

# Inhibitori proproteinske konvertaze suptilizin/keksin tipa 9 u liječenju hiperlipidemije

---

Parčina, Helena

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:166291>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Helena Parčina

INHIBITORI PROPROTEINSKE KONVERTAZE SUPTILIZIN/KEKSIN  
TIPA 9 U LIJEČENJU HIPERLIPIDEMIJE

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

Mentor rada: Doc. dr. sc. Aleksandar Knežević, dr. med.

Specijalistički rad obranjen je dana 14. svibnja 2019. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky

2. doc. dr. sc. Aleksandar Knežević

3. izv. prof. dr.sc. Zrinka Rajić

Rad ima 107 listova.

## **PREDGOVOR**

Specijalistički rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu te izrađen pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Aleksandra Kneževića, dr. med.

Iskreno se zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Aleksandru Kneževiću na pomoći i uloženom vremenu pri izradi ovog specijalističkog rada.

# SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada je pregledno prikazati dostupna saznanja o razvoju i farmakološkim osobinama inhibitora proproteinske konvertaze suptilizin/keksin tipa 9 (PCSK9), nove potentne skupine lijekova za snižavanje LDL-kolesterola (LDL-K), s naglaskom na monoklonska protutijela evolokumab i alirokumab. Bit će izneseni rezultati važnih kliničkih ispitivanja faze 3 koja su potvrdila njihovu podnošljivost, učinkovitost i sigurnost te utjecaj na kardiovaskularne ishode u odgovarajućih skupina bolesnika. Zajedno s trenutnim saznanjima o troškovnoj učinkovitosti ovih lijekova, ovi će podatci poslužiti za identifikaciju skupina bolesnika u kojih bi primjena ovih lijekova bila opravdana i koji bi mogli imati najviše koristi od dodatnog snižavanja LDL-K-a. Također, istražit će se dostupni podatci o regulaciji LDL-K-a u Hrvatskoj, zatim podatci o potrošnji statina (DDD/TSD) i trendovima u statinskoj preskripciji. Pregledom će biti obuhvaćena i neka od važnih pitanja koja se tiču primjene PCSK9 inhibitora u kliničkoj praksi.

**Materijali i metode:** Kao literatura za izradu ovog rada koristit će se članci iz relevantnih znanstvenih časopisa, kongresna izvješća i sažetci, poglavlja udžbenika na temu metabolizma lipoproteina te važeće ESC/EAS smjernice za liječenje dislipidemija i prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Ciljana pretraga po temi i autorima provedena je na bazama MEDLINE/PubMed, Science Direct, te mrežnim stranicama relevantnih hrvatskih i europskih institucija - Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode i Europske agencije za lijekove. Također, dokumenti proizvođača, podatci o kliničkim studijama koji su dostupni na mrežnim stranicama Clinical Trial baze podataka ([www.clinicaltrialsresults.org](http://www.clinicaltrialsresults.org)) i podatci iz IMS-a poslužit će kao materijal za izradu ovog preglednog rada.

**Rezultati:** Kardiovaskularne bolesti (KVB) predstavljaju vodeći uzrok smrtnosti u Hrvatskoj i odgovorne su za 43,95% svih uzroka smrti. Prema podacima iz IMS-a, potrošnja statina u Hrvatskoj kontinuirano pokazuje trendove rasta, dok s druge strane podatci iz nedavno objavljenih studija

ukazuju da veliki broj bolesnika ne postiže preporučene vrijednosti LDL-K-a, naročito u visoko-rizičnim skupinama. PCSK9 inhibitori primjer su izuzetno brzog razvoja lijeka od genetičkog istraživanja do primjene u kliničkoj praksi. U brojnim kliničkim istraživanjima dokazali su učinkovitost u sniženju LDL-K-a u rasponu od 50 do više od 60%, neovisno o pozadinskoj terapiji, omogućavajući time većem broju bolesnika postizanje ciljnih razina LDL-K-a. Zbog visoke cijene (po trenutnoj cijeni su oko 40 puta skuplji u odnosu na neke statine dostupne u Hrvatskoj), brojne su farmakoekonomske analize identificirale da su PCSK9 inhibitori troškovno učinkoviti samo u odgovarajućim subpopulacijama bolesnika koji ne dosežu ciljne vrijednosti LDL-K-a unatoč primjeni maksimalnih doza potentnih statina±ezetimiba, kao što su primjerice bolesnici s nedavno preboljenim akutnim koronarnim sindromom i bolesnici s porodičnom hiperkolesterolemijom. Ostaje mnogo neodgovorenih pitanja koja se tiču njihove dugoročne sigurnosti i učinkovitosti u kliničkoj primjeni, dugoročne sigurnosti niskih razina LDL-K-a (i njihovog utjecaja na sastav i stabilnost plaka), dodatnih učinaka pored snižavanja LDL-K-a te primjene u odgovarajućim subpopulacijama bolesnika koje nisu obuhvaćene dosadašnjim istraživanjima.

**Zaključak:** Trenutne terapijske mogućnosti za liječenje dislipidemija nisu uniformno učinkovite i/ili podnošljive za sve bolesnike te i dalje postoji veliki broj onih koji ne postižu ciljne vrijednosti LDL-K-a. Zbog dokazane učinkovitosti u sniženju LDL-K-a, uz zadovoljavajući sigurnosni profil i dobru podnošljivost, PCSK9 inhibitori su se pokazali kao lijekovi visokog potencijala u boljoj prevenciji i liječenju KVB te obećavajuća terapijska strategija za reduciranje KV rizika, naročito kod visokorizičnih bolesnika. Zbog visoke cijene ovih lijekova nužno je identificirati subpopulacije bolesnika koje će imati najveću korist od liječenja. Daljnja istraživanja dati će podatke o dugotrajnoj izloženosti ovim lijekovima i učinku na kardiovaskularne bolesti. Za očekivati je da će ova otkrića imati utjecaj na buduće smjernice za liječenje dislipidemija.

## SUMMARY

**Aim:** The aim of this review paper is to present the development and pharmacological properties of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, a potent new class of lipid lowering drugs, with an emphasis on monoclonal antibodies evolocumab and alirocumab. Currently available results of important phase III clinical studies will be presented evaluating tolerability, efficiency, safety and impact on cardiovascular (CV) outcomes of these drugs in the appropriate groups of patients. Together with current evidence about the cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors, this data will be used for identifying patients for whom PCSK9 therapy could be appropriate and who will benefit the most from additional lipid lowering. Also, data on trends in achieving LDL-cholesterol (LDL-C) target values in Croatia, statins consumption (DDD/1000 inh. day) and statins prescribing trends will be explored. Paper will review some important questions regarding the use of PCSK9 inhibitors in clinical practice.

**Materials and methods:** Articles from relevant scientific journals, congress reports and summaries, textbooks on lipoprotein metabolism and current ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemia and cardiovascular disease prevention will be examined as a material for the preparation of this review paper. Targeted search by topic and authors was carried out on MEDLINE/PubMed databases, Science Direct and on the web pages of relevant Croatian and European institutions – the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices and the European Medicines Agency. Also, manufacturers available documentation and clinical study data available at Clinical Trial database ([www.clinicaltrialsresults.org](http://www.clinicaltrialsresults.org)) and IMS data will be used as a material for preparing this paper.

**Results:** Cardiovascular diseases represent the leading cause of mortality in Croatia, responsible for 43,95% of all deaths. Data from IMS suggest increasing trends in statin prescription in Croatia,

although results from recent studies show that many patients still fail to achieve recommended LDL-C goals, especially in high-risk groups. PCSK9 inhibitors represent an example of extremely rapid drug development from genetic research to clinical practice. In a number of clinical studies, they have proven efficacy in LDL-C lowering in the range of 50% up to more than 60%, regardless of background therapy, allowing more patients to achieve LDL-C target levels. The results of the clinical outcome trials also confirm the reduction in CV event rates. Because of the high price of these drugs (40-fold more expensive than some statins in Croatia at the current cost), many pharmacoeconomic analysis found PCSK9 inhibitors to be cost-effective only in the appropriate subpopulations of patients not reaching their LDL-C goals on maximally-tolerated statin (±ezetimibe) therapy, such as in patients with recent acute coronary syndrome and patients with familial hypercholesterolemia. But still, many questions concerning PCSK9 therapy remain unanswered regarding their long-term safety and efficacy in clinical use, long-term safety of very low LDL-C levels (and their impact on composition and plaque stability), additional effects besides LDL-C lowering and clinical use of PCSK9 in subpopulations of patients not covered by previous trials.

**Conclusion:** Available therapeutic solutions for the treatment of dyslipidemia are not uniformly effective and / or tolerable for all patients, and there is still a large number of those who fail to achieve their LDL-C goals. Due to their proven efficacy in LDL-C lowering, with good safety profile and tolerability, PCSK9 inhibitors clearly demonstrated their high potential for better prevention and treatment of CVDs making them a promising therapeutic strategy for reducing CV risk, especially in high-risk patients. Because of the high price of these drugs, it is necessary to identify subpopulations of patients who will benefit the most from the treatment. Future studies will provide data on long-term safety of these drugs and their impact on CVD outcomes. It is expected that these findings will affect future guidelines for the management of dyslipidemia.



# SADRŽAJ

<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>1</b>
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>2</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI .....</b>	<b>3</b>
3.1. Dislipidemije .....	3
3.1.1. Procjena kardiovaskularnog rizika .....	5
3.1.2. Terapija dislipidemija – kratak pregled.....	8
3.1.3. Regulacija dislipidemija u Hrvatskoj .....	11
3.1.4. Porodična hiperkolesterolemija .....	12
3.1.5. Statinska intolerancija .....	14
3.2. Otkriće i uloga PCSK9 u metabolizmu kolesterola .....	14
3.2.1. Uloga SREBP-2, LDL-receptora i PCSK9 u homeostazi kolesterola .....	16
3.2.2. Farmakološke strategije za inhibiciju PCSK9.....	19
3.3. Monoklonska protutijela usmjerena na PCSK9.....	25
3.3.1. Farmakodinamička i farmakokinetička svojstva .....	25
3.3.2. Pregled kliničkih studija .....	28
3.3.3. Evolokumab – kliničke studije.....	28
3.3.3.1. MENDEL-2 .....	29
3.3.3.2. RUTHERFORD-2 .....	31
3.3.3.3. LAPLACE-2 .....	32
3.3.3.4. TESLA Part B .....	34
3.3.3.5. TAUSSIG.....	35
3.3.3.6. DESCARTES .....	35
3.3.3.7. GLAGOV .....	37
3.3.3.8. OSLER .....	38
3.3.3.9. GAUSS-2 .....	39
3.3.3.10. GAUSS-3 .....	41
3.3.3.11. FOURIER .....	41

3.3.4. Alirokumab – kliničke studije.....	43
3.3.4.1. MONO .....	44
3.3.4.2. FH1 / FH2.....	45
3.3.4.3. HIGH FH .....	46
3.3.4.4. COMBO II.....	47
3.3.4.5. ALTERNATIVE.....	48
3.3.4.6. OPTIONS.....	49
3.3.4.7. LONG TERM .....	50
3.3.4.8. OUTCOMES.....	51
3.4. Farmakoekonomske analize primjene PCSK9 inhibitora .....	53
3.4.1. Troškovi liječenja kardiovaskularnih bolesti u Hrvatskoj i Europskoj uniji .....	53
3.4.2. Farmakoekonomski pokazatelji potrošnje hipolipemika u Hrvatskoj i modeli prioritizacije subpopulacija bolesnika za liječenje PCSK9 inhibitorima .....	56
3.4.3. ICER analiza i NICE smjernice.....	64
<b>4. RASPRAVA.....</b>	<b>67</b>
<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>74</b>
<b>6. POPIS LITERATURE.....</b>	<b>75</b>
<b>7. POPIS KRATICA.....</b>	<b>96</b>

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Kardiovaskularne bolesti (KVB) predstavljaju vodeći uzrok smrtnosti u Hrvatskoj, Europi i svijetu. Stopa smrtnosti od cirkulacijskih bolesti u 2017. godini u Hrvatskoj iznosila je 569,9 na 100 000 stanovnika. Gledano prema dijagnostičkim podskupinama kao uzročnicima smrti, najčešće su ishemijske bolesti srca s udjelom od 20,7% i cerebrovaskularne bolesti s udjelom od 11,5% u ukupnom mortalitetu.<sup>1</sup> Rezultati brojnih epidemioloških i kliničkih ispitivanja nedvojbeno potvrđuju da je sniženje LDL-kolesterola (LDL-K-a) od primarne važnosti u prevenciji KVB-i. Prema važećim smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC, od engl. *European Society of Cardiology*) i Europskog društva za aterosklerozu (EAS, od engl. *European Atherosclerosis Society*) o liječenju dislipidemija, statini su prva terapijska linija za liječenje hiperlipidemije u primarnoj i sekundarnoj prevenciji.<sup>2</sup> Unatoč dokaznoj djelotvornosti statinske terapije kod većine bolesnika, u praksi se susreće određena skupina kod koje se ne uspijevaju postići ciljne vrijednosti LDL-K-a. Upravo su otkriće proteina proproteinske konvertaze suputilizin/keksin tipa 9 (PCSK9) i razjašnjavanje njegove uloge u metabolizmu kolesterola bili su osnova za razvoj inovativne skupine lijekova, inhibitora PCSK9, koja je doprinijela napretku u prevenciji KVB-i.<sup>3-5</sup> Razvijeno je nekoliko načina PCSK9 inhibicije, a najbrži i najsnažniji razvoj doživjela su monoklonska protutijela. Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA, od engl. *US Food and Drug Administration*) i Europska agencija za lijekove (EMA, od engl. *European Medicines Agency*) su 2015. godine odobrile dva potpuno humana monoklonska protutijela, evolokumab i alirokumab, koja su u brojnim kliničkim ispitivanjima dokazala učinkovitost u sniženju LDL-K-a u rasponu od 50% do više od 60%, neovisno o prisutnosti pozadinske terapije (statini, ezetimib i slično), uz zadovoljavajući sigurnosni profil.<sup>6-25</sup> Rezultati trenutno dostupnih studija potvrđuju i smanjenje učestalosti neželjenih kardiovaskularnih događaja, što se ispituje u nizu kliničkih istraživanja.<sup>16,25</sup>

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog preglednog rada je pružiti uvid u trenutno dostupna saznanja o novoj skupini lijekova, monoklonskim protutijelima usmjerenima na PCSK9, počevši od samog otkrića proteina PCSK9, preko njegove uloge u metabolizmu kolesterola do terapijskih mogućnosti koje pruža njegova inhibicija.

