i chęć przestrzegania wszystkich wymaganych procedur badawczych.	• Nowydowność serca klasy II, III lub IV według New York Heart Association (NYHA) lub ostatnia znana frakcja wyrzutowa lewej komory <30%. • Arytmia serca w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, której nie udało się opanować lekami lub ablacją. • Wywiad w kierunku udaru krwotocznego. • Poważne niepożądane zdarzenie sercowe w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją. • Niekontrolowane ciężkie nadciśnienie tętnicze: skurczowe ciśnienie tętnicze >180 mmHg lub rozkurczowe >110 mmHg przed randomizacją, pomimo leczenia hipotensyjnego. • Słabo kontrolowana cukrzyca typu 2, tj. hemoglobina glikowana A1c (HbA1c) >10,0% przed randomizacją. • Czynna choroba wątroby definiowana jako jakiegokolwiek rozpoznana obecnie zakaźna, nowotworowa lub metaboliczna patologia wątroby lub niewyjaśnione podwyższenie poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) >2x górna granica normy (GGN) lub podwyższenie stężenia bilirubiny całkowitej >1,5 x GGN w badaniu przesiewowym potwierdzone powtórzoną pomiarem w odstępie co najmniej 1 tygodnia. • Poważna choroba współistniejąca, w której oczekiwana długość życia pacjenta była krótsza niż czas trwania badania (np. ostra infekcja ogólnoustrojowa, rak lub inne poważne choroby). Dotyczy to wszystkich nowotworów z wyjątkiem leczonego raka podstawonokomórkowego, który wystąpił >5 lat przed badaniem przesiewowym. • Kobiety, które są w ciąży lub karmią piersią, lub które są w wieku rozrodczym i nie chcą stosować co najmniej dwóch metod antykoncepcji w czasie trwania badania). Kobiety, które były >2 lata po menopauzie zdefiniowane jako ≥1 rok od ostatniej miesiączki lub w wieku <55 lat z ujemnym wynikiem testu ciążowego w ciągu 24 godzin od randomizacji lub chirurgicznie wysterylizowane były wyłączone z tego kryterium. • Mężczyźni, którzy nie chcieli stosować akceptowalnej metody antykoncepcji przez cały okres badania (tj. prezerwatywy ze środkiem przeciwdrobnoustrojowym). • Wywiad w kierunku nadużywania alkoholu i/lub narkotyków w ciągu ostatnich 5 lat. • Leczenie innymi badanymi produktami lub wyrobami leczniczymi w ciągu 30 dni lub pięciu okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ORION-10, ORION-11	- Wiek ≥ 18 lat. - Pacjenci z historią ASCVD (CHD, CVD lub PAD) lub w badaniu ORION-11 z odpowiednikami ryzyka ASCVD (cukrzyca typu 2, rodzinna hipercholesterolemia (FH), w tym pacjenci, u których 10-letnie ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego oszacowane przez <i>Framingham Risk Score for Cardiovascular Disease</i> lub jego odpowiednik ma docelowy poziom LDL-C < 100 mg/dl). - Poziom LDL-C w surowicy $\geq 1,8$ mmol/l (≥ 70 mg/dl) u pacjentów z ASCVD lub $\geq 2,6$ mmol/l (≥ 100 mg/dl) dla osób z równoważnym ryzykiem ASCVD w badaniach przesiewowych. - Poziom triglicerydów na czczo $< 4,52$ mmol/l (< 400 mg/dl) podczas badania przesiewowego. - Współczynnik filtracji kłębuszkowej > 30 ml/min/1,73 m² oszacowany na podstawie szacunkowej wielkości filtracji kłębuszkowej (eGFR) przy użyciu metodologii Cockcroft Gault. - Pacjenci otrzymujący statyny powinni otrzymywać maksymalną tolerowaną dawkę. maksymalna tolerowana dawka jest definiowana jako maksymalna dawka statyny, którą można przyjmować nie doświadczając działań niepożądanych. - Pacjenci nieotrzymujący statyny muszą mieć udokumentowaną nietolerancję wszystkich dawek co najmniej dwóch różnych statyn. - Pacjenci stosujący terapie obniżające stężenie lipidów (takie jak statyna i/lub ezetymib) powinni stosować stabilną dawkę przez ≥ 30 dni przed badaniem przesiewowym bez planowanej zmiany leczenia lub zmiany dawki w czasie udziału w badaniu.	- Stosowanie innych badanych produktów leczniczych lub wyrobów w trakcie badania. - Wszelkie warunki, które według badacza mogą wpływać na przebieg badania. - Wcześniejsze lub obecne leczenie (w ciągu 90 dni od badania przesiewowego) przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko PCSK9. - Każda niekontrolowana lub poważna choroba lub jakikolwiek stan medyczny lub chirurgiczny, który może przeszkadzać w uczestnictwie w badaniu klinicznym i/lub narażać pacjenta na znaczne ryzyko (zgodnie z oceną badacza). - Inna choroba lub stan chirurgiczny, fizyczny lub medyczny, które w opinii badacza mogą przeszkadzać w interpretacji wyników badania klinicznego. - Niewydolność serca klasy IV według <i>New York Heart Association</i> (NYHA) lub frakcja wyrzutowa lewej komory serca $< 25\%$. - Arytmia serca stwierdzona w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, która nie jest kontrolowana przez leki lub przez ablację. - Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją. - Niekontrolowane ciężkie nadciśnienie tętnicze: skurczowe ciśnienie krwi > 180 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi > 110 mmHg przed randomizacją pomimo leczenia przeciwnadciśnieniowego. - Czynna choroba wątroby definiowana jako jakakolwiek aktywna choroba zakaźna, nowotworowa lub metaboliczna patologia wątroby lub niewyjaśnione zwiększenie aktywności ALAT, AsPAT $> 3 \times$ GGN lub bilirubina całkowita $> 2 \times$ GGN w badaniu przesiewowym. - nieprawidłowy pomiar potwierdzony powtórnie w odstępie co najmniej 1 tygodnia. - Ciężka współistniejąca choroba inna niż sercowo-naczyniowa, która niesie ryzyko skrócenia oczekiwanej długości życia do okresu krótszego niż 2 lata. - Historia nowotworu wymagającego operacji, radioterapii i/lub terapii systemowej w okresie trzech lat poprzedzających randomizację. - Kobiety w ciąży lub karmiące, lub które mogą zajść w ciążę i nie chcą stosować co najmniej dwóch metod wysoce skutecznej antykoncepcji. - Mężczyźni, którzy nie chcą stosować akceptowalnej metody antykoncepcji podczas całego okresu badania.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		- Wywiad w kierunku nadużywania alkoholu i/lub narkotyków w ciągu ostatnich 5 lat. - Leczenie lub planowanie leczenia innymi badanymi produktami lub urzędzeniami w ciągu 30 dni przed wizytą przesiewową. - Leczenie (w ciągu 90 dni przed wizytą przesiewową) przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko PCSK9.

HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; HoFH – homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular events*); MI – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*); CVD – choroba sercowo-naczyniowa (ang. *cardiovascular disease*); SCORE – skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. *Systematic Coronary Risk Evaluation*); USG – badanie ultrasonograficzne (ang. *ultrasound sonography*); TG – trójglicerydy (ang. *triglyceride*); eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); HbA1C – hemoglobina glikowana; GGN – górna granica normy; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; RNA – kwas rybonukleinowy (ang. *ribonucleic acid*); IMP – badany produkt leczniczy (ang. *investigational medicinal product*); LDL-C – cholesterol lipoproteinowy o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein-cholesterol*); PCI – przeszkońska interwencja wieńcowa (ang. *percutaneous coronary intervention*); CABG – operacja pomostowania tętnic wieńcowych (ang. *coronary artery bypass graft surgery*); LMT – terapia modyfikująca stężenie lipidów (ang. *lipid-modifying therapy*).

Tab. 67. Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy post-hoc.

Populacja	Nazwa badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ACS	ORION 10/11 MI	- Dorośli pacjenci z ASCVD z badań ORION-10 i ORION-11, u których poziom LDL-C wynosił $\geq 1,8$ mmol/l (≥ 70 mg/dl) podczas badań przesiewowych pomimo maksymalnie tolerowanych statyn, z lub bez dodatkowego doustnego LLT. - Pacjenci z ASCVD, którzy przebyli wcześniej zawał serca, stratyfikowanych według czasu od ostatniego zawału serca przed randomizacją oraz pacjentów z ASCVD, ale bez wcześniejszego zawału. Informacje zarejestrowane w formularzach opisu przypadku dotyczące historii MI były ograniczone do tego, czy zdarzenie miało miejsce <1 rok lub ≥ 1 rok przed badaniem przesiewowym. Zawał serca, który wystąpił >3 miesięcy do <1 roku przed randomizacją, został sklasyfikowany jako niedawny, a zawał serca, który wystąpił ≥ 1 roku przed randomizacją, został uznany za odległy.	- Pacjenci z badań ORION-10 i ORION-11 z nieznaną datą wcześniejszego MI lub brakującymi danymi. - Zawał serca w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją.
ASCVD + CKD	ORION 1/7 CKD	Uczestnicy umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek z badania fazy 1 ORION-7 i badania fazy 2 ORION-1, którzy otrzymywali 300 mg inkisiranu sodu lub placebo.	- Osoby z ostrą chorobą nerek i/lub przeszczepem nerki w wywiadzie, z nietrzymaniem moczu bez cewnikowania, wymagające hemodializy, z amyloidem nerkowym lub z poziomem LDL-C poniżej 60 mg/dl. - Osoby z klinicznym zapaleniem nerek.
	ORION 9/10/11 CKD	Uczestnicy z ciężką postacią przewlekłej choroby nerek (CKD).	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu wymienionego w kryteriach włączenia.
ASCVD + DM	ORION 10/11 DM	Pacjenci z ASCVD / równoważnym ryzykiem ASCVD (w tym z cukrzycą).	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu wymienionego w kryteriach włączenia.
	ORION 9/10/11 DM	- Uczestnicy badań ORION-9, ORION-10 i ORION-11 odpowiednio z HeFH, ASCVD i ASCVD lub równoważnym ryzykiem ASCVD. - Osoby z podwyższonym poziomem cholesterolu LDL pomimo przyjmowania maksymalnie tolerowanych statyn. - Osoby z poziomem hemoglobiny glikowanej [HbA1c] $<5,7\%$ [<39 mmol/mol] i stężeniem glukozy na czczo <100 mg/dl [$<5,6$ mmol/l] na początku badania. Brak historii medycznej w kierunku cukrzycy oraz brak stosowania leków przeciwhiperlipidemicznych na początku badania.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu wymienionego w kryteriach włączenia.

Populacja	Nazwa badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		- Osoby z HbA1c $\geq 5,7\%$ [≥ 39 mmol/mol] lub stężeniem glukozy na czczo ≥ 100 mg/dl [$\geq 5,6$ mmol/l] na początku badania i albo HbA1c $< 6,5\%$ [< 48 mmol/mol] lub stężeniem glukozy na czczo < 126 mg/dl [$< 7,0$ mmol/l] na początku badania. brak historii medycznej DM i brak stosowania leków przeciwhiperglikemicznych na początku badania). - Osoby z cukrzycą w wywiadzie lub HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol) i glukozą na czczo ≥ 126 mg/dl ($< 7,0$ mmol/l) na początku badania. - Osoby z BMI < 25 kg/m², ≥ 25 do < 30 kg/m², ≥ 30 do < 35 kg/m², ≥ 35 kg/m².	
	ORION 1 DM	- Uczestnicy badania ORION-1. - Osoby z cukrzycą.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu wymienionego w kryteriach włączenia
CeVD	ORION 9/10/11 CeVD	Pacjenci z ustaloną CeVD w wywiadzie (zdefiniowaną jako udar niedokrwienny, zwężenie tętnicy szyjnej w angiografii lub USG $> 70\%$ lub wcześniejsza przeszłona lub chirurgiczna rewaskularyzacja tętnicy szyjnej) z badań ORION-9, ORION-10 i ORION-11.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu wymienionego w kryteriach włączenia
Nietolerancja statyn	ORION 10/11 INTOLERANCE	Osoby, które na początku badania nie przyjmowały statyn.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu wymienionego w kryteriach włączenia

CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); ACS - ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); DM - cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*); ASCVD - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); LDL-C - cholesterol lipoproteinowy o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein-cholesterol*); MI - zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*); CeVD - choroba naczyniowo-mózgowa (ang. *cerebrovascular disease*); USG - badanie ultrasonograficzne (ang. *ultrasound sonography*).

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 68. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [mediana (SD/zakres)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Biała rasa [n (%)]	Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [n (%)]					
					ASCVD	Ekwiwalent ryzyka ASCVD	Aktualny palacz	Nadciśnienie	Cukrzyca	HeFH
HeFH										
ORION-9	Inklisiran 300 mg w 90, 270 i 450 dniu terapii (242)	56 (47-63)	112 (46)	226 (93)	59 (24) ^a	b.d.	28 (11)	102 (42)	20 (8)	b.d.
	Placebo w 90, 270 i 450 dniu terapii (240)	56 (46-64)	115 (48)	227 (95)	73 (30) ^a	b.d.	28 (11)	101 (42)	28 (12)	b.d.
ACS										
ORION-10/11 MI Niedawny zawal	Inklisiran 300 mg w 1, 90 dniu oraz co 6 miesięcy przez 18 miesięcy terapii (52)	63,4 (9,1)	37 (71,2)	48 (92,3)	b.d.	b.d.	b.d.	45 (86,5)	b.d.	3 (5,8)
	Placebo w 1, 90 dniu oraz co 6 miesięcy przez 18 miesięcy terapii (70)	62,9 (10,3)	50 (71,4)	67 (95,7)	b.d.	b.d.	b.d.	59 (84,3)	b.d.	4 (5,7)

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [mediana (SD/zakres)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Biała rasa [n (%)]	Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [n (%)]					
					ASCVD	Ekwiwalent ryzyka ASCVD	Aktualny palacz	Nadciśnienie	Cukrzyca	HeFH
ORION-10/11 MI Dawny zawal	Inklisiran 300 mg w 1, 90 dniu oraz co 6 miesięcy przez 18 miesięcy terapii (757)	64,7 (8,5)	563 (74,4)	698 (92,2)	b.d.	b.d.	b.d.	651 (86,0)	b.d.	52 (6,9)
	Placebo w 1, 90 dniu oraz co 6 miesięcy przez 18 miesięcy terapii (764)	64,8 (8,8)	584 (76,4)	719 (94,1)	b.d.	b.d.	b.d.	662 (86,6)	b.d.	43 (5,6)
CeVD										
ORION-9/10/11 CeVD	Inklisiran 300 mg w 1, 90 dniu oraz co 6 miesięcy do 540. dnia terapii (110)	65,1 (8,5)	57 (51,8)	94 (85,5)	110 (100,0)	b.d.	21 (19,1)	92 (83,6)	39 (35,5)	9 (8,2)
	Placebo w 1, 90 dniu oraz co 6 miesięcy do 540. dnia terapii (92)	64,2 (8,6)	50 (54,3)	81 (88,0)	92 (100,0)	b.d.	14 (15,2)	83 (90,2)	30 (32,6)	7 (7,6)
ASCVD + DM										
ORION-1 DM	Inklisiran 300 mg w 1. i 90. dniu (7)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo w 1. i 90. dniu (9)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
ORION-10/11 DM	Inklisiran 300 mg w 1, 90 dniu oraz co 6 miesięcy do 540. dnia terapii (643)	65,8 (8,2)	419 (65,2)	548 (85,2)	580 (90,2)	63 (9,8)	b.d.	586 (91,1)	n.d.	31 (4,8)

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [mediana (SD/zakres)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Biała rasa [n (%)]	Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [n (%)]					
					ASCVD	Ekwiwalent ryzyka ASCVD	Aktualny palacz	Nadciśnienie	Cukrzyca	HeFH
ORION-9/10/11 DM	Placebo w 1. 90 dniu oraz co 6 miesięcy do 540. dnia terapii (604)	65,1 (8,1)	414 (66,9)	551 (91,2)	540 (89,4)	64 (10,6)	b.d.	557 (92,2)	n.d.	40 (6,6)
	Inklisiran 300 mg w 1., 90., 270. i 450. dniu (711)	65,7 (8,4)	473 (66,5)	610 (85,8)*	633 (89,0)	84 (12,7)	b.d.	b.d.	n.d.	79 (29,4)
	Placebo w 1., 90., 270. i 450. dniu (660)	64,8 (8,3)*	437 (66,2)	598 (90,6)*	576 (87,3)	60 (22,3)	b.d.	b.d.	n.d.	66 (27,7)
ASCVD + CKD										
ORION-9/10/11 CKD	Inklisiran 300 mg (podawany dwa razy w roku) (200)	73,0 (6,5)	b.d.	b.d.	187 (93,5)	b.d.	b.d.	176 (88,0)	91 (45,5)	b.d.
	Placebo (podawane dwa razy w roku) (205)	73,1 (7,0)	b.d.	b.d.	188 (91,7)	b.d.	b.d.	186 (90,7)	72 (35,1)	b.d.
ORION-1 CKD	Inklisiran 300 mg (149) ^b 2 dawki w dniach w 1. i 90. Dniu (33)	63,8 (9,01)	98 (65,8)	141 (95,3)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Nietolerancja statyn										
ORION-10/11 INTOLERANCE	Inklisiran 300 mg, na początku badania, 3 miesiące później, a następnie co 6 miesięcy. (124)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo na początku badania, 3 miesiące	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [mediana (SD/zakres)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Biała rasa [n (%)]	Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [n (%)]					HeFH
					ASCVD	Ekwiwalent ryzyka ASCVD	Aktualny palacz	Nadciśnienie	Cukrzyca	
	później, a następnie co 6 miesięcy (128)									

HeFH — heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; ASCVD - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. atherosclerotic cardiovascular disease); b.d. - brak danych; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MI - zawał mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction); CeVD - choroba naczyniowo-mózgowa (ang. cerebrovascular disease); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease); DM - cukrzyca (ang. diabetes mellitus).