Kroz pregled rezultata najvažnijih kliničkih studija faze III monoklonskih protutijela alirokumaba i evolokumaba, biti će izneseni podatci o njihovoj učinkovitosti u sniženju LDL-K-a, te sigurnosti i podnošljivosti.

Jedan od ciljeva rada je na temelju iznesenih podataka razmotriti prednosti i nedostatke ova dva monoklonska protutijela u odnosu na ostalu dostupnu terapiju koja modificira lipide te iznijeti zaključke o tome kod kojih bi skupina bolesnika primjena ovih lijekova mogla imati najviše koristi. Bit će izneseni i dostupni rezultati i očekivanja od studija koje prate njihov učinak na pobol i kardiovaskularnu smrtnost. Također, rad donosi osvrt i na farmakoekonomski aspekt njihove šire primjene.

## 3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNAJJA O TEMI

### 3.1. Dislipidemije

Plazmatski lipidi zbog svojih hidrofobnih svojstava cirkuliraju u krvnoj plazmi u obliku kompleksa s proteinima koji se nazivaju lipoproteini. Hidrofobna jezgra lipoproteina uglavnom je sastavljena od nepolarnih lipida – triglicerida i esterificiranog kolesterola, a okružuje je površinski sloj sastavljen od slobodnog (neesterificiranog) kolesterola, fosfolipida te proteina, apolipoproteina. Metabolizam lipoproteina je vrlo složen proces i odraz je interakcija brojnih genetskih i biokemijskih procesa koji su pod dodatnim utjecajem okolišnih čimbenika, bolesti i/ili lijekova. Stoga, ne čudi kompleksnost patofiziologije poremećaja metabolizma lipoproteina, koji se jednim zajedničkim imenom nazivaju dislipidemije\*. Dislipidemije mogu nastati kao rezultat promjena u funkciji i/ili razini lipoproteina u plazmi (bilo da se radi o njihovoj prekomjernoj ili smanjenoj proizvodnji). Poremećaji, primjerice, mogu nastati u apolipoproteinima (posebnoj grupi proteina koji pružaju strukturnu stabilnost lipoproteinskom kompleksu, određuju metaboličku sudbinu lipoproteina aktivacijom ili inhibicijom ključnih enzima te se ponašaju kao ligandi koji se vežu na odgovarajuće receptore), zatim u receptorima koji reguliraju unos lipoproteina ili lipida u stanicu, ali i u mnogobrojnim transporterima lipida u/iz stanice. Dislipidemije obuhvaćaju širok spektar promjena lipida i pri tome mogu biti povišene razine ukupnog serumskog kolesterola, LDL-K-a ili triglicerida (TG-a) i/ili smanjene razine HDL kolesterola (HDL-K-a). Ukoliko je poremećen samo jedan parametar govorimo o izoliranoj dislipidemiji, a vrlo često je dislipidemija posljedica različitih kombinacija ovih poremećaja te se radi o kombiniranoj (miješanoj) dislipidemiji. Etiološki se dislipidemije dijele na primarne i sekundarne. Primarna dislipidemija odnosi se na genetske poremećaje metabolizma lipida koji uzrokuju abnormalne razine lipida (npr. porodična hiperkolesterolemija), dok je sekundarna dislipidemija

---

\* Točniji naziv bio bi dislipoproteinemije; u radu se koristi kraći, uvriježeniji naziv dislipidemije

rezultat utjecaja okolišnih čimbenika (npr. prehrana bogata zasićenim masnim kiselinama, manjak tjelesne aktivnosti), lijekova (npr. tiazidski diuretici, anabolički steroidi) i/ ili bolesti (hipotiroidizam, dijabetes tipa 2).<sup>26-28</sup>

Na temelju brojnih neovisnih epidemioloških, genetičkih, patoloških i intervencijskih istraživanja dokazano je da je dislipidemija jedan od najvažnijih faktora rizika za razvoj KVB-i te stoga njeno liječenje ima ključnu ulogu u kardiovaskularnoj prevenciji.<sup>2,3</sup> Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), procijenuje se da povišena razina serumskog kolesterola uzrokuje 2,6 milijuna smrti godišnje i 29,7 milijuna DALYS-a (od engl. *Disability adjusted life years* - pokazatelj opterećenja bolestima u čiji izračun ulaze izgubljene godine života uslijed prijevremenog umiranja i godine života s onesposobljenošću/disabilitetom) na globalnoj razini. Jedna trećina ishemičnih bolesti srca može se pripisati povišenom kolesterolu.<sup>29</sup> Unatoč činjenici da su poboljšani ishodi KVB-i, one i dalje ostaju vodeći uzrok smrtnosti. Sve je veći broj pacijenata koji preživljavaju prvi kardiovaskularni događaj i koji su pod visokim rizikom od nastanka recidiva. Također, u porastu su i rizični čimbenici, kao što su dijabetes i pretilost. Stoga, stavljen je izuzetan naglasak na učinkovitost prevencije u smanjenu rizika od KVB.

Prevencija je definirana kao koordinirani niz radnji, bilo na razini populacije ili na individualnoj razini, koje za cilj imaju eradiciranje, uklanjanje ili smanjenje utjecaja KVB-i i njihovih srodnih disabiliteta.<sup>3</sup>

### 3.1.1. Procjena kardiovaskularnog rizika

Zbog potrebe za unificiranim postupkom koji će olakšati provođenje preventivnih mjera, Europske smjernice za kardiovaskularnu prevenciju u kliničkoj praksi iz 2012. godine preporučuju primjenu Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) sustava koji se temelji na epidemiološkim podacima iz 12 europskih kohortnih studija.<sup>30</sup> SCORE predstavlja apsolutni rizik za razvoj fatalnog KV događaja u idućih 10 godina i prikazan je u obliku tablice kojom su obuhvaćeni glavni čimbenici rizika: dob, spol, pušenje, sistolički krvni tlak, ukupni kolesterol. Tablice se razlikuju ovisno o tome radi li se procjena u zemljama niskog ili visokog rizika, među koje spada i Hrvatska, a također postoje i posebne tablice koje u obzir uzimaju utjecaj razine HDL-K-a na ukupni SCORE. Primjena SCORE sustava ima za cilj olakšati procjenu rizika u naizgled zdravih osoba bez dokumentirane KVB-i u dobi od 40 do 65 godina. Kod velikog broja pacijenata pojedinačni faktori rizika ne moraju biti značajno povećani, ali njihov sinergistički učinak može rezultirati neočekivano visokim ukupnim rizikom. Prema SCORE sustavu ukupni KV rizik dijeli se u 4 kategorije. Pacijenti s niskim rizikom imaju SCORE <1%, umjerenim rizikom SCORE ≥ 1% i <5%, visokim rizikom SCORE ≥ 5% i <10% i vrlo visokom rizikom SCORE ≥ 10%. Bolesnici koji već imaju dokazanu KVB-i, dijabetes tipa 1 ili 2, kroničnu bolest bubrega i visoke individualne faktore rizika automatski svrstavaju u visoko ili vrlo visoko rizičnu skupinu prema navedenom:

- **VRLO VISOKI RIZIK:** bolesnici s dokazanom KVB-i invazivnim ili neinvazivnim dijagnostičkim metodama (kao što je koronarna angiografija, stres ehokardiografija, karotidni plak dokazan ultrazvukom), akutnim koronarnim sindromom, preboljelim infarktom miokarda, ishemijskim moždanim udarom ili pak nakon revaskularizacije koronarnih arterija, zatim bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti (glomerularna filtracija <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dijabetesom tipa 2 odnosno dijabetesom tipa 1 i oštećenjima ciljnih organa (primjerice mikroalbuminurijom), odnosno procijenjenim 10-ogodišnjim SCORE rizikom ≥10%

- VISOKI RIZIK: bolesnici koji imaju značajno povećane pojedinačne čimbenike KV rizika kao što je primjerice razina kolesterola >8 mmol/L (npr. u porodičnoj hiperkolesterolemiji) i teška arterijska hipertenzija, šećerna bolest bez čimbenika KV rizika ili oštećenja ciljnih organa, kronična bubrežna bolest uz glomerularnu filtraciju 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> odnosno procijenjen 10-godišnji SCORE rizik ≥5 % i <10 %.<sup>2,31,33</sup>

S obzirom da su brojna velika istraživanja dokazala da je LDL-K bolji i pouzdaniji pokazatelj od ukupnog kolesterola, ove su smjernice zadržale ciljni pristup u liječenju dislipidemija usmjeren prvenstveno na snižavanje LDL-K-a. Sukladno tome, u bolesnika s vrlo visokim rizikom, cilj je sniziti LDL-K na vrijednosti niže od 1,8 mmol/L, a kod bolesnika s visokim rizikom ispod 2,6 mmol/L. Ukoliko se ove vrijednosti ne mogu postići, preporuka je sniziti LDL-K za najmanje 50% od početne vrijednosti. Europsko kardiološko društvo definiralo je strategije liječenja ovisno o ukupnom kardiovaskularnom riziku i koncentraciji LDL-K-a u serumu (Tablica 1.).<sup>3,33</sup> Američke smjernice razlikuju se od europskih po tome što ne podržavaju strategiju praćenja ciljnih vrijednosti LDL-K-a, već određuju odgovarajući intenzitet statina za svaku od odgovarajućih kategorija rizika.

Statini se po intenzitetu dijele na:

- Statine visokog intenziteta (čija dnevna doza u prosjeku snižava LDL-K za približno ≥50%): atorvastatin 40-80 mg, rosuvastatin 20-40 mg
- Statine umjerenog intenziteta (čija dnevna doza u prosjeku snižava LDL-K za približno >30% i <50%): atorvastatin 10-20 mg, fluvastatin 40 mg 2x/dan, fluvastatin XL 80 mg, lovastatin 40 mg, pitavastatin 2-4 mg, pravastatin 40-80 mg, rosuvastatin 5-10 mg, simvastatin 20-40 mg
- Statine niskog intenziteta (čija dnevna doza u prosjeku snižava LDL-K za približno <30%): fluvastatin 20-40 mg, lovastatin 20 mg, pitavastatin 1 mg, pravastatin 10-20 mg, simvastatin 10 mg.<sup>32</sup>



Tablica 1. Moguće strategije liječenja dislipidemija kao funkcija ukupnog kardiovaskularnog rizika i koncentracije LDL-K-a u serumu prema Smjernicama za liječenje dislipidemija Europskog kardiološkog društva.<sup>3</sup>

Ukupni KV rizik (SCORE) %	Koncentracija LDL-K-a				
	< 1.8 mmol/L	≥1.8 < 2.6 mmol/	≥2.6 < 4.0 mmol/L	≥4.0 <4.9 mmol/L	≥4.9 mmol/L
<1 NISKI RIZIK	Bez intervencije	Bez intervencije	Bez intervencije	Bez intervencije	Promjena načina života, razmotriti primjenu lijeka u slučaju neuspjeha
≥1 <5 UMJERENI RIZIK	Bez intervencije	Bez intervencije	Promjena načina života, razmotriti primjenu lijeka u slučaju neuspjeha	Promjena načina života, razmotriti primjenu lijeka u slučaju neuspjeha	Promjena načina života, razmotriti primjenu lijeka u slučaju neuspjeha
≥5 < 10 VISOKI RIZIK	Bez intervencije	Promjena načina života, razmotriti primjenu lijeka u slučaju neuspjeha	Promjena načina života + primjena lijeka kod većine	Promjena načina života + lijek	Promjena načina života + lijek
≥10 VRLO VISOKI RIZIK	Promjena načina života, razmotriti primjenu lijeka*	Promjena načina života + odmah lijek	Promjena načina života + odmah lijek	Promjena načina života + odmah lijek	Promjena načina života + odmah lijek

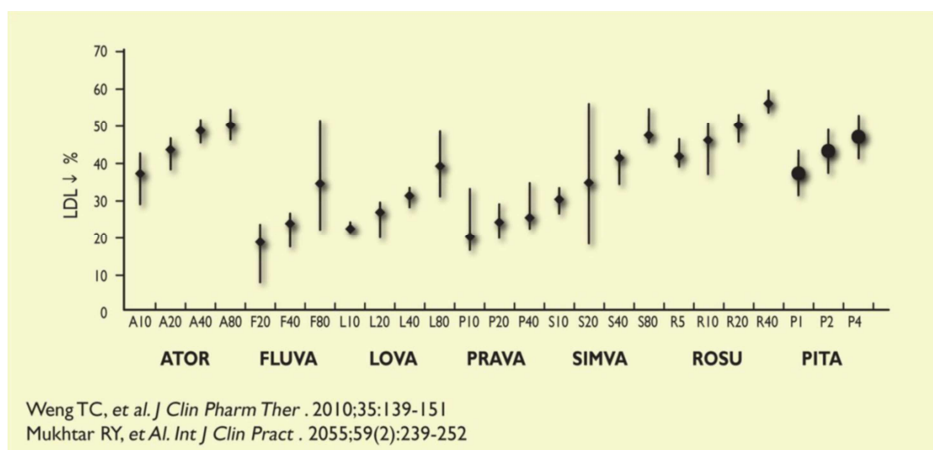
\*U pacijenata s infarktom miokarda liječenje dislipidemija se treba razmotriti neovisno o koncentraciji LDL-K-a.