^a choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym;

^b Nie przedstawiono wyjściowej charakterystyki demograficznej placebo. Pojedyncze i podwójne dawki inkisiranu lub placebo są łączone; nie było różnic między tymi 2 grupami lub między grupami inkisiranu i placebo.

* p < 0,05

Tab. 69. Wyjściowe dane demograficzne c.d.

Badanie	Grupa badana (n)	Jednoczesna terapia modyfikująca stężenie lipidów [n (%)]			Profil lipidowy [średnia (SD)] [mg/dl]	
		Statyna	Statyna o wysokiej intensywności	Ezetymib	Cholesterol LDL-C	Apolipoproteina B
HeFH						
ORION-9	Inklisiran 284 mg w 90, 270 i 450 dniu terapii	219 (90,5)	185 (77)	135 (56)	151,4 (50)	123,8 (33)
	Placebo w 90, 270 i 450 dniu terapii	217 (90,4)	171 (71)	120 (50)	154,7 (58)	124,5 (35)
ACS						
ORION 10/11 MI Niedawny zawal	Inklisiran 300 mg w 1, 90 dniu oraz co 6 miesięcy przez 18 miesięcy terapii (52)	48 (92,3)	41 (78,8)	7 (13,5)	2,9 (1,6)	98,6 (36,5)
	Placebo w 1, 90 dniu oraz co 6 miesięcy przez 18 miesięcy terapii (70)	68 (97,1)	55 (78,6)	9 (12,9)	2,6 (0,8)	91,9 (19,4)
ORION 10/11 MI Dawny zawal	Inklisiran 300 mg w 1, 90 dniu oraz co 6 miesięcy przez 18 miesięcy terapii (757)	722 (95,4)	593 (78,3)	56 (7,4)	2,7 (0,9)	93,9 (24,3)
	Placebo w 1, 90 dniu oraz co 6 miesięcy przez 18 miesięcy terapii (764)	717 (93,8)	591 (77,4)	49 (6,4)	2,6 (0,8)	92,3 (23,2)
CeVD						
ORION 9/10/11 CeVD	Inklisiran 300 mg w 1, 90 dniu oraz co 6 miesięcy do 540. dnia terapii (110)	100 (90,9)	76 (69,1)	6 (5,5)	108,4 (34,3)	97,0 (23,6)
	Placebo w 1, 90 dniu oraz co 6 miesięcy do 540. dnia terapii (92)	81 (88,0)	64 (69,6)	5 (5,4)	110,5 (35,3)	96,5 (21,8)
ASCVD + DM						
ORION 1 DM	Inklisiran 300 mg w 1. i 90. dniu (7)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo w 1. i 90. dniu (9)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
ORION 10/11 DM	Inklisiran 300 mg w 1, 90 dniu oraz co 6 miesięcy do 540. dnia terapii (643)	663 (93,2)	527 (74,1)	51 (7,2)	2,7 (0,9)	1764,1 (468,0) ¹
	Placebo w 1, 90 dniu oraz co 6 miesięcy do 540. dnia terapii (604)	603 (91,4)	483 (73,2)	65 (9,8)	2,8 (1,0)	1813,0 (465,8) ²
ASCVD + CKD						
ORION 9/10/11 CKD	Inklisiran 300 mg (podawany dwa razy w roku)	b.d.	b.d.	b.d.	110,1 (46,0)	b.d.
	Placebo (podawane dwa razy w roku)	b.d.	b.d.	b.d.	108,5 (42,0)	b.d.
ORION 1 CKD						

Badanie	Grupa badana (n)	Jednoczesna terapia modyfikująca stężenie lipidów [n (%)]			Profil lipidowy [średnia (SD)] [mg/dl]		
		Statyna	Statyna o wysokiej intensywności	Ezetymib	Cholesterol LDL-C	Apolipoproteina B	
	Inklisiran 300 mg (149) ^b 2 dawki w dniach w 1. i 90. dniu	27 (81,8)	b.d.	b.d.	111,1 (34,7)	b.d.	b.d.
Nietolerancja statyn							
ORION 10/11 INTOLERANCE	Inklisiran 300 mg, na początku badania, 3 miesiące później, a następnie co 6 miesięcy. (124)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo na początku badania, 3 miesiące później, a następnie co 6 miesięcy (128)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

HeFH — heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; LDL-C - cholesterol lipoproteinowy o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein-cholesterol*); ASCVD - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); b.d. - brak danych; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MI - zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*); CeVD - choroba naczyniowo-mózgowa (ang. *cerebrovascular disease*); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); DM - cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*).

¹ n = 658.

² n = 268.

^b Nie przedstawiono wyjściowej charakterystyki demograficznej placebo. Pojedyncze i podwójne dawki inklisiranu lub placebo są łączone; nie było różnic między tymi 2 grupami lub między grupami inklisiranu i placebo.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 70. Przyczyny nieukończenia badania.

Populacja	Akronim badania	Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]				
								Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji
HeFH	Inklisiran vs standardowa terapia											
	ORION-9	Inklisiran 300 mg w 90, 270 i 450 dniu terapii	242	241	242	241	6	-	-	1 (17)	-	5 (83)
		Placebo w 90, 270 i 450 dniu terapii	240	240	240	240	10	-	-	1 (10)	4 (40)	5 (50)
Bardzo duże ryzyko ASCVD	Inklisiran vs standardowa terapia											
ACS	ORION 10/11 MI	B.d.										
CeVD	ORION 9/10/11 CeVD	B.d.										
ASCVD + DM	ORION 1 DM	B.d.										
	ORION 10/11 DM	B.d.										
	ORION 9/10/11 DM	B.d.										
ASCVD + CKD	ORION 9/10/11 CKD	B.d.										

Populacja	Akronim badania	Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]					Inne
								Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	
	ORION 1/7 CKD	Inklisiran (dwie dawki)	61	61	61	61	4	-	1 (25)	-	3 (75)	-	-
		Placebo (dwie dawki)	62	62	59	59		-		-		-	-
Nietoleracja statyn	Inklisiran vs standardowa terapia												B.d.
	ORION 10/11 INTOLERANCE												

B.d. - brak danych; HeFH — heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; ASCVD - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. atherosclerotic cardiovascular disease); MI - zawał mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction); CeVD - choroba naczyniowo-mózgowa (ang. cerebrovascular disease); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease); DM - cukrzyca (ang. diabetes mellitus); ACS - Ostry zespół wieńcowy (ang. acute coronary syndrome).

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 71. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej – HeFH.

Populacja	Punkt końcowy	Komentarz
HeFH	Skuteczność	
	Odsetki pacjentów osiągających określone docelowe poziomy LDL-C	W zakresie odsetka pacjentów osiągających docelowe poziomy LDL-C uwzględniono dane dotyczące: - redukcji LDL-C $\geq 50\%$ – jednym z parametrów ocenianych w ramach wnioskowanego programu lekowego jest redukcja stężenia LDL-C $< 30\%$. Nie dysponowano tak zdefiniowanym punktem końcowym, uwzględniono wyniki z najbardziej zbliżonego punktu końcowego; - poziom LDL < 70 mg/dl oraz poziom LDL < 50 mg/dl – cele terapeutyczne zdefiniowane dla ocenianej populacji zgodnie z danymi z polskich wytycznych [PTL 2021].
	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Stężenie LDL-C jest podstawowym badaniem służącym do wykrywania/rozpoznawania tej hipercholesterolemii oraz monitorowania leczenia hipolipemizującego [PTL 2021].
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL]	
	Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Stężenia nie-HDL-C i apolipoproteiny B (apoB) mają podobne znaczenie diagnostyczne co LDL-C. W pewnych sytuacjach, najczęściej związanych z zaburzeniami metabolicznymi, zaleca się wyliczanie stężenia nie-HDL-C lub oznaczanie apoB jako alternatywę lub uzupełnienie dla LDL-C [PTL 2021].
	Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenia niepożądane	Wszystkie punkty końcowe raportowane z zakresu analizy bezpieczeństwa.
	Nieuwzględnione punkty końcowe	
	Odsetki pacjentów osiągających określone docelowe poziomy LDL-C	Zakresy nie stanowiące celów terapeutycznych dla ocenianej populacji: - poziom LDL < 100 mg/dl - poziom LDL < 25 mg/dl - poziom LDL > 100 mg/dl
	Procentowa zmiana wartości HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Parametry, które nie zostały wymienione w wytycznych jako parametry służące do monitorowania leczenia ocenianej populacji.
	Procentowa zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej [%]	
	Bezwzględna zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej [%]	
	Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej [%]	

HeFH - heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); ApoB - Apolipoproteina B; TG - Trójglicerydy (ang. *Triglycerides*); Lp(a) - Lipoproteina(a); TC - całkowity cholesterol (ang. *total cholesterol*).

Tab. 72. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej – pacjenci z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy.

Populacja	Punkt końcowy	Komentarz
ACS	Skuteczność	
	Odsetki pacjentów osiągających określone docelowe poziomy LDL-C	W zakresie odsetka pacjentów osiągających docelowe poziomy LDL-C uwzględniono dane dotyczące: • redukcji LDL-C $\geq 50\%$ – jednym z parametrów ocenianych w ramach wnioskowanego programu lekowego jest redukcja stężenia LDL-C $< 30\%$. Nie dysponowano tak zdefiniowanym punktem końcowym, uwzględniono wyniki z najbardziej zbliżonego punktu końcowego; • poziom LDL $< 1,4$ mmol/L (< 54 mg/dL) oraz poziom LDL $< 1,4$ mmol/L + $\geq 50\%$ redukcja od wartości wyjściowej – cele terapeutyczne zdefiniowane dla ocenianej populacji zgodnie z danymi z polskich wytycznych [PTL 2021].
	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Stężenie LDL-C jest podstawowym badaniem służącym do wykrywania/rozpoznawania tej hipercholesterolemii oraz monitorowania leczenia hipolipemizującego [PTL 2021].
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]	
	Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Stężenia nie-HDL-C i apolipoproteiny B (apoB) mają podobne znaczenie diagnostyczne co LDL-C. W pewnych sytuacjach, najczęściej związanych z zaburzeniami metabolicznymi, zaleca się wyliczanie stężenia nie-HDL-C lub oznaczanie apoB jako alternatywę lub uzupełnienie dla LDL-C [PTL 2021].
	Bezwzględna zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]	
	Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej [%]	
	Bezwzględna zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL]	
	Procentowa zmiana wartości trójglicerydów w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Stężenie trójglicerydów (TG) jest istotnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [PTL 2021].
	Bezwzględna zmiana wartości trójglicerydów w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]	
	Procentowa zmiana wartości Lp(a) w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Lipoproteina (a) jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, głównie CAD/zawału serca oraz zwężenia zastawki aortalnej [PTL 2021].
	Bezwzględna zmiana wartości Lp(a) w stosunku do wartości wyjściowej [nmol/L]	
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenia niepożądane	Wszystkie punkty końcowe raportowane z zakresu analizy bezpieczeństwa.
	Nieuwzględnione punkty końcowe	
	Odsetki pacjentów osiągających określone docelowe poziomy LDL-C	Zakresy nie stanowiące celów terapeutycznych dla ocenianej populacji: • poziom LDL $< 2,6$ mmol/L • poziom LDL $< 1,8$ mmol/L • poziom LDL $< 1,0$ mmol/L
	Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Parametry, które nie zostały wymienione w wytycznych jako parametry służące do monitorowania leczenia ocenianej populacji.
	Bezwzględna zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]	

Populacja	Punkt końcowy	Komentarz
CeVD	Skuteczność	
	Odsetki pacjentów osiągających określone docelowe poziomy LDL-C	W zakresie odsetka pacjentów osiągających docelowe poziomy LDL-C uwzględniono dane dotyczące: redukcji LDL-C $\geq 50\%$ – jednym z parametrów ocenianych w ramach wnioskowanego programu lekowego jest redukcja stężenia LDL-C $< 30\%$. Nie dysponowano tak zdefiniowanym punktem końcowym, uwzględniono wyniki z najbardziej zbliżonego punktu końcowego.
	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Stężenie LDL-C jest podstawowym badaniem służącym do wykrywania/rozpoznawania tej hipercholesterolemii oraz monitorowania leczenia hipolipemizującego [PTL 2021].
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL]	
	Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Stężenia nie-HDL-C i apolipoproteiny B (apoB) mają podobne znaczenie diagnostyczne co LDL-C. W pewnych sytuacjach, najczęściej związanych z zaburzeniami metabolicznymi, zaleca się wyliczanie stężenia nie-HDL-C lub oznaczanie apoB jako alternatywę lub uzupełnienie dla LDL-C [PTL 2021].
	Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej [%]	
	Procentowa zmiana wartości trójglicerydów w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Stężenie trójglicerydów (TG) jest istotnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [PTL 2021].
	Procentowa zmiana wartości Lp(a) w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Lipoproteina (a) jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, głównie CAD/zawału serca oraz zwężenia zastawki aortalnej [PTL 2021].
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenia niepożądane	Wszystkie punkty końcowe raportowane z zakresu analizy bezpieczeństwa.
	Nieuwzględnione punkty końcowe	
	Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Parametry, które nie zostały wymienione w wytycznych jako parametry służące do monitorowania leczenia ocenianej populacji.
ASCVD + DM	Skuteczność	
	Odsetki pacjentów osiągających określone docelowe poziomy LDL-C	W zakresie odsetka pacjentów osiągających docelowe poziomy LDL-C uwzględniono dane dotyczące: - redukcji LDL-C $\geq 50\%$ – jednym z parametrów ocenianych w ramach wnioskowanego programu lekowego jest redukcja stężenia LDL-C $< 30\%$. Nie dysponowano tak zdefiniowanym punktem końcowym, uwzględniono wyniki z najbardziej zbliżonego punktu końcowego; - poziom LDL $< 1,4$ mmol/L (< 54 mg/dL) – cele terapeutyczne zdefiniowane dla ocenianej populacji zgodnie z danymi z polskich wytycznych [PTL 2021].
	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Stężenie LDL-C jest podstawowym badaniem służącym do wykrywania/rozpoznawania tej hipercholesterolemii oraz monitorowania leczenia hipolipemizującego [PTL 2021].
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mmol/L]	
	Procentowa zmiana wartości nie HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Stężenia nie-HDL-C i apolipoproteiny B (apoB) mają podobne znaczenie diagnostyczne co LDL-C. W pewnych sytuacjach, najczęściej związanych z zaburzeniami metabolicznymi, zaleca się wyliczanie stężenia nie-HDL-C lub oznaczanie apoB jako alternatywę lub uzupełnienie dla LDL-C [PTL 2021].
	Procentowa zmiana wartości ApoB w stosunku do wartości wyjściowej [%]	
	Procentowa zmiana wartości trójglicerydów w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Stężenie trójglicerydów (TG) jest istotnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [PTL 2021].
	Procentowa zmiana wartości Lp(a) w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Lipoproteina (a) jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, głównie CAD/zawału serca oraz zwężenia zastawki aortalnej [PTL 2021].

Populacja	Punkt końcowy	Komentarz
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenia niepożądane	Wszystkie punkty końcowe raportowane z zakresu analizy bezpieczeństwa.
	Nieuwzględnione punkty końcowe	
	Odsetki pacjentów osiągających określone docelowe poziomy LDL-C	Zakresy nie stanowiące celów terapeutycznych dla ocenianej populacji: • poziom LDL <2,6 mmol/L • poziom LDL <1,8 mmol/L
	Odsetki pacjentów osiągających określone docelowe poziomy ApoB oraz nie HDL-C	Parametry nie są wymieniane w zakresie celów terapeutycznych w wytycznych PTL 2021.
	Procentowa zmiana wartości TC w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Parametry, które nie zostały wymienione w wytycznych jako parametry służące do monitorowania leczenia ocenianej populacji.
	Procentowa zmiana wartości VLDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	
	Procentowa zmiana wartości ApoA1 w stosunku do wartości wyjściowej [%]	
	Procentowa zmiana wartości pozostałego cholesterolu w stosunku do wartości wyjściowej [%]	
	Procentowa zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej [%]	
	Bezwzględna zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej [%]	
ASCVD + CKD	Skuteczność	
	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Stężenie LDL-C jest podstawowym badaniem służącym do wykrywania/rozpoznawania tej hipercholesterolemii oraz monitorowania leczenia hipolipemizującego [PTL 2021].
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL]	
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenia niepożądane	Wszystkie punkty końcowe raportowane z zakresu analizy bezpieczeństwa.
	Nieuwzględnione punkty końcowe	
	Procentowa zmiana wartości PCSK-9 w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Parametry, które nie zostały wymienione w wytycznych jako parametry służące do monitorowania leczenia ocenianej populacji.

LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); ACS - ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); CAD - choroba wieńcowa (ang. *Coronary Artery Disease*); CeVD - choroba naczyń mózgowych (ang. *cerebrovascular disease*); DM - cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*); ASCVD - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); nie-HDL-C - Cholesterol nie-HDL (ang. *non-HDL Cholesterol*); ApoB - Apolipoproteina B; TG -Trójglicerydy (ang. *Triglycerides*), Lp(a) - Lipoproteina(a); RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne; VLDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o bardzo niskiej gęstości; ApoA1 - Apolipoproteina A 1.

Tab. 73. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej – pacjenci nietolerujący statyn.

Populacja	Punkt końcowy	Komentarz
Nietolerancja statyn	Skuteczność	
	Procentowa zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [%]	Stężenie LDL-C jest podstawowym badaniem służącym do wykrywania/rozpoznawania tej hipercholesterolemii oraz monitorowania leczenia hipolipemizującego [PTL 2021].
	Bezwzględna zmiana wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL]	
	Bezpieczeństwo	

Populacja	Punkt końcowy	Komentarz
	Zdarzenia niepożądane	Wszystkie punkty końcowe raportowane z zakresu analizy bezpieczeństwa.

LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 74. Metodyka badań.

Badanie	HeFH	ACS	CeVD	ACSVD+DM		ACSVD+CKD		Nietolerancja statyn
	ORION-9	ORION-10/11 MI	ORION-9/10/11 CeVD	ORION-1 DM	ORION- 10/11 DM	ORION-9/10/11 DM	ORION-1 CKD	ORION- 10/11 INTOLERANCE
Metoda badania	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepięone, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie 3 fazy	Analiza post-hoc badań ORION-10 i ORION-11.	Analiza post-hoc badań ORION-9, ORION-10, ORION-11.	Analiza post-hoc badania ORION-1.	Analiza post-hoc badań ORION-10 i ORION-11.	Analiza post-hoc badań ORION-9, ORION-10, ORION-11.	Analiza post-hoc badań ORION-9, ORION-10, ORION-11.	Zbiorcza analiza badań ORION-10 i ORION-11.
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	46 ośrodków w 8 krajach (USA, Kanada, Szwecja, Czechy, Hiszpania, Holandia, Dania, Afryce Południowej)	ORION-10 (145 ośrodków w USA) ORION-11 (70 ośrodków: Czechy, Niemcy, Węgry, Polska, Ukraina, Wielka Brytania, Południowa Afryka).	ORION-9 (46 ośrodków w 8 krajach: USA, Kanada, Szwecja, Czechy, Hiszpania, Holandia, Dania, Afryce Południowej). ORION- 10 (145 ośrodków w USA) ORION-11 (70 ośrodków: Czechy, Niemcy, Węgry, Polska, Ukraina, Wielka Brytania, Afryka Południowa).	54 ośrodki (USA, Kanada, Niemcy, Wielka Brytania).	ORION-10 (145 ośrodków w USA) ORION-11 (70 ośrodków: Czechy, Niemcy, Węgry, Polska, Ukraina, Wielka Brytania, Południowa Afryka).	ORION-9 (46 ośrodków w 8 krajach: USA, Kanada, Szwecja, Czechy, Hiszpania, Holandia, Dania, Afryce Południowej). ORION-10 (145 ośrodków w USA) ORION-11 (70 ośrodków: Czechy, Niemcy, Węgry, Polska, Ukraina, Wielka Brytania, Afryka Południowa).	ORION-9 (46 ośrodków w 8 krajach: USA, Kanada, Szwecja, Czechy, Hiszpania, Holandia, Dania, Afryce Południowej). ORION-10 (145 ośrodków w USA) ORION-11 (70 ośrodków: Czechy, Niemcy, Węgry, Polska, Ukraina, Wielka Brytania, Afryka Południowa).	ORION-10 (145 ośrodków w USA) ORION-11 (70 ośrodków: Czechy, Niemcy, Węgry, Polska, Ukraina, Wielka Brytania, Południowa Afryka).

Badanie	HeFH	ACS	CeVD	ACSVD+DM			ACSVD+CKD		Nietolerancja statyn
				ORION-1 DM	ORION- 10/11 DM	ORION-9/10/11 DM	ORION-1 CKD	ORION-9/10/11 CKD	
	ORION-9	ORION-10/11 MI	ORION-9/10/11 CeVD			Węgry, Polska, Ukraina, Wielka Brytania, Południowa Afryka).		Węgry, Polska, Ukraina, Wielka Brytania, Południowa Afryka).	ORION- 10/11 INTOLERANCE
Liczebność populacji (randomizowani/a naliza skut./analiza bezp.)	Inklisiran 300 mg w 1, 90, 270 i 450 dni terapii – 242/242/241 Placebo w 1, 90, 270 i 450 dni terapii – 240/240/240	Inklisiran 300 mg w 1, 90 dni i 6 oraz co 6 miesięcy przez 18 miesięcy terapii. 809/809/810 Placebo w 1, 90 dni i 6 oraz co 6 miesięcy przez 18 miesięcy terapii. 834/834/831	Inklisiran 300 mg w 1., 90. dniu oraz co 6 miesięcy do 540. dnia terapii. 110/110/110 Placebo w 1., 90. dniu oraz co 6 miesięcy do 540. dnia terapii. 92/92/92	Inklisiran 300 mg w 1. i 90. dniu 7/7/7 Placebo w 1. i 90. dniu. 9/9/9	Inklisiran 300 mg w 1., 90. dniu oraz co 6 miesięcy do 540. dnia terapii. 643/643/643 Placebo w 1., 90. dniu oraz co 6 miesięcy do 540. dnia terapii. 604/604/604	Inklisiran 300 mg w 1., 90., 270. i 450. dniu. 711/711/711* Placebo w 1., 90., 270. i 450. dniu. 660/660/660*	Inklisiran 300 mg 2 dawki w dniach w 1. i 90. dniu. b 33/33/33 Placebo (podawany dwa razy w roku) 200/200/200 Placebo (podawany dwa razy w roku) 205/205/205	Inklisiran 300 mg (podawany dwa razy w roku) 200/200/200 Placebo (podawany dwa razy w roku) 205/205/205	Inklisiran 300 mg, na początku badania, 3 miesiące później, a następnie co 6 miesięcy. 124/124/124 Inklisiran 300 mg, na początku badania, 3 miesiące później, a następnie co 6 miesięcy. 128/128/128
Czas obserwacji	540 dni	18 miesięcy	540 dni	210 dni	540 dni	540 dni	180 dni	510 dni	540 dni
Populacja	Pacjenci z hipercholesterol emią rodzinną, u których poziom stężenia cholesterolu LDL wynosił 100 mg/dl (2,6 mmol / l) lub więcej pomimo leczenia maksymalnymi akceptowanymi dawkami statyn z ezetymibem lub bez.	Pacjenci z ASCVD którzy mieli wcześniej zawał serca, stratyfikowani według czasu od ostatniego zawału serca przed randomizacją oraz pacjentów z ASCVD, ale bez wcześniejszego zawału serca.	Pacjenci, u których w wywiadzie stwierdzono CeVD (zdefiniowaną jako udar niedokrwienny, udar niedokrwienny, zwichnięcie tętnicy szyjnej w badaniu angiograficznym lub ultrasonograficznym >70% lub	Pacjenci z cukrzycą.	Pacjenci z ASCVD/równoważne ryzyko ASCVD (w tym z cukrzycą).	Pacjenci z cukrzycą w wywiadzie medycznym lub HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol) i glukozą na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l).	Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek o umiarkowanym stopniu.	Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (eGFR <60).	Pacjenci, którzy nie byli leczeni statynami na początku badania.

Badanie	HeFH	ACS	CeVD	ACSVD+DM			ACSVD+CKD			Nietolerancja statyn
				ORION-9/10/11 CeVD	ORION-1 DM	ORION- 10/11 DM	ORION-9/10/11 DM	ORION-1 CKD	ORION-9/10/11 CKD	
	ORION-9	ORION-10/11 MI	ORION-9/10/11 CeVD	wcześniejszą przeszłością lub chirurgiczną rewaskularyzację tętnic szyjnych).						
Porównywane interwencje	Inklisiran 300 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym w 1, 90, 270 i 450 dni terapii	Inklisiran 300 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym w 1, 90 dni oraz co 6 miesięcy przez 18 miesięcy terapii.	Inklisiran 300 mg lub placebo podawane we wstrzyknięciu podskórnym w 1, 90, 270 dni oraz co 6 miesięcy do 540. dnia terapii.	Inklisiran 300 mg lub placebo w 1. i 90. dniu.	Inklisiran 300 mg lub placebo w 1., 90. dniu oraz co 6 miesięcy do 540. dnia terapii.	Inklisiran 300 mg lub placebo w 1., 90., 270. i 450. dniu terapii.	Inklisiran 300 mg lub placebo w 2 dawkach w dniach w 1. i 90. dniu. ^b	Inklisiran 300 mg lub placebo (podawany dwa razy w roku)	Inklisiran 300 mg lub placebo, na początku badania, 3 miesiące później, a następnie co 6 miesięcy.	
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
Uzasadnienie liczności próby	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Medicines Company	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Novartis Healthcare Pvt. Ltd., Hyderabad, Indie; Novartis Ireland Ltd., Dublin, Irlandia; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Novartis Healthcare Pvt. Ltd., Hyderabad, Indie; Novartis Ireland Ltd., Dublin, Irlandia; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland.	Opisany. Badanie sponsorowane przez The Medicines Company	Nie	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland.	Badanie sponsorowane przez Oddział Kardiologii, Klinika Mayo	Nie	Opisany. Badanie sponsorowane przez The Medicines Company.