U europskim smjernicama nije definirana razina LDL-K-a ispod koje korisni učinci nestaju, odnosno štetni učinci nastaju. Istaknuto je postojanje dokaza o povezanosti snižavanja LDL-K-a van granica postavljenih prehodnim smjernicama s manjom stopom KV događaja, zbog čega bi bilo prikladno sniziti LDL-K što što je moguće niže barem kod bolesnika s vrlo visokim rizikom.

Bitno je naglasiti i važnost učinkovitog provođenja prevencije, odnosno kontinuiranog promicanja zdravih životnih navika na razini opće populacije, ali i u pojedinim visokorizičnim skupinama te individualno (primjerice osobe s umjerenim rizikom treba savjetovati kako da promijene nezdrave navike, dok one s niskim rizikom kako da održe zdrave životne navike). Ohrabrujući su podatci istraživanja koji pokazuju da se više 80% KVB-i može spriječiti eliminiranjem faktora zdravstveno-rizičnog ponašanja.<sup>2,3</sup>

### 3.1.2. Terapija dislipidemija – kratak pregled

Za optimalno farmakološko liječenje dislipidemija, na Listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO-a) dostupno je nekoliko dobro poznatih skupina hipolipemika, bilo čistih (statini, fibrati, inhibitori apsorpcije kolesterola, omega-3 kiseline), bilo u kombinacijama. Temelj liječenja čine statini, inhibitori hidroksi-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktaze, ključnog enzima u sintezi endogenog kolesterola. Inhibicijom redukcije HMG-CoA u mevalonat, što je najsporiji, ali i ključni korak u sintezi kolesterola, dolazi do posljedičnog povećanja sinteze LDL-receptora i smanjenja koncentracije LDL-K-a u serumu. Statini su strukturni analozi HMG-CoA reduktaze zbog čega djeluju kao specifični, reverzibilni i kompetitivni inhibitori. Nekoliko je razloga zbog kojih čine prvu terapijsku liniju u primarnoj i sekundarnoj prevenciji hiperkolesterolemije. Brojnim ispitivanjima dokazali su snažan učinak na sniženje ukupnog kolesterola i LDL-K-a, dok su također, neki statini, ustvarili utjecaj i na povišenje koncentracija HDL-K-a i sniženje koncentracija TG-a. Važno je istaknuti i njihove pleiotropne (ne-lipidne) učinke kao što su primjerice protuupalni, imunomodulatorni, antioksidativni, antitrombotski učinci. Oni su jači što je doza statina viša, izraženiji su na početku liječenja i neovisni su o njihovom učinku na lipide.



Slika 1. Sustavni pregled i meta-analiza terapijske ekvivalentnosti statina. Stupanj sniženja LDL-K-a ovisan je o dozi i razlikuje se među pojedinim statinima. Unutar svake doze postoje interindividualna odstupanja u sniženju LDL-K-a.<sup>2</sup> ATOR = atorvastatin; FLUVA = fluvastatin; LOVA = lovastatin; PRAVA = pravastatin; SIMVA = simvastatin; ROSU = rosuvastatin; PITA = pitavastatin

Osim toga, statini spadaju u skupinu najispitivanijih lijekova u KV prevenciji. Brojna su istraživanja pokazala da statini značajno smanjuju morbiditet i mortalitet u primarnoj i sekundarnoj prevenciji, te dovode do usporavanja progresije, ali i poticanja regresije koronarne ateroskleroze.<sup>2,33-37</sup>

Ezetimib je selektivni inhibitor apsorpcije kolesterola i pripadajućih biljnih sterola u crijevima koji nema utjecaja na apsorpciju nutrijenata topljivih u mastima. Djeluje preko interakcije s nosačima sterola, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), koji imaju ulogu u unosu kolesterola i fitosterola iz hrane. Zbog smanjenja količine kolesterola koja dolazi u jetru dolazi do povećane ekspresije LDL-receptora i povećanog uklanjanja LDL-K-a iz cirkulacije. Ezetimib se može primjenjivati u kombinaciji sa svim statinima (u svim dozama). Učinak na sniženje LDL-K-a, ukoliko je primijenjen kao monoterapija, slabiji je u usporedbi s učinkom statina i iznosi 15-22%, dok u kombinaciji sa statinima postiže dodatno sniženje za 15-20%. Koristi se kao dodatna terapija uz dijetu, statine ili fibrate, odnosno kad je njihov učinak nezadovoljavajući.<sup>2,37,38</sup>

Fibrati svoj učinak ostvaruju aktiviranjem peroksisom proliferator aktiviranih receptora tipa alfa (PPAR $\alpha$ ) zbog čega dolazi do povećane sinteze lipoprotein lipaze, apoproteina AI i AII (glavni apolipoproteini HDL-K-a), te smanjene sinteze apoproteina CIII. Također, povećana je oksidacija masnih kiselina u jetri i skeletnim mišićima. Sumarno, povećan katabolizam čestica bogatih trigliceridima i smanjena sekrecija VLDL-a temelj je hipotrigliceridemijskog učinka fibrata.<sup>39</sup>

U kliničkim ispitivanjima fenofibrat je snizio ukupni kolesterol za 20 do 25%, trigliceride za 40 do 55%, a razine HDL-K-a su porasle za 10 do 30%. Učinak fibrata na ishode KV bolesti pokazali su se mnogo slabiji u odnosu na statine i stoga potencijalna korist od njihove primjene zahtijeva dodatne potvrde.<sup>40-42</sup>

Omega-3 kiseline, eikosapentaenoatna kiselina (EPA) i dokosaheksaenoatna kiselina (DHA), se koriste u dozama od 2 do 4 g/dan za snižavanje triglicerida. Mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen (dijelom se povezuje s interakcijom s PPAR-ovima). Kako ne postoje snažni dokazi o povezanosti sniženja triglicerida i smanjenja rizika od ishemijske bolesti srca, za adekvatnu procjenu opravdanosti njihove primjene potrebna su detaljnija ispitivanja učinka na KV ishode.<sup>2</sup>

Uz navedene skupine hipolipemika, važno je spomenuti sekvestrante žučnih kiselina i nikotinsku kiselinu koji nisu dostupni na Listi lijekova u Hrvatskoj. Tvari

koje vežu žučne kiseline su zapravo smole sa svojstvima ionskog izmjenjivača koje se ne resorbiraju iz probavnog sustava, već uklanjaju žučne kiseline iz eneterohepatičke cirkulacije u obliku netopljivog kompleksa. Kao posljedica, povećava se aktivnost enzima kolesterol 7- $\alpha$ -hidroksilaze, odnosno pretvorba kolesterola u žučne kiseline. Zbog ovog porasta katabolizma kolesterola, dolazi do kompezatornog povećanja broja LDL-receptora i „čišćenja“ LDL-K-a iz cirkulacije. U kliničkim ispitivanjima uočena su sniženja LDL-K-a u rasponu od 18-25%. Uz dobro poznate sekvestrante kolestiramin i kolestipol, nedavno je uveden i sintetski lijek koleselavam koji je pokazao i značajan učinak na kontrolu glikemije kada se doda na antidijabetičku terapiju. Nedostatak ove skupine lijekova su ozbiljne probavne nuspojave.<sup>2,37,43</sup> Nikotinska kiselina u terapijskim dozama ima učinak na razinu različitih lipida i lipoproteina, a mehanizam njezinog djelovanja nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se najučinkovitijom terapijom za podizanje HDL-K-a, a ostvaruje i učinak na sniženje svih lipoproteina koji sadrže ApoB. Klinička ispitivanja pokazala su sniženja LDL-K-a za 15-18%, TG-a za 20-14% i porast HDL-K-a za 25%. U dozi od 2 g/dan uočen je poras Lp(a) za 30%.<sup>2,44</sup>

Za terapiju bolesnika s homozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom u kombinaciji s dijetom i drugim hipolipemicima, FDA i EMA odobrile su primjenu lomitapida koji djeluje inhibicijom unutarstaničnog mikrosomalnog proteina za prijenos triglicerida (engl. *microsomal triglyceride transfer protein*, MTP) u jetri i crijevima. MTP ima ključnu ulogu u udruživanju lipidnih i proteinskih komponenti u sintezi VLDL čestica i hilomikrona. Kao posljedica smanjene sekrecije lipoproteina, snižena je i koncentracija cirkulirajućih lipida koje ovi lipoproteini prenose. Primjena lomitapida odobrena je u „iznimnim okolnostima“ jer zbog rijetkosti ove bolesti nije moguće dobiti potpune informacije o lijeku.<sup>45,46</sup>

### 3.1.3. Regulacija dislipidemija u Hrvatskoj

Najnoviji podatci Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) ukazuju na porast potrošnje lijekova za regulaciju dislipidemija (pretežno statina). Promatrano u razdoblju od 2004. do 2016. godine uočava se više nego dvostruko povećanje s 28,13 na 67,85 DDD/1000 stanovnika/dan.<sup>47,48</sup> Kao što je već istaknuto, dobra regulacija LDL-K-a važna je sastavnica kardiovaskularne prevencije, no dostupni podatci o regulaciji LDL-K-a u Hrvatskoj nisu ohrabrujući. Tako je primjerice istraživanje provedeno u Hrvatskoj u ordinacijama obiteljske medicine pokazalo da 80% ispitanika bez KVB-i ili dijabetesa ima vrijednosti kolesterola >5,0 mmol/L, dok je više od 70% ispitanika imalo razine LDL-K >3,0 mmol/L.<sup>49</sup> Slične rezultate dalo je i manje ispitivanje u kojem je u 64% „zdravih“ ispitanika pronađena prevalencija kolesterola >5,5 mmol/L.<sup>50</sup>

S ciljem praćenja postizanja ciljnih vrijednosti za sekundarnu prevenciju koje preporučuju smjernice, odnosno praćenja implementacije smjernica u praksi, provode se EUROASPIRE studije. Rezultati zadnjeg velikog istraživanja (EUROASPIRE IV) koje je provedeno u 78 centara u 24 europske zemlje (među kojima je i Hrvatska) pokazuju visoku prevalenciju pušenja, nezdrave prehrane, fizičke neaktivnosti, dijabetesa i prekomjerne tjelesne težine i/ili pretilosti. Kao vrlo zabrinjavajući, pokazao se podatak da kod velikog broja bolesnika s koronarnom bolešću nisu postignute ciljne vrijednosti LDL-K-a. Unatoč tome što je 85,7% ispitanika bilo na statinskoj terapiji, vrijednosti LDL-K  $\geq$ 1.8 mmol/L imalo je 80,5% ispitanika.<sup>51</sup> Ovi rezultati, kao i rezultati prijašnjih EUROASPIRE studija, u skladu su s istraživanjima TASPIC-CRO V<sup>52</sup> i CRO-SURF<sup>53</sup> ranije provedenima u Hrvatskoj. TASPIC-CRO (*Treatment and secondary prevention of ischemic coronary events in Croatia*) ispitivanje pokušalo je odrediti status glavnih čimbenika rizika za koronarnu bolest srca kod bolesnika s utvrđenom koronarnom bolešću. Ukupno je 5 ispitivanja provedeno na sveukupno 15 520 ispitanika u periodu od 1998. do 2003. godine. Prema rezultatima, povišene vrijednosti ukupnog kolesterola i LDL-K-a pronađene su kod 69% bolesnika s koronarnom bolešću srca [65% i 68% ispitanika imali su povišene navedene vrijednosti u zadnjem dijelu ovog ispitivanja provedenog 2002.-2003. (TASPIC-CRO V)]. Pri tome je 57% ispitanika uzimalo statine (71% u TASPIC CRO V).<sup>54</sup>

Kako bi se utvrdilo je li sekundarna prevencija poboljšala u razdoblju od 2003. do 2010. godine provedena je CRO-SURF studija. Pokazalo se da je 59% bolesnika s koronarnom bolešću srca koristilo statinsku terapiju, a 57% ih nije postiglo ciljne vrijednosti ukupnog kolesterola. Pozitivan se trend uočio u podacima koji su pokazali da je 68% ispitanika postiglo vrijednosti LDL-K-a <2mmol/L (vs. 68% bolesnika u TASPIC-CRO koji su postigli LDL-K <3 mmol/L).<sup>53</sup> Vrijedi spomenuti i presječno opservacijsko istraživanje u kojem je sudjelovalo 1849 ispitanika iz svih krajeva Hrvatske koji su liječeni statinima najmanje 6 mjeseci. Među njima je 81,3% ispitanika bilo visokog rizika, a najčešće korišten statin bio je atorvastatin. Značajan broj ispitanika nije ostvario zadane ciljeve liječenja, točnije samo je njih 35,5% postiglo ciljne vrijednosti LDL-K-a, a 33,4% ciljne vrijednosti ukupnog kolesterola (od toga 34% odnosno 32,3% s visokim SCORE rizikom).<sup>55</sup>

Iz svega navedenog možemo zaključiti da veliki broj bolesnika ne uspijeva postići preporučene vrijednosti LDL-K-a. Osim utjecaja na poboljšanje pacijentove adherencije, brojni autori ističu i potrebu korištenja potentnijih statina, korištenja odgovarajućih doza statina i primjenu kombinirane terapije za snižavanje lipida. Svakako, potrebne su i dodatne, nove terapijske strategije za uspješno liječenje dislipidemija, naročito kod visokorizične skupine bolesnika.

U skupinu koja često ne postiže ciljne vrijednosti LDL-K-a, spadaju i bolesnici s porodičnom hiperkolesterolemijom, ali i pojedinci intolerantne na statine.<sup>2</sup>

#### **3.1.4. Porodična hiperkolesterolemija**

Genetska povezanost između kolesterola u plazmi i srčanog udara objašnjena je 1938. kada je norveški liječnik, Carl Müller, opisao obitelji kod kojih se visoke razine kolesterola u plazmi prenose autosomno dominantno.<sup>56</sup> Bolest je nazvana porodična hiperkolesterolemija (engl. *familial hypercholesterolemia*). Otkriveno je da su kod ovih osoba povišene razine kolesterola povezane s 20-orostrukim povećanjem incidencije srčanih udara u srednjim godinama.<sup>57</sup> Porodična

hiperkolesterolemija najčešća je nasljedna monogenska bolest u ljudi koja uzrokuje preuranjenu i jako izraženu koronarnu bolest srca (KBS). Razlikujemo češći heterozigotni oblik (1:500), dok je homozigotni oblik rjeđi (1/160 000–1/300 000).<sup>2</sup> Najčešći uzrok porodične hiperkolesterolemije, u približno 95% slučajeva, je mutacija gena za LDL-receptore, što su prvi opisali Brown i Goldstein. Do sada je identificirano i opisano više od tisuću različitih mutacija koje uzrokuju reducirani ili potpuni gubitak funkcije LDL-receptora. U 4-5% slučajeva nađena je mutacija gubitka funkcije (engl. *gain of function*, GOF) gena za ApoB100. Vrlo rijetko (~1%) radi se o GOF mutacijama gena za PCSK9.<sup>58</sup> S obzirom na funkcionalnu pogrešku u LDL receptorima, onemogućen je unos i razgradnja LDL čestica u stanicama. Kao rezultat povišene su vrijednosti ukupnog i LDL-K u krvi. Vrijednosti LDL-K-a dosežu 7-12 mmol/L u heterozigota te 12-20 mmol/L pa i znatno više u homozigota. Također, pojava ksantoma, kasantelazmi te arcus corneae senilis prije 45 godine signal su za prisutnost ozbiljnih lipoproteinskih poremećaja. Rizik smrti od koronarne bolesti u tih je bolesnika čak do 100 puta veći nego u ostalih odraslih osoba. U smjernicama je posebno naglašeno da bolesnici s porodičnom hiperkolesterolemijom neovisno o koncentraciji LDL-K-a trebaju biti shvaćeni kao bolesnici s visokim rizikom i postići ciljnu koncentracija LDL-K-a nižu od 2,6 mmol/l, a ukoliko imaju i dokazanu neku KVB treba ih liječiti kao bolesnike s vrlo visokim rizikom i postići vrijednosti LDL-K-a niže od 1,8 mmol/L. S terapijom treba započeti čim prije nakon otkrivanja bolesti. Liječenje se započinje statinima visokog intenziteta, u većini slučajeva u kombinaciji s ezetimibom.<sup>59,60</sup>

Kod nekih homozigota i težih heterozigotnih oblika ponekad ni visoke doze statina u kombinaciji s ezetimibom nisu dovoljne za postizanje normalnih koncentracija ukupnog i LDL-K-a zbog čega je potrebno provoditi aferezu. Rezultati dvije opservacijske studije pokazali su da približno 80% odraslih bolesnika s heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom nije postiglo vrijednosti LDL-K-a <2,5 mmol/L unatoč primjeni maksimalnih doza statina, a u mnogim slučajevima i ezetimiba kao dodatne terapije.<sup>61,62</sup>

### 3.1.5. Statinska intolerancija

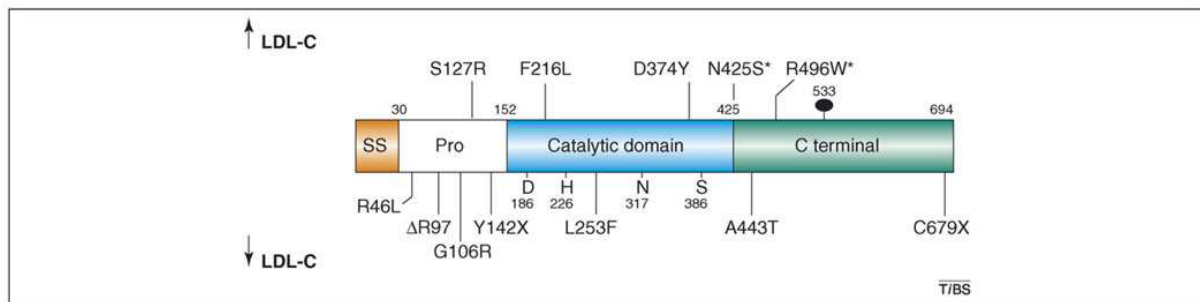
Postoji nekoliko definicija statinske intolerancije, a obilježava ih nepodnošenje statina u punoj terapijskoj dozi ili u bilo kojoj dozi. *Banach i sur.* pokušali su definirati statinsku intoleranciju kao nemogućnost toleriranja doze statina potrebne za dovoljno smanjenje KV rizika koja može nastati kao posljedica različitih nuspojava povezanih s uzimanjem statina: mišićne nuspojave, glavobolja, poremećaji spavanja, dispepsija, mučnina, osip, alopecija, erektilna disfunkcija, ginekomastija i/ili artritis. Može biti parcijalna (npr. samo na neke statine u određenim dozama) ili potpuna (svi statini u bilo kojoj dozi). Prema istraživanjima, statinska intolerancija javlja se u 10-15% slučajeva, od čega manje od 1% pacijenata razvije ozbiljne nuspojave kao što su miopatija ili rabdomioliza. Mišićne nuspojave najčešće su prijavljivane nuspojave statina, no podatci u kojoj mjeri se javljaju nisu uniformni i variraju od 5 do 15%. Također, opisane su i brojne interakcije različitih lijekova sa statinima koje mogu dodatno povisiti rizik od nuspojava. Statinsku intoleranciju je važno razlikovati od statinske rezistencije koja podrazumijeva nemogućnost postizanja ciljnih vrijednosti LDL-K-a (npr. zbog metaboličkog profila bolesnika).<sup>33,63,64</sup>

### 3.2. Otkriće PCSK9 i uloga u metabolizmu LDL-kolesterola

Seidah i sur. prvi su 2003. otkrili i opisali novu serinsku proteinazu, inicijalno nazvanu NARC-1 (engl. neural apoptosis-regulated convertase-1), poznatiju kao PCSK9.<sup>65</sup> Zajedno s PCSK9, konvertaze sisavaca čine obitelj od ukupno 9 sekrecijskih serinskih proteaza koje su odgovorne za proteolitičku obradu velikog broja polipeptidnih hormona, faktora rasta i njihovih receptora, adhezijskih molekula, enzima i različitih proteina. Sedam od njih (PC1, PC2, furin, PC4, PC5, PACE4 i PC7) aktivira stanične i patogene prekursore proteina, dok subtilizin keksin izozim 1 (SKI-1) i PCSK9 reguliraju homeostazu kolesterola i /ili lipida.<sup>66</sup> PCSK9 je glikoprotein sastavljen od 692 aminokiseline te se nalazi uglavnom u jetri, ali i tankom crijevu, bubrezima i centralnom živčanom sustavu. Sintetizira se kao zimogena



pro-PCSK9 (enzimski inaktivna) koja se sastoji se od signalnog peptida (AK 1-30), prodome (AK 31-152), katalitičke domene (AK 153-451) i C-terminalne domene (AK 452-692) (Slika 2.). Pro-PCSK9 se autokatalizira u endoplazmatskom retikulumu, ali prodome ostaje vezana za katalitičko mjesto blokirajući daljnju proteolitičku aktivnost (po čemu se PCSK9 razlikuje od ostalih članova proprotein konvertaza ), tako da je jedini do sada opisani supstrat za PCSK9 ona sama tj. njena prodome. Upravo je ova interakcija ključna za njenu sekreciju i funkciju. Nakon što se PCSK9 izluči iz stanice, veže se za EGF-A (eng. epidermal growth factor-like repeat A) domenu LDL receptora na površini jetre i dovodi do njegove razgradnje u lizosomima. Smanjenje broja LDL receptora na površini jetre dovodi do posljedičnog povećanja razine cirkulirajućeg LDL-K-a u plazmi.<sup>67,68</sup>



Slika 2. Mutacije PCSK9 koje rezultiraju povišenim ili sniženim vrijednostima LDL-K-a<sup>69</sup>

Iste godine kada je otkrivena PCSK9, Abifadel i sur. mapirali su regiju na humanom kromosomu 1 i između 41 gena upravo je gen za PCSK9 bio kandidat za autosomno dominantnu hiperkolesterolemiju. Identificirane su dvije missense mutacije dobivanja nove funkcije PCSK9 gena (S127R i F216L) te je postao jasan utjecaj PCSK9 u regulaciji metabolizma kolesterola. Mutacije su pronađene kod dvije francuske obitelji sa kliničkom dijagnozom autosomne dominantne hiperkolesterolemije, a kod kojih nisu detektirane mutacije ni LDL receptora ni ApoB100 gena.<sup>70</sup> Prijavljeno je još nekoliko GOF mutacija, povezanih sa blagom do umjerenom hiperkolesterolemijom i povećanim rizikom od KVB-i.<sup>71</sup> Suprotno tome, otkrivene su i mutacije gubitka funkcije (engl. loss of

function, LOF) gena za PCSK9 povezane sa niskim razinama LDL-K-a i smanjenjem kardiovaskularnog rizika.<sup>72</sup> Tako su primjerice dvije nonsense mutacije, koje su rezultirale LOF mutacijama gena za PCSK9, u podskupini Afro-Amerikanaca povezane s 40%-tnim sniženjem LDL-K-a. Nakon tri godine uspostavilo se da postoji veza između LOF mutacije i niskih razina LDL-K-a kao i značajnog smanjenja učestalosti koronarnih događaja čak i u populacijama koje imaju visoku prevalenciju ne-lipidnih čimbenika kardiovaskularnog rizika. Ovo je u skladu s rezultatima randomizacijske analize koji svjedoče da je dugoročna izloženost niskim razinama LDL-K-a od rane dobi povezana s tri puta većom redukcijom KVB-i nego što je uočeno kod terapije statinima koja započne kasnije u životu.<sup>73</sup>

Saznanja dobivena temeljem otkrića GOF i LOF mutacija PCSK9, bila su podloga za otkrivanje mehanizama kojima PCSK9 regulira metabolizam LDL-K-a i razvoj terapijski djelotvornih PCSK9 inhibitora.

### **3.2.1. Uloga SREBP-2, LDL receptora i PCSK9 u homeostazi kolesterola**

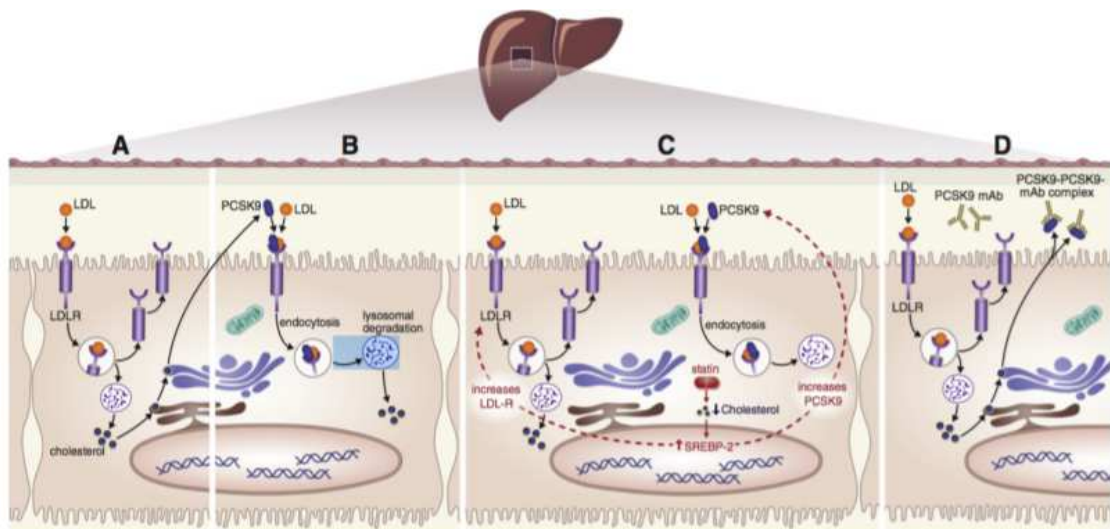
LDL čestice glavni su prijenosnik kolesterola iz plazme do različitih tkiva i sadrže oko 70% kolesterola prisutnog u krvi. Većinu LDL-K-a preuzima jetra, a ostatak se prenosi do perifernih tkiva. Uklanjanje LDL-K-a iz plazme odvija se putem LDL-receptora na površini hepatocita čiju su ulogu u metabolizmu kolesterola razjasnili Joseph L. Goldstein i Michael S. Brown, za što su dobili i Nobelovu nagradu. Opisali su tri nova stanična procesa, uključujući receptorima posredovanu endocitozu, recikliranje receptora i regulaciju receptora povratnom spregom. Preko LDL-receptora se vezuju i internaliziraju (ulaze u stanicu) lipoproteini koji sadrže ApoB ili ApoE. LDL-K je najvažniji fiziološki ligand za LDL-receptore i njegovo vezivanje za receptore odvija se preko specifičnog liganda za ApoB-100.<sup>74</sup> Ključni koraci u ovom procesu uključuju vezivanje LDL čestice za LDL-receptor pri neutralnoj pH vrijednosti na staničnoj površini, nakon čega dolazi do internalizacije LDL čestica zajedno sa LDL-receptorom u stanicu u obliku klatrinom obloženih jama. Kompleks se zatim dostavlja u endosome čiji je kiseli

okoliš okidač za oslobađanje vezanih lipoproteinskih čestica. Dok se LDL čestica razgrađuje na sastavnice, receptor se neoštećen vraća na površinu stanice spreman vezati sljedeću LDL česticu (Slika 3.A). Ovaj cijeli ciklus traje 10-15 min, te se dogodi preko 100 puta tijekom 20 sati.<sup>75,76</sup>