Badanie	HeFH	ACS	CeVD	ACSVD+DM			ACSVD+CKD		Nietolerancja statyn
	ORION-9	ORION-10/11 MI	ORION-9/10/11 CeVD	ORION-1 DM	ORION- 10/11 DM	ORION-9/10/11 DM	ORION-1 CKD	ORION-9/10/11 CKD	ORION- 10/11 INTOLERANCE
Analiza ITT	Tak	Nie (analiza post-hoc)	Nie (analiza post-hoc)	Nie (analiza post-hoc)	Nie (analiza post-hoc)	Nie (analiza post-hoc)	Nie (analiza post-hoc)	Nie (analiza post-hoc)	Nie (analiza post-hoc)
Hipoteza	Superiority	b.d	b.d	b.d	b.d	b.d	b.d	b.d	b.d

HeFH — heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; ASCVD - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. atherosclerotic cardiovascular disease); b.d. - brak danych; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MI - zawał mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction); CeVD - choroba naczyniowo-mózgowa (ang. cerebrovascular disease); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease); DM - cukrzyca (ang. diabetes mellitus).

* Bezpieczeństwo oceniano w populacji bezpieczeństwa obejmującej wszystkie osoby, które otrzymały ≥ 1 dawkę badanego leku.

^b Nie przedstawiono wyjściowej charakterystyki demograficznej placebo. Pojedyncze i podwójne dawki inkisiranu lub placebo są łączone; nie było różnic między tymi 2 grupami lub między grupami inkisiranu i placebo. Jeden pacjent w badaniu ORION-1 miał szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej mniejszy niż 30 ml/min na 1,73 m² i nie został uwzględniony w analizach dotyczących łagodnych zaburzeń czynności nerek, umiarkowanych zaburzeń czynności nerek lub prawidłowej czynności nerek. U tego pacjenta nie wystąpiły zdarzenia niepożądane.

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań przedstawiono w rozdziale 3.5. W tabeli poniżej podsumowano szczegółowe wyniki z zakresu przeprowadzonej oceny.

Tab. 75. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
ORION-9						
Zmiana poziomu LDL-C vs wartość wyjściowa	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie randomizowane z wykorzystaniem poprawnej metody randomizacji, tj. automatyczny system <i>Interactive Response Technology</i>. Charakterystyka wyjściowa pacjentów była porównywalna w obu analizowanych ramionach leczenia.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie podwójnie zaślepione, zarówno pacjenci jak i osoby dostarczające oceniane produkty byli zaślepieni. Pacjenci randomizowani do obu grup otrzymali prawidłowe interwencje. Wyniki oceniano w populacji ITT.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji ITT.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy były zaślepione na oceniane interwencje.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Do badania ORION 9 dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: W przypadku wszystkich domen uzyskano ocenę: niskie ryzyko.

LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); ITT - analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*).

Aneks 11. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 76. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 77. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa inklisiranu (Leqvio®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 09.12.2024 r.

EMA

Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-leqvio-inclisiran-284-mg-solution-injection-pre-filled-syringe-important-information-regarding-instructions-use-injection_en.pdf

Na stronie europejskiej Agencji ds. Leków zidentyfikowano ważne informacje dotyczące instrukcji używania przed wstrzyknięciem produktu. Nie należy zdejmować nasadki na igłę do chwili wykonania wstrzyknięcia, ponieważ w rzadkich przypadkach zbyt wczesne zdjęcie nasadki na igłę przed wykonaniem wstrzyknięcia może spowodować zaschnięcie produktu leczniczego wewnątrz igły, co może spowodować brak drożności. Jeśli po wkluciu igły nie będzie można opuścić tłoka, należy użyć nowej ampułko-strzykawki. Firma Novartis dokona reklamacji każdej zablokowanej strzykawki z produktem leczniczym Leqvio.

URPL

Dostęp: https://archiwum.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Leqvio%202021.12.2023_0.pdf

Na stronie polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych również zidentyfikowano komunikat dotyczący instrukcji używania przed wstrzyknięciem produktu.

FDA

Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2024-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa inklisiranu datowane na 21.06.2024. Dotyczą one głównie sekcji „Przeciwwskazania” i „Działania niepożądane” na etykiecie, które zostały zaktualizowane aby uwzględnić ryzyko nadwrażliwości.

LAREB

Dostęp: <https://www.lareb.nl/databank-zoeken?formGroup=&atc=C10AX16&lang=nl&drug=LEQVIO+%28INCLISIRAN%29>

Układ oddechowy i klatka piersiowa : 9

Naczynia krwionośne : 2

Serce : 8

Skóra i tkanka podskórna : 9

Infekcje i choroby pasożytnicze : 3

Zatrucia i zmiany chorobowe : 1

Układ pokarmowy : 7

Nerki i układ moczowy : 3

Oko : 1

Kwestie związane z produktem: 1

Psychologiczne : 10

Mięśnie, stawy i tkanka łączna : 47

Wyniki testów i badań : 7

Miejsce podania i ogólny stan organizmu : 49

Odżywianie i metabolizm : 3

Układ nerwowy : 12

MHRA

Brak danych

ADRReports

Patrz rozdział 5.1

TGA

Dostęp: <https://www.tga.gov.au/resources/resource/reference-material/updates-prescribing-medicines-pregnancy-database>

Na stronie australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków zidentyfikowano komunikat na temat przepisywania leków w ciąży. Inkalisiran znalazł się w kategorii B1, która oznacza, że to lek, który

przyjmowała jedynie ograniczona liczba kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym, bez zaobserwowania zwiększenia częstości występowania wad rozwojowych lub innych bezpośrednich lub pośrednich szkodliwych skutków dla płodu ludzkiego.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) dla inkisiranu – diagram PRISMA [PRISMA 2020].	25
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) –diagram PRISMA [PRISMA 2020].	26
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].	28
Rys. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB 2) w badaniach RCT.	38

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie zidentyfikowanych dowodów z zakresu opracowań pierwotnych.	8
Tab. 2. Podsumowanie wyników w populacji pacjentów z HeFH, inkisiran vs leczenie standardowe.	9
Tab. 3. Podsumowanie wyników w populacji pacjentów z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego, inkisiran vs leczenie standardowe.....	10
Tab. 4. Podsumowanie wyników w populacji pacjentów bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego nietolerującej statyn, inhibitor PCSK9 vs leczenie standardowe.	13
Tab. 5. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	14
Tab. 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	17
Tab. 7. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	19
Tab. 8. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	19
Tab. 9. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	30
Tab. 10. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla analiz post-hoc.	39
Tab. 11. Zgodność populacji z uwzględnionego badania w porównaniu z populacją wnioskowaną - HeFH.....	42
Tab. 12. Zgodność populacji z uwzględnionych badań w porównaniu z populacją wnioskowaną - bardzo duże ryzyko ASCVD.	43
Tab. 13. Zgodność populacji z uwzględnionych badań w porównaniu z populacją wnioskowaną - ekstremalne ryzyko ASCVD.	47
Tab. 14. Zgodność populacji z uwzględnionych badań w porównaniu z populacją wnioskowaną - nietolerancja statyn.....	49
Tab. 15. Odsetki pacjentów osiągających określone docelowe poziomy LDL-C - populacja HeFH, inkisiran vs standardowe postępowanie.....	50
Tab. 16. Zmiany w zakresie parametrów lipidowych - populacja HeFH, inkisiran vs standardowe postępowanie.	50
Tab. 17. Zdarzenia niepożądane - ORION-9.	51
Tab. 18. Zmiana wartości LDL-C oraz innych parametrów lipidowych vs wartość wyjściowa — populacja ACS, inkisiran vs standardowe postępowanie.....	53
Tab. 19. Pacjenci osiągający progi LDL-C na podstawie średnich wartości LDL-C od 90. do 540. dnia — populacja ACS, inkisiran vs standardowe postępowanie.	55
Tab. 20. Analiza bezpieczeństwa — populacja ACS, inkisiran vs standardowe postępowanie.	56
Tab. 21. Charakterystyka pacjentów z badania FOURIER CAD — pacjenci po zabiegu PCI.....	59
Tab. 22. Zmiana wartości LDL-C vs wartość wyjściowa — populacja CAD, ewolokumab vs standardowe postępowanie.....	59