U održavanje homeostaze lipida sudjeluje cijeli niz proteina i signalnih puteva koji reguliraju njihovu apsorpciju, sintezu, transport, razgradnju i izlučivanje. Od važnijih kontrolnih proteina ističe se skupina SREBP (engl. *sterol regulatory element-binding proteins*) koji direktno aktiviraju transkripciju preko 30 gena uključenih u sintezu i apsorpciju kolesterola, masnih kiselina, triglicerida i fosfolipida.<sup>77,78</sup> Identificirane su tri glavne izoforme SREBP-a: SREBP-1a, -1c, i -2. Ekspresija SREBP-1a je kontinuirana u malim razinama, te je on potentni aktivator svih gena za SREBP što ga vrlo vjerojatno čini zaslužnim za održavanje bazalnih razina kolesterola i masnih kiselina. Suprotno tome, SREBP-1C selektivno aktivira gene uključene u sintezu masnih kiselina, dok SREBP-2 regulira gene uključene u homeostazu kolesterola aktivirajući transkripciju HMG-CoA sintetaze, HMG-CoA reduktaze, LDL-receptora i PCSK9. Kada je intracelularna razina kolesterola visoka, SREBP-2 se u membrani endoplazmatskog retikuluma nalazi u neaktivnom obliku prekursora vezan na SCAP (engl. *SREBP cleavage activating protein*). SCAP je senzor razine kolesterola. U slučaju da je razina kolesterola niska ovaj kompleks disocira s endoplazmatskog retikuluma te se transportira u Golgijevo tjelešce gdje se djelovanjem dvaju proteolitičkih enzima, SKI-1/S1P (engl. *protein convertase subtilisin kexin isozyme/Site-1 protease*) i S2P (engl. *intramembranous metalloprotease site-2 protease*), oslobađa N-terminalna domena SREBP-a koja sadrži regiju za vezivanje DNA. Ulaskom u jezgru, ovaj se fragment veže za SRE (engl. *sterol regulatory element*) kratku sekvencu koja je na 5'-kraju gena koji kodira HMG-CoA reduktazu kao i za neke druge gene koji sudjeluju u biosintezi kolesterola. U suprotnom, povećanjem razine kolesterola, blokirana je proteoliza kompleksa SREBP-SCAP, a N-terminalni fragment se u jezgri brzo razgrađuje.<sup>79</sup> Prilikom uzimanja statina koji u jetri inhibiraju HMG-CoA reduktazu i dovode do snižavanja koncentracije kolesterola, dolazi do aktivacije SREBP-2 i povećanja transkripcije i LDL-receptora i PCSK9 (Slika 3.C). Smatra se da

je zbog posljedičnog povećanja razine PCSK9 učinak statina potencijalno umanjen, dok bi s druge strane kombinacija statina i PCSK9 inhibitora mogla imati sinergistički hipolipemijski učinak.<sup>80</sup>

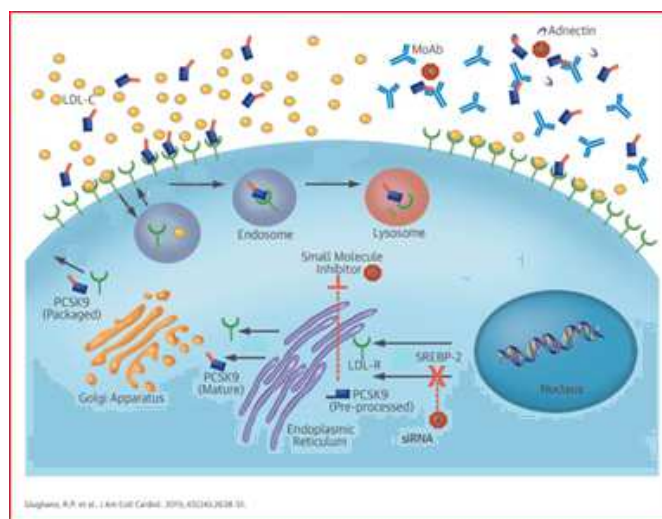
Mehanističke studije identificirale su 2 odvojena puta degradacije LDL-receptora putem PCSK9. U izvanstaničnom putu, izlučena (zrela) PCSK9 veže se za EGF-A domenu LDL-receptora što posljedično dovodi do endocitoze. U ovom slučaju dolazi do lizosomalne razgradnje oba proteina jer PCSK9 ostaje čvrsto vezana za LDL-receptor (Slika 3.B). Kao što je spomenuto, prilikom vezivanja LDL čestica za LDL-receptor dolazi do recikliranja LDL receptora, dok se čestica LDL-K-a razgrađuje na sastavnice (od kojih je jedna i kolesterol). Predložen je i unutarstanični put u kojem se nativna PCSK9 veže za LDL-receptor te ga usmjerava u lizosome gdje dolazi do razgradnje. Mehanizam kojim PCSK9 regulira degradaciju LDL-receptora nije u potpunosti razjašnjen, ali pretpostavlja se da uključuje i unutarstanične i izvanstanične puteve.<sup>66,80</sup>



Slika 3. Uloga PCSK9 u metabolizmu lipida: A) vezivanje LDL čestica za LDL-receptor - internalizacija LDL čestica zajedno sa LDL-receptorom u stanicu - razgradnja LDL čestica na sastavnice - povratak neoštećenog LDL-receptora površinu stanice B) vezivanje molekule PCSK9 za LDL-receptor i posljedična lizosomalna razgradnja LDL-receptora i PCSK9 C) aktivacija SREBP-2 i povećanje transkripcije LDL-receptora i PCSK9 kao posljedica uzimanja statina D) Učinak inhibicije PCSK9 primjenom monoklonskih protutijela usmjerenih na PCSK9<sup>81</sup>

### 3.2.2. Farmakološke strategije za inhibiciju PCSK9

Predloženo je nekoliko terapijskih pristupa za inhibiciju PCSK9. Neki od njih su: inhibicija sinteze PCSK9 pomoću malih interferirajućih molekula RNA (siRNA) ili antisense oligonukleotida; inhibicija vezanja PCSK9 na LDL-receptore pomoću monoklonskih protutijela, malih peptida ili adnektina i inhibicija autokatalitičke obrade PCSK9 pomoću malih molekula inhibitora ili primjerice korištenje PCSK9 cjepiva. Dan je kratak osvrt na navedene pristupe, dok će se detaljnije obraditi monoklonska protutijela usmjerena na PCSK9.



Slika 4. Neke od strategija koje dovode do inhibicije PCSK9: A) siRNA može blokirati transkripciju PCSK9 mRNA, B) male molekule inhibitori mogu ometati procesiranje PCSK9 (oba pristupa dovode do smanjene sinteze funkcionalne PCSK9), C) monoklonska protutijela i D) adnektini (sprječavaju vezivanje PCSK9 za LDL receptore)<sup>82</sup>

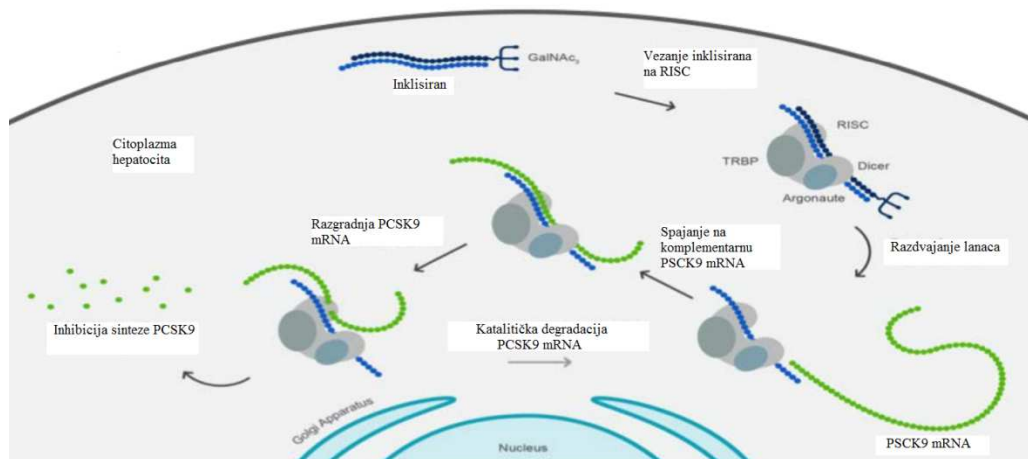
- Mimetički peptidi sastavljeni su od nekoliko kratkih sekvenci aminokiselina koje oponašaju dio strukture ciljnog proteina i mehanizam djelovanja ostvaruju putem kompetitivne inhibicije. Uloga sintetskih peptida u inhibiciji PCSK9 ispitana je 2008. godine kada je sintetski peptid nalik EGF-A blokirao interakciju između LDL-receptora i PCSK9.<sup>83</sup> Alternativni pristup je primjena kratkih fragmenata PCSK9 molekule koji se kompetitivno vežu za LDL-receptore. Tako su primjerice *in vitro* i na životnjskim modelima provedena ispitivanja pokazala da se izolirana C-terminalna domena PCSK9

„natječe“ s „čitavom“ PCSK9 u vezivanju za LDL-receptore te na taj način smanjuje razgradnju LDL-receptora.<sup>84</sup> Premda su ovi mali terapijski peptidi visoko specifični, jednostavni za modificiranje i proizvodnju te jeftini, nedostatak im je što zbog ograničene bioraspodivnosti zahtijevaju sistemsku primjenu. Naime, ukoliko nemaju odgovarajuću zaštitu, bit će proteolitički razgrađeni u gastrointestinalnom sustavu prije nego ostvare svoj terapijski učinak. Također, postoji mogućnost njihovog prolaska kroz krvno-moždanu barijeru.<sup>85</sup>

- Adnektini, poznati i pod nazivom monotijela, relativno su nova skupina terapijskih proteina. Trenutno je u procesu razvoja adnektin BMS-962476 koji je pokazao zadovoljavajuću učinkovitost u rezultatima kliničkih ispitivanja faze I. Radi se o malim molekulama ( $\leq 12$ kDa) nalik monoklonskim protutijelima, koje su sintetizirane po uzoru na humani fibronektin. Adnektini nemaju homologni slijed s protutijelima, ali posjeduju beta nabrane ploče s raznovrsnim petljama koje su slične varijabilnim domenama protutijela. Na taj se način mogu učinkovito vezati na terapijsko ciljno mjesto s visokim afinitetom i specifičnošću.<sup>86,87</sup> S obzirom da je veličina adnektina negdje između peptida i imunoglobulina, dolazi do njihove brze filtracije kroz bubrege zbog čega su za *in vivo* primjenu potrebna poboljšanja u vidu farmakokinetičkih modifikacija što je u spomenutom slučaju postignuto konjugacijom s polietilen glikolom. Daljnja će istraživanja razjasniti terapijski potencijal ovih malih proteina.<sup>88,89</sup>

- RNA interferencija pomoću malih interferirajućih molekula RNA (engl. *small interfering RNAs* ili *short interfering RNAs*, siRNAs) jedna je od metoda korištenih za sprječavanje procesa translacije odnosno sinteze ciljnog proteina. Kao nova terapijska metoda postala je zanimljiva nakon saznanja da u eukariotskim stanicama postoje mikro RNA koje posreduju u posttranskripcijskom utišavanju gena. Razjašnjavanjem mehanizama kojima dolazi do utišavanja gena, razvijen je egzogeni put inhibicije koji koristi prirodni siRNA put. Egzogeni siRNA vezuje se RISC kompleks (od engl. *RNA induced silencing complex*) proteina koji svojim helikaznom aktivnošću razdvaja lance egzogene siRNA te dolazi do komplementarnog spajanja lanca s ciljnim transkriptom odnosno PCSK9 mRNA

(engl. messenger ribonucleic acid), njene razgranje i utišavanja gena.<sup>90</sup> Kao prvi inhibitor sinteze PCSK9 u jetri ispituje se dugodjelujuća siRNA pod nazivom inkisiran. Rezultati multicentričnog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja faze 2 (ORION-1) na 497 ispitanika pokazali su dobru podnošljivost uz značajna sniženja LDL-K-a i PCSK9 u periodu od 6 mjeseci. Najveće sniženje LDL-K-a, za 52%, postignuto je primjenom dvije doze od 300 mg.<sup>91,92</sup> Lijek se trenutačno ispituje u fazi 3 kliničkih istraživanja. Mehanizam djelovanja prikazan je na slici 5.

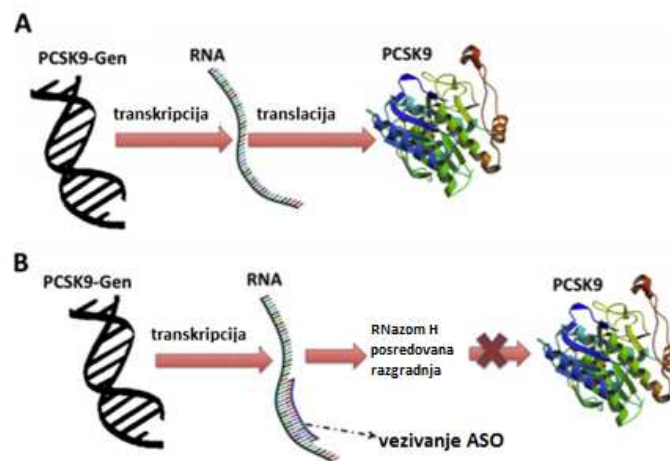


Slika 5. Mehanizam djelovanja inkisirana<sup>93</sup>

- Antisense oligonukleotidi (ASO) su kratki jednolančani sintetski analozi prirodnih nukleinskih kiselina dizajnirani za specifično vezivanje na ciljnu mRNA. Spajanjem ovih sintetičkih oligonukleotida za određene dijelove mRNA dolazi do induciranja njene selektivne razgradnje i sprječavanja translacije mRNA u protein (Slika 6.). Zbog mogućnosti djelovanja visokom specifičnošću, ASO na ovaj način mogu utjecati na sintezu velikog broja proteina, pa i onih uključenih u metabolizam lipoproteina. Stoga, ovaj je terapijski pristup jako zanimljiv u posljednje vrijeme jer otvara mogućnost kontrole metabolizma i razine lipida. Kao dodatna prednost, navodi se njihov metabolizam u bubrezima i jetri, a pri tom je izbjegnuta interakcija s citokrom P450 sustavom.<sup>94-96</sup>

Klinički najnapredniji ASO je mipomersen koji inhibira sintezu ApoB100 u jetri putem vezivanja na ApoB glasničku mRNA i sprječavanja njene translacije. FDA je 2013. odobrila mipomersen injekcije

(doziranje 1x tjedno) kao „liječnik siročić“ u indikaciji dodatne terapije hipolipemicima i dijeti za liječenje pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom. Provedeno je više ispitivanja učinkovitosti i sigurnosti mipomersena kod tih bolesnika pri čemu je vrijednost LDL-K-a pala za oko 25% u prvih 26 tjedana uzimanja lijeka. Ovaj je lijek FDA stavila pod uokvireno upozorenje („black box“) zbog ozbiljnog rizika od toksičnosti jetre. Naime, postoji mogućnost abnormalnog porasta jetrenih enzima i nakupljanja masti u jetri. Stoga, kroničnom primjenom mipomersena prijeti opasnost od progresivnog oboljenja jetre. Rezultati dugotrajnih produžetaka ispitivanja pokazuju da uz nastavak liječenja dolazi do stabilizacije.<sup>97</sup>



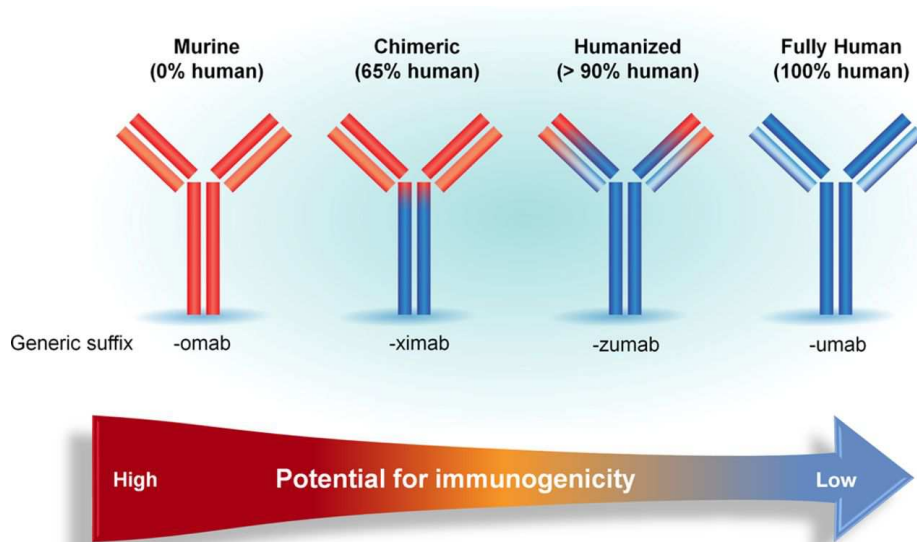
Slika 6. Mehanizam djelovanja mipomersena.<sup>98</sup>

Osim mipomersena, trenutno se ispituju brojne terapijske mete među kojima su ApoC-III mRNA, Lp(a) mRNA i angiopoetin-3 mRNA. Kao vrlo obećavajuća pokazala se i PCSK9 mRNA, koja slično kao i ona za ApoB, ima izraženu ekspresiju u jetri. U ovom slučaju primjenjivala se naprednija tehnologija, tzv. LNA (engl. *locked nucleic acid*) tehnologija koja omogućuje dizajniranje kraćih, a potentnijih anti-PCSK9 oligonukleotida.<sup>99</sup>



▪ Primjena PCSK9 cjepiva kao metode PCSK9 inhibicije temelji se na poticanju imunološkog sustava na stvaranje dugodjelujućih PCSK9 antitijela visokog afiniteta. Jedno od ispitivanja provedenih na životinjskim modelima pokazalo je ~50%-tno sniženje LDL-K-a i ~30%-tno sniženje ukupnog kolesterola.<sup>100</sup>

▪ Protutijela (imunoglobulini) su glikoproteini proizvedeni u plazma stanicama, a odlikuju se specifičnošću u vezivanju za ciljani antigen. Razvoj terapijskih monoklonskih protutijela započeo je 1975. kada su Milstein i Koehler predstavili tehnologiju hibridoma stanica za što su dobili i Nobelovu nagradu. Od tada je razvijeno više različitih metoda za njihovu proizvodnju. Danas razlikujemo četiri vrste terapijskih monoklonskih protutijela: mišja (nastavak –omab), kimerna (nastavak -ksimab), humanizirana (nastavak –zumab, npr. bokocizumab) i humana (nastavak –umab, npr. alirokumab) (Slika 7.). Napretkom znanosti i razvojem molekularno-bioloških metoda razvijala su se monoklonska protutijela s boljom podnošljivošću, većom specifičnošću za vezivanje na ciljani antigen, dužim poluvijekom i smanjenim imunogenim potencijalom.



Slika 7. Tijek razvoja monoklonskih protutijela i njihov imunogeni potencijal.<sup>101</sup>

Terapijska monoklonska protutijela uglavnom pripadaju skupini imunoglobulina G. Danas predstavljaju već dobro etabliranu terapiju u brojnim stanjima, uključujući autoimune bolesti, karcinome i infektivne bolesti. Terapija monoklonskim protutijelima pruža određene prednosti u odnosu na druge terapije: reduciran je rizik za interakcije s drugim lijekovima jer se ne metaboliziraju u jetri i bubrezima zbog čega je izbjegnuta interakcija sa sustavom citokroma P450 i drugim transportnim proteinima, odlikuju se visokom specifičnošću i učinkovitošću s manje učestalim doziranjem, a njihova veličina ograničava prolazak u centralni živčani sustav. Također, mala je vjerojatnost da će dovesti do blokade kalijevih kanala i produljiti QT interval te izazvati promjene srčane repolarizacije. Iako se relativno dobro podnose, primjena monoklonskih protutijela može biti povezana s nuspojavama koje su često specifične za ciljani antigen i terapijsko područje primjene. No, javljaju se i o antigenu-neovisne nuspojave kao što je npr. hipersenzitivnost.<sup>101-103</sup>

### **3.3. Monoklonska protutijela usmjerena na PCSK9**

Monoklonska protutijela usmjerena na PCSK9 primjer su izuzetno brzog prijenosa genetičkog istraživanja u kliničku primjenu. Alirokumab i evolokumab pripadaju skupini humanih monoklonskih IgG1 odnosno IgG2 protutijela proizvedenih tehnologijom rekombinantne DNA na staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka.<sup>6,7</sup>

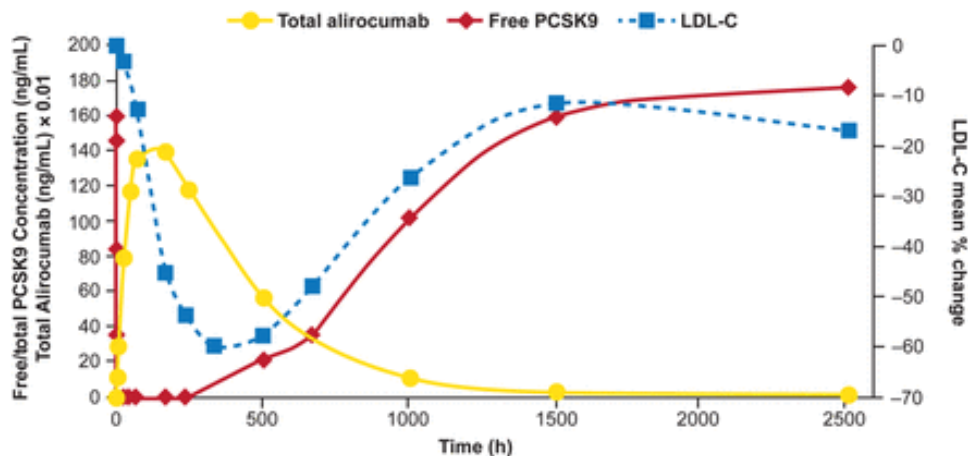
#### **3.3.1 Farmakokinetička i farmakodinamička svojstva**

Lunvel i sur. istraživali su relativnu farmakodinamiku, farmakokinetiku i sigurnost alirokumaba primijenjenog u jednoj dozi u obliku supkutanih injekcija na tri različita mjesta – nadlakticu, abdomen i bedro. Kako su dobiveni c/t bili slični na sva tri mjesta, zaključili su da se alirokumab može naizmjenjično injicirati u abdomen, nadlakticu ili bedro. Medijani vremena postizanja vršne koncentracije (Tmax) iznose 3-7 dana (u dozama od 50 do 300 mg). Apsolutna bioraspoloživost alirokumaba nakon supkutane primjene je približno 85%. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 2 do 3 doze, uz približno dvostruki omjer kumulacije. Alirokumab se prvenstveno raspodjeljuje u cirkulacijski sustav, na što ukazuje volumen distribucije koji je nakon intravenske primjene iznosio oko 0,04 do 0,05 l/kg. Očekivani metabolički put alirokumaba je razgradnja do malih peptida i pojedinačnih aminokiselina. Također, s obzirom da se radi o biološkom lijeku, ne očekuje se ni učinak na enzime citokrom P450 sustava. Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da je medijan prividnog poluvijeka kod monoterapije alirokumabom (75mg ili 150mg svaka dva tjedna) iznosi 17 do 20 dana, a u kombinaciji sa statinima 12 dana. Ova se pojava objašnjava učinkom statinske terapije na povećanu proizvodnju PCSK9 što je prethodno objašnjeno. Zabilježene su dvije faze eliminacije alirokumaba: eliminacija preko saturabilnog vezivanja na ciljni protein (PCSK9) koja se odvija pri niskim koncentracijama, te eliminacija nesaturabilnim proteolitičkim putem pri višim koncentracijama. Kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne i jetrene funkcije nije

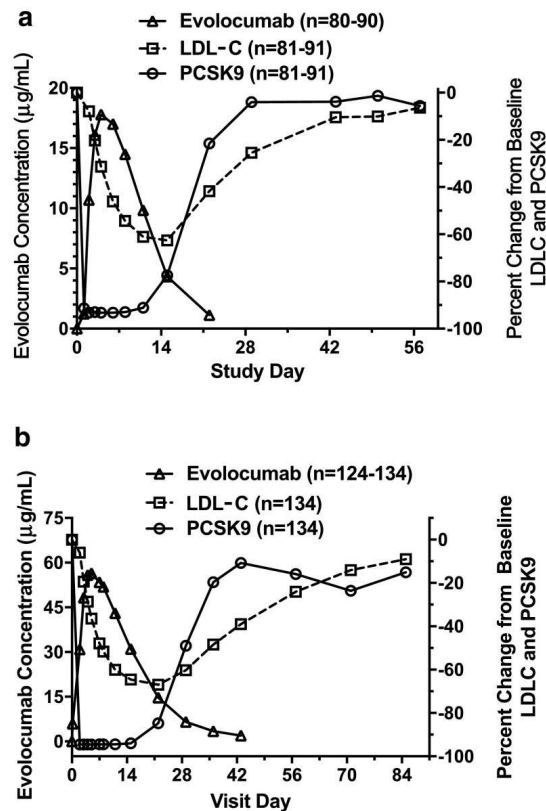
potrebno prilagođavati dozu. Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije, a podatci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije su ograničeni.

Kao što je već spomenuto, alirokumab je u brojnim kliničkim istraživanjima pokazao značajan učinak u sniženju koncentracija LDL-K-a. Uz navedno, liječenje alirokumabom može dovesti i do sniženja vrijednosti trigliceridima bogatih ostalih lipoproteina vrlo niske (engl. very low density lipoprotein, VLDL) i srednje gustoće (engl. intermediate-density lipoprotein, IDL) koji se vezuju na LDL-receptore, što dokazuje sniženje vrijednosti ApoB-a i TG-a. Pokazalo se da alirokumab dovodi i do snižavanja vrijednosti Lp(a). Međutim, LDL-receptor ima nizak afinitet za Lp(a) pa stoga točan mehanizam kojim alirokumab snižuje vrijednost Lp(a) nije posve razjašnjen.<sup>7,104-106</sup>

Odnosi između koncentracije PCSK9 inhibitora, slobodne (nevezane) PCSK9 u plazmi i učinka na sniženje LDL-K-a (%) nakon jednokratne sc. primjene alirokumaba i evolokumaba prikazani su na slikama 8. ( za alirokumab) i 9. ( za evolokumab).



Slika 8. Odnos između monoklonskih protutijela protiv PCSK9 (alirokumaba)/slobodne PCSK9 u plazmi i koncentracije LDL-K-a: neposredno prije primjene PCSK9 inhibitora, PCSK9 molekule slobodno cirkuliraju u plazmi ili su vezane na LDL receptore; nakon sc. administracije alirokumab se brzo apsorbira u cirkulaciju, te se s visokim afinitetom i specifičnošću veže za slobodne PCSK9 molekule zbog čega plazmatske koncentracije slobodnih PCSK9 naglo padaju, do gotovo nemjerljivih razina; spriječavanjem vezivanja PCSK9 za LDL-receptore, manje je LDL-receptora izloženo endocitozi, njihov broj na staniци se povećava, a time i dostupnost za uklanjanje LDL-K-a; s vremenom se PCSK9 protutijela metaboliziraju i njihova koncentracija pada; rast plazmatskih koncentracija slobodnih PCSK9 posljedično je praćen porastom koncentracija LDL-K-a.<sup>106</sup>



Slika 9. Odnos između PCSK9 monoklonskih protutijela (evolokumaba)/slobodne PCSK9 u plazmi i koncentracije LDL-K-a: a) kod primjene jednokratne doza evolokumaba od 140 mg sc; b) kod primjene jednokratne doze evolokumaba od 420 mg sc. Do maksimalne supresije nevezane PCSK9 došlo je nakon 4h. Koncentracija nevezane PCSK9 vratila se na početnu vrijednost kada je koncentracija evolokumaba pala ispod mjerljivih granica. Pri tome nije uočeno postojanje kompezatornih mehanizama koji tijekom perioda ispiranja evolokumaba iz organizma dovode do povećanja razina PCSK9 ili LDL-K-a iznad početnih vrijednosti.<sup>107</sup>

Medijan vršne kocentracije nakon jednokratne primjene sc. doze od 140 mg ili 420 mg, postiže se nakon 3 do 4 dana. Apsolutna bioraspoloživost nakon sc. primjene procijenjena je na 72%. Distribucija evolokumaba u tkivima je ograničena. Efektivni poluvijek života iznosi 11-17 dana. Eliminacija se, kao kod alirokumaba, odvija saturabilnim i nesaturabilnim putem.