Tab. 23. Istotne klinicznie punkty końcowe — populacja CAD, ewolokumab vs standardowe postępowanie.	59
Tab. 24. Charakterystyka pacjentów z badania FOURIER PAD*.	61
Tab. 25. Charakterystyka pacjentów z badania Evol-PAD.	61
Tab. 26. Zmiana wartości LDL-C vs wartość wyjściowa — populacja PAD, ewolokumab vs standardowe postępowanie.	62
Tab. 27. Istotne klinicznie punkty końcowe — populacja PAD, ewolokumab vs standardowe postępowanie.	62
Tab. 28. Punkty końcowe związane z niekorzystnymi skutkami w obrębie kończyn — populacja PAD, ewolokumab vs standardowe postępowanie.	63
Tab. 29. Zmiana wartości parametrów związanych z chodem — populacja PAD, ewolokumab vs standardowe postępowanie.	63
Tab. 30. Zmiana wartości LDL-C oraz innych parametrów lipidowych vs wartość wyjściowa — populacja CeVD, inkisiran vs standardowe postępowanie.	64
Tab. 31. Pacjenci osiągający progi LDL-C na podstawie wartości LDL-C w 510. dniu — populacja CeVD, inkisiran vs standardowe postępowanie.	65
Tab. 32. Analiza bezpieczeństwa — populacja CeVD, inkisiran vs standardowe postępowanie.	65
Tab. 33. Zmiana wartości LDL-C oraz innych parametrów lipidowych vs wartość wyjściowa — populacja ASCVD + DM, inkisiran vs standardowe postępowanie.	68
Tab. 34. Pacjenci osiągający progi LDL-C na podstawie średnich wartości LDL-C w 510. dniu — populacja ASCVD + DM, inkisiran vs standardowe postępowanie.	69
Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa — populacja ASCVD + DM, inkisiran vs standardowe postępowanie.	69
Tab. 36. Zmiana wartości LDL-C vs wartość wyjściowa — populacja ASCVD + CKD, inkisiran vs standardowe postępowanie.	71
Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa — populacja ASCVD + CKD, inkisiran vs standardowe postępowanie.	72
Tab. 38. Charakterystyka pacjentów z badania ODDYSEY OUTCOMES PVD/ACS.	73
Tab. 39. Istotne klinicznie punkty końcowe — populacja ekstremalnego ryzyka, alirokumab vs standardowe postępowanie.	74
Tab. 40. Zmiana wartości LDL-C vs wartość wyjściowa — populacja nietolerująca statyn, inkisiran vs standardowe postępowanie.	75
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa — populacja nietolerująca statyn, inkisiran vs standardowe postępowanie.	75
Tab. 42. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 04.06.2025) [<i>adrreports.eu</i>].	77
Tab. 43. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 04.06.2025) [<i>vigiaccess.org</i>].	78
Tab. 44. Amerykańska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 04.06.2025) [<i>www.fda.gov</i>].	79
Tab. 45. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej.	82

Tab. 46. Podsumowanie wyników - zmienne kategoryczne.	96
Tab. 47. Podsumowanie wyników - zmienne ciągłe.	98
Tab. 48. Podsumowanie wyników - istotne klinicznie punkty końcowe.	102
Tab. 49. Podsumowanie wyników - bezpieczeństwo.	103
Tab. 50. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 25.11.2024.	115
Tab. 51. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 25.11.2024.	115
Tab. 52. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 26.11.2024.	115
Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 26.11.2024.	116
Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 25.11.2024.	116
Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 26.11.2024.	116
Tab. 56. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 26.11.2024.	117
Tab. 57. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 25.11.2024.	117
Tab. 58. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 26.11.2024.	117
Tab. 59. Prace włączone do przeglądu dla inkisiranu - badania pierwotne.	118
Tab. 60. Prace włączone do przeglądu - badania efektywności praktycznej.	119
Tab. 61. Prace wykluczone z przeglądu dla inkisiranu - badania pierwotne.	120
Tab. 62. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.	121
Tab. 63. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	124
Tab. 64. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	125
Tab. 65. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.	125
Tab. 66. Kryteria włączenia i wykluczenia.	126
Tab. 67. Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy post-hoc.	130
Tab. 68. Wyjściowe dane demograficzne.	132
Tab. 69. Wyjściowe dane demograficzne c.d.	136
Tab. 70. Przyczyny nieukończenia badania.	138
Tab. 71. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej – HeFH.	140

Tab. 72. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej – pacjenci z bardzo dużym ryzykiem choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy.	141
Tab. 73. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej – pacjenci nietolerujący statyn.	143
Tab. 74. Metodyka badań.	145
Tab. 75. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego.....	150
Tab. 76. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	151
Tab. 77. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	151

Bibliografia

- Alieva 2025** Katsiki N, Vrablik M, Banach M, Gouni-Berthold I. Inclisiran, Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein (a). Pharmaceuticals (Basel). 2023 Apr 12;16(4):577. doi: 10.3390/ph16040577. PMID: 37111334; PMCID: PMC10143414.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 13.12.2024].
- APD Leqvio®** Inclisiran (Leqvio®) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.
- Arca 2023** Arca M, Celant S, Olimpieri PP, Colatrella A, Tomassini L, D'Erasmo L, Averna M, Zambon A, Catapano AL, Russo P. Real-World Effectiveness of PCSK9 Inhibitors in Reducing LDL-C in Patients With Familial Hypercholesterolemia in Italy: A Retrospective Cohort Study Based on the AIFA Monitoring Registries. J Am Heart Assoc. 2023 Nov 7;12(21):e026550.
- Chen 2024** Chen YF, Li S, Wang MJ, Wu MY, du ZC, Wei LP. Inclisiran Treatment for Cardiovascular Disease Risk Reduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Coll Physicians Surg Pak. 2024 Sep;34(9):1090-1095. doi: 10.29271/jcsp.2024.09.1090. PMID: 39262011.
- Choi 2017** Choi J, Khan AM, Jarmin M, Goldenberg N, Glueck CJ, Wang P. Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, alirocumab and evolocumab, a post-commercialization study. Lipids Health Dis. 2017 Jul 24;16(1):141.
- Cordero 2020** Cordero A, Santos-Gallego CG, Fácila L, Rodríguez-Mañero M, Bertomeu-González V, Castellano JM, Seijas-Amigo J, Núñez J, Zuazola P, González-Juanatey JR, Badimon JJ. Estimation of the major cardiovascular events prevention with Inclisiran. Atherosclerosis. 2020 Nov;313:76-80.
- Demeure 2025** Demeure F., Vanassche T., Maury E., De Mey S., Van Den Broek C., Vermaerke S., Godfroid C., Jansen M., Guinée C. REAL-WORLD ADHERENCE, LDL-C LOWERING EFFECT AND GOAL-ATTAINMENT OF INCLISIRAN IN BELGIAN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE: THE BE.REAL REGISTRY (ID 818).
- EMA 2012** European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf
- Ena 2025** Javier Ena, Maria Fernandez-Riesgo, Roberto Abellan, Victoria Valls. REAL WORLD INCLISIRAN EFFICACY AND SAFETY: A META-ANALYSIS. Dept of Internal Medicine. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante. Spain.
- Evol-PAD** Clavijo LC, Caro J, Choi J, Caro JA, Tun H, Rowe V, Kumar SR, Shavelle DM, Matthews RV. The addition of evolocumab to maximal tolerated statin therapy improves walking performance in patients with peripheral arterial disease and intermittent claudication (Evol-PAD study). Cardiovasc Revasc Med. 2023 Oct;55:1-5.
- Fischer 2021** Fischer LT, Hochfellner DA, Knoll L, Pöttler T, Mader JK, Aberer F. Real-world data on metabolic effects of PCSK9 inhibitors in a tertiary care center in patients with and without diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2021 Apr 24;20(1):89.
- FOURIER CAD** Furtado RHM, Fagundes AA Jr, Oyama K, Zelniker TA, Tang M, Kuder JF, Murphy SA, Hamer A, Wang H, Keech AC, Giugliano RP, Sabatine MS, Bergmark BA. Effect of Evolocumab in Patients With Prior Percutaneous Coronary Intervention. Circ Cardiovasc Interv. 2022 Mar;15(3):e011382.
- FOURIER PAD** Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, Kuder J, Murphy SA, Jukema JW, Lewis BS, Tokgozoglu L, Somaratne R, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial

(Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018 Jan 23;137(4):338-350.