Osim učinka na sniženje LDL-K-a, evolokumab je u kliničkim istraživanjima pokazao i učinak na sniženje ukupnog kolesterola, ApoB-a, non-HDL-K-a, VLDL-a, TG-a, te je doveo do porasta koncentracija HDL-K-a i ApoA1. Istraživanja su pokazala i učinak na sniženje Lp(a) za približno 20-25% što se održalo kroz 52 tjedna.<sup>6,107</sup>

### 3.3.2. Pregled kliničkih studija

U nastavku rada iznesene su važnije kliničke studije faze III za evolokumab i alirokumab. S obzirom da se radi o relativno novoj skupini lijekova, puno je pitanja koja ostaju otvorena, a željno se iščekuju i rezultati studija koje će dati podatke o njihovoj dugoročnoj sigurnosti i učinku na kardiovaskularne bolesti. Za očekivati je da će ova otkrića imati utjecaj na buduće smjernice za liječenje dislipidemija.

### 3.3.3. Evolokumab – kliničke studije

Evolokumab je opsežno ispitivan u kliničkom programu PROFICIO (*Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different Populations*) koji se (do danas) sastoji od 32 klinička ispitivanja koja uključuju približno 38 700 ispitanika. Evolokumab je u ispitivanjima primijenjivan jedanput mjesečno ili svaka dva tjedna kod različitih skupina bolesnika:

- U kombinaciji sa statinima kod bolesnika s hiperlipidemijom (LAPLACE-2)
- Kod bolesnika s hiperlipidemijom intolerantnih na statine (GAUSS-2/GAUSS-3)
- Kao monoterapija kod bolesnika s hiperlipidemijom (MENDEL-2)
- Kod bolesnika čije su povišene razine kolesterola uzrokovane genetičkim poremećajem – heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom (RUTHERFORD-2 i TAUSSIG)
- Kod bolesnika čije su povišene razine kolesterola uzrokovane genetičkim poremećajem – homozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom (TESLA i TAUSSIG)

Ukupno 5 ispitivanja faze III dati će podatke o dugoročnoj sigurnosti i učinkovitosti primjene evolokumaba: FOURIER, DESCARTES, OSLER-2, GLAGOV i TAUSSIG.

Evolokumab je odobren u sljedećim terapijskim indikacijama:

1. kod odraslih osoba s primarnom hiperkolesterolemijom (heterozigotna porodična i stečena) ili miješanom dislipidemijom, kao dodatak dijeti:
  - u kombinaciji sa statinom ili sa statinom s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne mogu postići ciljne vrijednosti LDL-K uz maksimalno podnošljive doze statina ili
  - sam ili u kombinaciji s drugim hipolipemicima u bolesnika koji ne podnose statine ili u kojih je statin kontraindiciran.
2. u odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina s homozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom u kombinaciji s drugim terapijama za snižavanje lipida.<sup>6</sup>

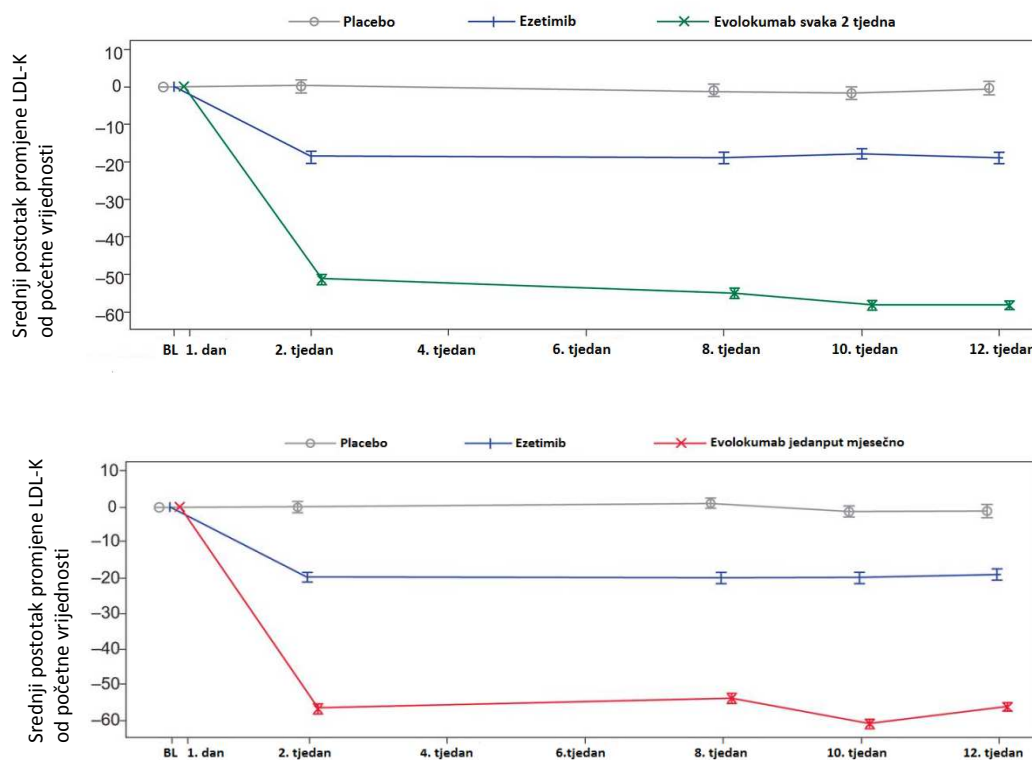
### 3.3.3.1. MENDEL- 2

MENDEL-2 (*Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Patients Currently Not Receiving Drug Therapy For Easing Lipid Levels-2*) je randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo, placebo i ezetimibom kontrolirano istraživanje koje je ispitalo učinkovitost i sigurnost evolokumaba kod bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom koji nisu bili na terapiji statinima. S obzirom da statini reguliraju proizvodnju PCSK9, procjena evolokumaba kao monoterapije bila je nužna za razumijevanje njegovog farmakodinamskog i sigurnosnog profila u populaciji koja nije bila na statinskoj terapiji ili imala povijest statinske intolerancije, naročito u onim dozama koje su predviđene za primjenu u kliničkoj praksi. Kao primarni cilj pratilo se sniženje LDL-K-a u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s ezetimibom i placebo. Za ispitivanje sigurnosnog profila pratila se pojavnost štetnih događaja koji zahtijevaju medicinsku intervenciju, ozbiljnih štetnih događaja, razvoj anti-evolokumab protutijela, porast jetrenih enzima 3 puta, bilirubina 2 puta i kreatinin kinase (CK) 5

puta više od normalnih vrijednosti. U studiju su uključeni ispitanici (N=614) s koncentracijama LDL-K-a  $\geq 2,6$  mmol/L i  $< 4,9$  mmol/L , TG  $\geq 4,5$  mmol/L i FRS-om (engl. *Framingham Risk Score* )  $\leq 10\%$ . Rezultati su pokazali značajno sniženje LDL-K-a od početne vrijednosti u periodu od 12 tjedana praćenja i kod dvotjednog i kod mjesečnog doziranja evolokumaba. Evolokumab je snizio LDL-K za 55 – 57% više u odnosu na placebo (p <0,001) i za 38–40 % više u odnosu na ezetimib (p <0,001) (Tablica 2., Slika 10.).

Tablica 2. Rezultati MENDEL-2 ispitivanja

<b>Sniženje LDL-K u odnosu na placebo</b>	Prosjek 10. i 12. tjedna	-57%
	12. tjedan	-55%
<b>Sniženje LDL-K u odnosu na ezetimib</b>	Prosjek 10. i 12. tjedna	-40%
	12. tjedan	-38%



Slika 10. Srednji postotak promjene LDL-K-a od početne vrijednosti do vrijednosti u 12. tjednu kod primjene evolokumaba svaka 2 tjedna i jedanput mjesečno.



Približno 70% ispitanika koji su primali evolokumab postiglo je razine LDL-K-a <1,8 mmol/L u usporedbi s ~1,5% na ezetimibu i ~0,5% na placebo. Evolokumab je doveo do sniženja ApoB-a, TG-a, Lp(a) i non-HDL-K-a (sve p <0.05). Rezultati su također pokazali porast koncentracije HDL-K-a (p<0.05). Pojavnost štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja, te porast razine CK i AST/ALT bili su usporedivi između svih skupina. Nadalje, reakcije na mjestu injiciranja bile su rijetke i nisu se razlikovale po grupama ili po mjestu injiciranja. Djelotvornosti i podnošljivosti evolokumaba bila je slična bez obzira na režim doziranja.<sup>6,8,108,109</sup>

### 3.3.3.2. RUTHERFORD-2

RUTHERFORD-2 (engl. *Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder*) je multicentrično, randomizirano, dvostruko-slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje. Cilj ispitivanja bio je procijeniti učinkovitost i sigurnost evolokumaba kod pacijenata sa heterozigotnim oblikom porodične hiperkolesterolemije koji unatoč statinskoj terapiji (s uključenim ezetimibom ili bez njega) nisu postigli koncentracije LDL-K-a niže od 2,6 mmol/L.

Studija je uključila 331 pacijenta u dobi od 18-80 godina starosti koji su randomizirani u četiri skupine (2:2:1:1). Prva skupina primala je evolokumab 140 mg sc. svaka dva tjedna (n=111), druga evolokumab 420 mg jednom mjesečno (n=110), treća placebo sc. svaka dva tjedna (n=55), a četvrta placebo sc. jednom mjesečno (n=55). Ispitivanje je trajalo 12 tjedana.

Oba režima doziranja bila su klinički ekvivalentna i dovela su do značajnog sniženja LDL-K-a u odnosu na placebo, uz dobru podnošljivost. Prosječno sniženje LDL-K-a prikazano je u tablici 3. Pojavnost štetnih događaja bila je slična u obje grupe. Štetni događaji koji se su se češće javljali u pacijenata koji su bili na evolokumabu su nazofaringitis [19 pacijenata (9%) na evolokumabu vs. 5 pacijenata (5%) na

placebu] i nuspojave povezane s mišićnim sustavom [10 pacijenata (5%) na evolokumabu vs. 1 pacijenat (1%) na placebo].<sup>6,9,110,</sup>

Tablica 3. Rezultati RUTHERFORD-2 studije

Prosječno sniženje LDL-K-a u grupi koja je primala evolokumab svaka dva tjedna u odnosu na placebo	Prosjek 10. i 12. tjedna	-60,2% (p<0,0001)
	12. tjedan	-59,2% (p<0,0001)
Prosječno sniženje LDL-K-a u grupi koja je primala evolokumab jedanput mjesečno u odnosu na placebo	Prosjek 10. i 12. tjedna	-65,6% (p<0,0001)
	12. tjedan	-61,3% (p<0,0001)

### 3.3.3.3. LAPLACE-2

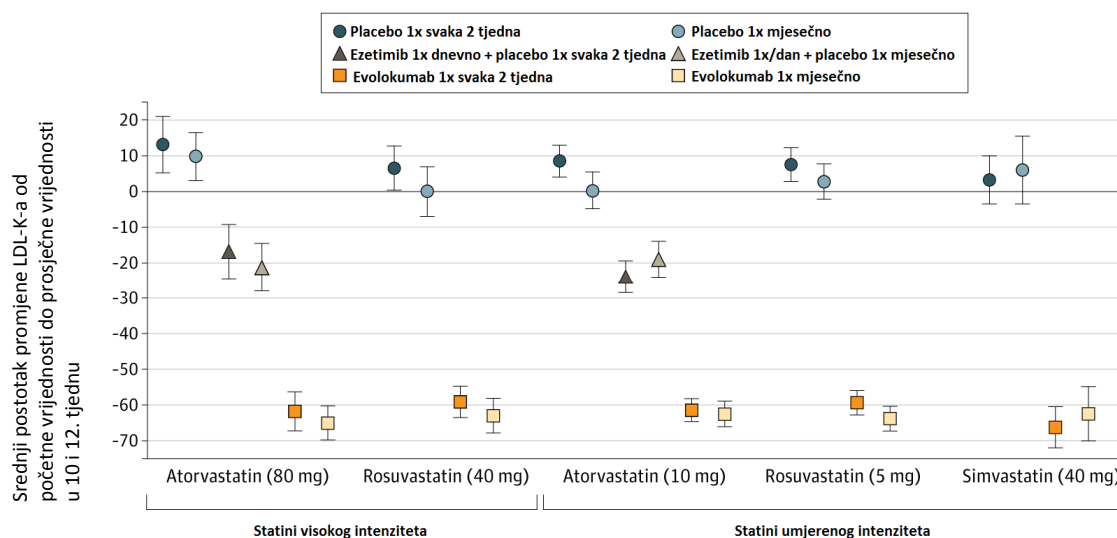
LAPLACE-2 (*LDL-C Assessment With PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy-2*) istraživanje pokušalo je dati odgovor na pitanje hoće li dodatak evolokumaba na umjereno i visoko intenziviranu statinsku terapiju kod osoba s primarnom hiperkolesterolemijom i miješanom dislipidemijom dodatno sniziti LDL-K. Riječ je o randomiziranom, dvostruko slijepom, placeboom i ezetimibom kontroliranom ispitivanju koje je uključilo ukupno 2067 ispitanika koji su praćeni kroz period od 12 mjeseci.

Randomizirani su u dvije skupine:

1. Ispitanici koji su primali statine visokog intenziteta: atorvastatin 80 mg (N=487) ili rosuvastatin 40 mg (N=366)
2. Ispitanici koji su primali statine umjerenog intenziteta: atorvastatin 10 mg (N=485), rosuvastatin 5 mg (N=365) i simvastatin 40 mg (N=354).