- Gargiulo 2025** Gargiulo P, Marzano F, Crisci M, Marcucci R, Bruzzese D, Maloberti A, Sarullo FM, Galasso G, Indolfi C, Musumeci G, Corleto A, Calabrò P, Carugo S, Casu G, Picciolo A, Ciccone MM, Bilato C, Polimeni A, Giallauria F, Catalano A, De Luca L, Niccoli G, Venturini E, Pepe M, Montisci R, Brunetti ND, Patti G, Porto I, Margonato A, Floresta M, Muscoli S, Cameli M, Andò G, Di Lorenzo E, Berteotti M, Giannattasio C, Sarullo S, Formisano C, Di Costanzo A, Delnevo F, Varbella F, Cesaro A, Franzese M, Mancusi C, Fontanarosa S, Di Santo M, Cotticelli C, Perrone Filardi F, Paolillo S, Esposito G, Corsini A, Perrone Filardi P; CHOLINET Investigators. Real-World Efficacy and Safety of Inclisiran: A Single-Country, Multicenter, Observational Study (CHOLINET Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2025 Feb 11;85(5):536-540. doi: 10.1016/j.jacc.2024.10.106. Epub 2024 Dec 11. PMID: 39665700.
- Knowlton 2025** Kirk U Knowlton, BASELINE CHARACTERISTICS OF PARTICIPANTS ENROLLED IN VICTORION-INCEPTION: A RANDOMIZED STUDY OF INCLISIRAN VS. USUAL CARE IN PATIENTS WITH RECENT HOSPITALIZATION FOR AN ACUTE CORONARY SYNDROME. *American Journal of Preventive Cardiology*, Volume 19, Supplement, 2024, 100756, ISSN 2666-6677, <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2024.100756>.
- Landmesser 2025** Landmesser U, Laufs U, Schatz U, Winzer EB, Nowak B, Kassner U, Gouni-Berthold I, Esteban A, Lubyayi L, Krueger A, Streich JH, Hentschke C, Achouba A, Banach M. Design and rationale of the VICTORION-Difference study: A phase 4 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess inclisiran's early efficacy, safety, tolerability, as well as its impact on quality of life in individuals with hypercholesterolemia. *Am Heart J*. 2025 May 26:S0002-8703(25)00179-6. doi: 10.1016/j.ahj.2025.05.014. Epub ahead of print. PMID: 40436308.
- Leitner 2020** Leitner DR, Toplak H, Kedenko L, Steinmaurer T, Gräff V, Metzner T, Schwaiger EM, Prager R. Efficacy and tolerability of alirocumab in Austrian clinical practice - results of the non-interventional PEARL-AT study. *Curr Med Res Opin*. 2020 Sep;36(9):1419-1425.
- Marciniak 2025** Roman Marciniak, Rachel E. Ward, Helen Marucci-Wellman, Melissa M. Young, Nedim Yel, Sean McElligott, Xiaoli Niu, David R. Gagnon MD, MPH, Luc Djoussé, J. Michael Gaziano. ADHERENCE TO LIPID-LOWERING THERAPY IS ASSOCIATED WITH LESS HOSPITALIZATION AND DEATH IN US VETERANS WITH ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE.
- Mickiewicz 2021** Mickiewicz A., Marłęga-Linert J., Fijałkowski M., Szymański F., Filipiak K.J., Gruchala M., Inclisiran - rewolucja w leczeniu hipercholesterolemii?, *Kardiologia Inwazyjna* 2021;16(4):150-154.
- Niu 2024** Xiaoli Niu, Lyuba Popadic, Xinshuo, Yousuf Ali, Pam Kumparatana, Yuqin Wei, Sean McElligott. Treatment Patterns Among Early Inclisiran vs Anti-PCSK9 mAbs Users: A Retrospective Analysis of US Claims Databases. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA; Komodo Health, Inc., San Francisco, CA, USA.
- ODDYSEY OUTCOMES PVD/ACS** Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Karpov Y, Moryusef A, Pordy R, Prieto JC, Roe MT, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 3;74(9):1167-1176.
- ORION 8** Wright RS, Raal FJ, Koenig W, Landmesser U, Leiter LA, Vikarunnessa S, Lesogor A, Maheux P, Talloczy Z, Zang X, Schwartz GG, Ray KK. Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. *Cardiovasc Res*. 2024 Oct 14;120(12):1400-1410. doi: 10.1093/cvr/cvae109. PMID: 38753448; PMCID: PMC11481169.

- Parhofer 2019** Parhofer KG, von Stritzky B, Pietschmann N, Dorn C, Paar WD. PEARL: A Non-interventional Study of Real-World Alirocumab Use in German Clinical Practice. *Drugs Real World Outcomes*. 2019 Sep;6(3):115-123.
- Pedro-Botet 2019** Pedro-Botet J, Pintó X. LDL-cholesterol: The lower the better. *Clin Investig Arterioscler*. 2019 Dec;31 Suppl 2:16-27. English, Spanish. Epub 2019 Dec 6.
- Polyakova 2025** Ekaterina Polyakova, Yuri Khalimov Pavlov. Additional clinical potential of inclisiran for patients with chronic kidney disease First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation.
- PRISMA 2020** PRISMA 2020. <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram> [Dostęp: 29.11.2024]
- PTL 2021** Banach M., Burchardt P., Chlebus K., Dobrowolski P., Dudek D., Dyrbuś K., Gąsior M., Jankowski P., Jóźwiak J., Kłosiewicz-Latoszek L., Kowalska I., Małecki M., Prejbisz A., Rakowski M., Rysz J., Solnica B., Sitkiewicz D., Sygitowicz G., Sypniewska G., Tomasik T., Windak A., Zozulińska-Ziółkiewicz D., Cybulska B. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* Tom 7, Nr 3 (2021).
- Rajtar-Salwa 2024** Rajtar-Salwa R, Bobrowska B, Socha S, Dziewierz A, Siudak Z, Batko J, Bartuś S, Krawczyk-Ożóg A. Efficacy of Alirocumab, Evolocumab, and Inclisiran in Patients with Hypercholesterolemia at Increased Cardiovascular Risk. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Jul 12;60(7):1124. doi: 10.3390/medicina60071124. PMID: 39064553; PMCID: PMC11278919.
- Ray 2020** Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519.
- Rosenson 2025** Rosenson, R, Shafrin, J, Niu, X. et al. THE IMPACT OF ADHERENCE TO LDL-C LOWERING THERAPIES ON CARDIOVASCULAR EVENTS AMONG ADULTS WITH ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE, HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA AND PRIMARY HYPERLIPIDEMIA. *JACC*. 2025 Apr, 85 (12_Supplement) 426. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(25\)00910-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(25)00910-6)
- Shah 2017** Shah P, Glueck CJ, Goldenberg N, Min S, Mahida C, Schlam I, Rothschild M, Huda A, Wang P. Efficacy, safety, Low density lipoprotein cholesterol lowering, and calculated 10-year cardiovascular risk reduction of alirocumab and evolocumab in addition to maximal tolerated cholesterol lowering therapy: a post-commercialization study. *Lipids Health Dis*. 2017 Jan 23;16(1):19.
- Siemens 2024** Siemens R, Pryjma M, Buchkowsky S, Barry AR. Real-world effectiveness of monoclonal antibody inhibitors of PCSK9 in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: A retrospective cohort study. *Pharmacotherapy*. 2024 Sep;44(9):730-737.
- Snel 2024** Snel M, Descamps OS. Long-term safety and effectiveness of alirocumab and evolocumab in familial hypercholesterolemia (FH) in Belgium. *Acta Cardiol*. 2024 May;79(3):311-318.
- Storey 2018** Storey BC, Staplin N, Haynes R, Reith C, Emberson J, Herrington WG, Wheeler DC, Walker R, Fellström B, Wanner C, Landray MJ, Baigent C; SHARP Collaborative Group. Lowering LDL cholesterol reduces cardiovascular risk independently of presence of inflammation. *Kidney Int*. 2018 Apr;93(4):1000-1007.
- Taub 2025** Taub PR, Gutierrez A, Wewers D, Cantu EG, Cao H, Deck C, Lesogor A, Ott D, Mena-Madrado J, Zang X, Wright RS. Safety and Lipid-Lowering Efficacy of Inclisiran Monotherapy in Patients without ASCVD: The VICTORION-Mono Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2025 Apr 26;S0735-1097(25)06392-2. doi: 10.1016/j.jacc.2025.04.049. Epub ahead of print. PMID: 40392667.

- Vicente-Valor 2022** Vicente-Valor J, García-González X, Ibáñez-García S, Durán-García ME, de Lorenzo-Pinto A, Rodríguez-González C, Méndez-Fernández I, Percovich-Hualpa JC, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Sáez M. PCSK9 inhibitors revisited: Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitors in a real-life Spanish cohort. *Biomed Pharmacother.* 2022 Feb;146:112519.
- Wiegman 2025** Wiegman A, Peterson AL, Hegele RA, Bruckert E, Schweizer A, Lesogor A, Wang Y, Defesche J. Efficacy and Safety of Inclisiran in Adolescents With Genetically Confirmed Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results From the Double-Blind, Placebo-Controlled Part of the ORION-13 Randomized Trial. *Circulation.* 2025 May 20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.073233. Epub ahead of print. PMID: 40391436.