Nakon 4 tjedna, što je bio period uzet za stabilizaciju lipida, pacijenti (N=1899) su ponovno randomizirani kako bi se usporedila kombinacija evolokumaba i rosuvastatina odnosno simvastatina s

placebom, dok je kombinacija evolokumaba i atorvastatina uspoređivana s ezetimibom i placebom. Rezultati su pokazali značajno sniženje početnih vrijednosti LDL-K-a do srednje vrijednosti u 10. i 12. tjednu u svim skupinama s evolokumabom u terapiji (p <0,001). U tablicama 4. i 5. detaljnije je prikazano sniženje LDL-K-a (%) u svim ispitivanim skupinama.



Slika 11. Rezultati LAPLACE-2 studije

Tablica 4. Promjena LDL-K-a od početne vrijednosti do srednje vrijednosti u 10. i 12. tjednu: umjereno intenzivna statinska terapija

	Atrovastatin 10 mg				Simvastatin 40 mg				Rosuvastatin 5 mg			
	Ezetimib + placebo		Evolokumab + placebo		Placebo		Evolokumab		Placebo		Evolokumab	
	1x / dan + 1x svaka 2 tjedna	1x / dan + 1x mjesečno	1x / dan + 1x / dan + 1x / dan + 1x svaka 2 tjedna	1x svaka 2 tjedna + 1x mjesečno	1 x svaka 2 tjedna	1x mjesečno	1x svaka 2 tjedna	1x mjesečno	1x svaka 2 tjedna	1x mjesečno	1x svaka 2 tjedna	1x mjesečno
Δ LDL-K, %	-23,9	-19,0	-61,4	-62,5	3,3	6,0	-66,2	-62,4	7,6	2,8	-59,3	-63,8

\*Evolokumab vs. ezetimib ili placebo: p <0,001 u svim skupinama

Tablica 5. Promjena LDL-K-a od početne vrijednosti do srednje vrijednosti u 10. i 12. tjednu: visoko intenzivna statinska terapija

	Atrovastatin 80 mg						Rosuvastatin 40 mg			
	Placebo + placebo		Ezetimibe + placebo		Evolokumab + placebo		Placebo		Evolokumab	
	1x / dan + 1x svaka 2 tjedna	1x / dan + 1x mjesečno	1x svaka 2 tjedna + 1x / dan	1x mjesečno + 1x / dan	1x svaka 2 tjedna	1x mjesečno + 1x / dan	1x svaka 2 tjedna	1x mjesečno	1x svaka 2 tjedna	1x mjesečno
Δ LDL-K, %	13,1	9,8	-16,9	-21,3	-61,8	-65,1	6,6	0	-59,1	-62,9

\*Evolokumab vs. ezetimib ili placebo: p <0,001 u svim skupinama

Neželjeni događaji bili su podjednako prijavljivani u svim ispitivanim skupinama. U skupini pacijenata na evolokumabu najčešće su se javljali bol u leđima, glavobolja, artralgiya, mišićni spazmi i bol u ekstremitetima (ukupno <2%).<sup>6,10,111</sup>

### 3.3.3.4. TESLA Part B

TESLA Part B (*Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia*) je međunarodno, multicentrično, randomizirano, dvostruko-slijepo, placebo-kontrolirano ispitivanje koje je provedeno na 49 bolesnika u dobi od 12 do 65 godina s dijagnozom homozigotne porodične hiperkolesterolemije koji nisu bili na aferezi. Ispitanici su barem 4 tjedna prije ulaska u istraživanje primali stabilnu terapiju za snižavanje lipida, nakon čega su randomizirani u dvije skupine u omjeru 2:1. Prva skupina primala je evolokumab u dozi od 420 mg jedanput mjesečno, a druga skupina placebo jedanput mjesečno u razdoblju od 12 tjedana. Srednja početna vrijednost LDL-K-a iznosila je 9 mmol/L (svi ispitanici primali su statine, a njih 94% i ezetimib). Rezultati su pokazali značajno sniženje LDL-K-a za 31,9% (apsolutna razlika 2,4 mmol/L) u usporedbi s placebo (p<0,0001) uz dobru podnošljivost. Naime, pojavnost štetanih događaja nastalih tijekom liječenja u grupi na placebo bila je 63% (u 10 od 16 ispitanika), dok je u skupini na evolokumabu iznosila 36% (12 od 33 ispitanika). Najčešće su bile infekcije gornjih dišnih puteva (9%).<sup>6,11,112</sup>

### 3.3.3.5.TAUSSIG

TAUSSIG (*Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders*) je otvoreni petogodišnji produžetak istraživanja u tijeku u svrhu ispitivanja dugoročne djelotvornosti i sigurnosti evolokumaba kod bolesnika s teškom porodičnom hiperkolesterolemijom (uključujući i bolesnike s HoFH) koji nisu dobro regulirani postojećim terapijama za snižavanje lipida. Kao primarni ishod prati se pojavnost štetnih događaja nastalih tijekom liječenja, a kao sekundarni ishodi sniženje LDL-K-a, te ostalih lipidnih parametara (ukupni kolesterol, ApoB, non-HDL-K, TG/HDL-K i ApoB/ApoA1). Podstudija TAUSSIG istraživanja imala je zadatak ispitati dugoročnu učinkovitost i sigurnost evolokumaba kod bolesnika sa homozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom koji nisu bili dobro regulirani postojećom terapijom za snižavanje lipida. U ispitivanju je sudjelovalo 106 bolesnika, a srednja vrijednost trajanja praćenja iznosila je 1,7 godina. Rezultati su pokazali da je nakon 12 tjedana evolokumab, doziran jedanput ili dvaput mjesečno u dozi od 420 mg, doveo do sniženja LDL-K-a za 20,6% (1,50 mmol/L) od početne vrijednosti (8,6 mmol/L) uz dobru podnošljivost. Učinak liječenja održao se do 48. tjedna. Podizanje doze s 420 mg jedanput mjesečno na 420 mg svaka dva tjedna rezultiralo je dodatnim sniženjem LDL-K-a za 8,3 % (0,77 mmol/L) kod bolesnika koji nisu bili na aferezi. Najčešće prijavljeni štetni događaji nastali tijekom liječenja bili su nazofaringitis (13%), gripa (12%), glavobolja (10%) i infekcije gornjih dišnih puteva (10%).<sup>6,12,113</sup>

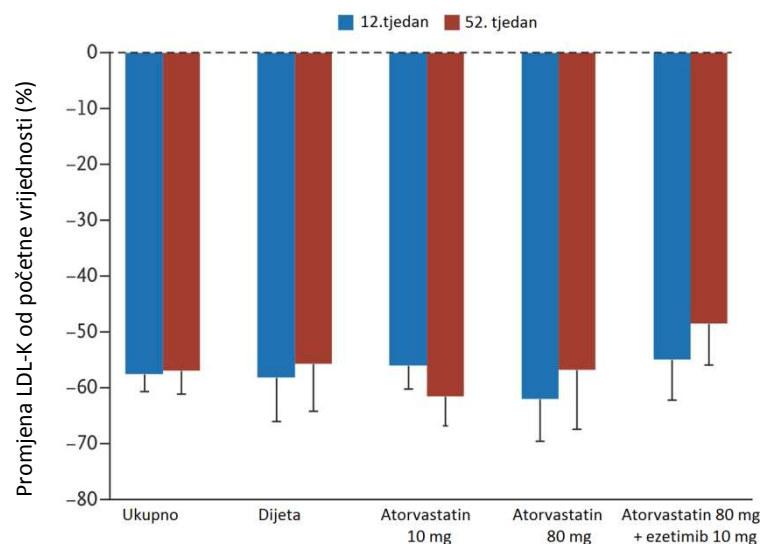
### 3.3.3.6.DESCARTES

DESCARTES (*Durable Effect of PCSK9 Antibody Compared with placebo Study*) je randomizirano, multicentrično, dvostruko-slijepo i placebom kontrolirano ispitivanje u kojem se tijekom 52 tjedna uspoređivao evolokumab s placebom kod ukupno 901 pacijenata s hiperlipidemijom. Ispitanici su na osnovu izmjerenih razina LDL-K-a, prethodne primjene statinske terapije i izmjerenog KV rizika uključeni u jednu od podskupina sa nekim od sljedećih terapijskih režima: dijeta, dijeta plus

atorvastatin 10 mg 1x dnevno, dijeta plus atorvastatin 80 mg 1x dnevno, dijeta plus atorvastatin 80 mg 1x dnevno plus ezetimib 10 mg 1x dnevno.

Kao primarni cilj uspoređivala se postotna promjena LDL-K-a od početne vrijednosti do vrijednosti izmjerene u 52. tjednu kod ispitanika koji su primali evolokumab u odnosu na ispitanike koji su primali placebo. Također, ove vrijednosti pratile su se i zasebno za svaku od 4 podskupine.

Srednja sniženja LDL-K-a u ispitivanim skupinama iznosila su: 55,7±4,2% u skupini koja je bila na dijeti, 61,6±2,6% u skupini koja je primala 10 mg atorvastatina, 56,8±5,3% u grupi koja je primala 80 mg atorvastatina, 48,5±5,2% u skupini koja je primala kombinaciju atorvastatina 80 mg i ezetimiba 10 mg ( $p < 0,001$  u svim skupinama).



Slika 12. Promjena u razinama LDL-K-a (%) od početne vrijednosti do vrijednosti u 12. i 52. tjednu u skupini na evolokumabu u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo.

Terapija evolokumabom snizila je i razine ApoB-a, non-HDL-K-a, Lp(a) i TG-a. Ukupna učestalost štetnih događaja tijekom liječenja bila je slična i u evolokumab i u placebo skupini [448 od 599 bolesnika (74,8%) vs. 224 od 302 bolesnika (74,2%)]. Najčešći štetni događaji bili su nazofaringitis, infekcije gornjih dišnih puteva, gripa i bol u leđima, a javljali su se češće kod ispitanika na evolokumabu. Ozbiljni štetni događaji pojavili su se u 33 bolesnika (5,5%) koji su primali evolokumab i

13 bolesnika (4,3%) koji su primali placebo. Štetni događaji koji su doveli do prekida ispitivanja prijavljeni su u 13 bolesnika (2,2%) na evolokumabu i 3 bolesnika (1,0%) na placebo.

Važno je naglasiti da se u ovom ispitivanju mjerila i razina nevezane PCSK9, te se pokazalo da su razlike među skupinama u 1. tjednu bile minimalne, unatoč razlikama u početnim vrijednostima, što ukazuje da je gotovo sva PCSK9 vezana za antitijela. Početne razine PCSK9 bile su više kod bolesnika koji su primali visoke doze atorvastatina u usporedbi s ostalim skupinama, a osim toga, u ovoj skupini uočeno je brže povećanje razina PCSK9 4 tjedna nakon davanja svake doze evolokumaba dovodeći do zaključka da je stopa proizvodnje PCSK9 povećana u bolesnika koji primaju statinske visokog intenziteta.<sup>6,13,114</sup>

### 3.3.3.7. GLAGOV

GLAGOV (*GLobal Assessment of Plaque ReGression with a PCSK9 AntibOdy as Measured by IntraVascular Ultrasound*) studija ispitivala je utjecaj evolokumaba na progresiju aterosklerotske bolesti koronarnih arterija odnosno učinak evolokumaba u modificiranju aterosklerotskog plaka u koronarnim arterijama bolesnika s angiografski dokazanom koronarnom bolešću koji su bili na kroničnoj statinskoj terapiji. Ispitivanje je bilo randomizirano, multicentrično, dvostruko-slijepo, placebo kontrolirano te je u njemu sudjelovalo 968 ispitanika. Srednja početna vrijednost LDL-K-a iznosila je 2,4 mmol/L. Redukcija progresije aterosklerotskog plaka mjerila se IVUS (engl. *intravascular ultrasound*) tehnikom. Kao primarni ishod pratila se promjena u postotku volumena ateroma (engl. *percent atheroma volume*, PAV) u 76. tjednu. U bolesnika na terapiji evolokumabom PAV se smanjio za 0,95%, dok je na terapiji placebo porastao za 0,05% ( $p < 0,001$ ). Kod 64,3% ispitanika vs. 47,3% na placebo, došlo je do regresije plaka. U usporedbi s placebo, u skupini na evolokumabu postignute su niže vrijednosti LDL-K-a (2,41 vs. 0,95 mmol/L,  $p < 0,001$ ).<sup>6,14,115</sup>

### 3.3.3.8. OSLER

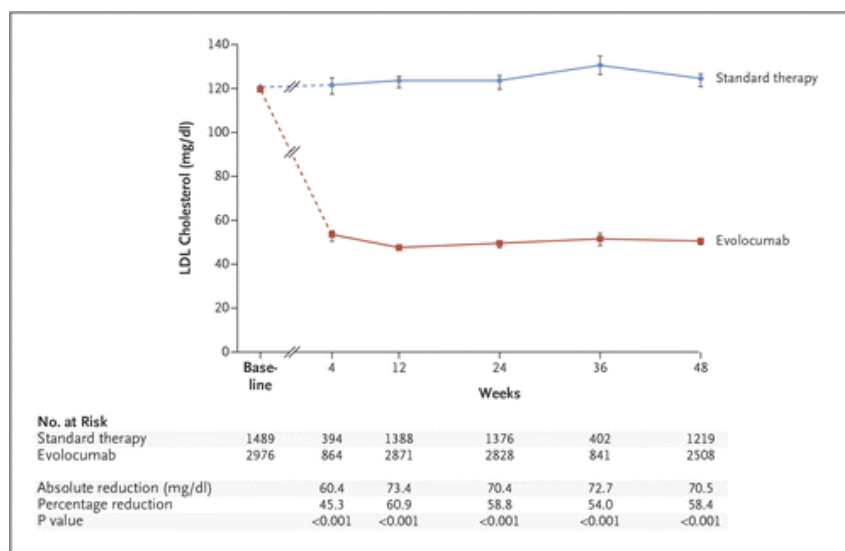
Kako bi se prikupili podatci o dugoročnoj sigurnosti, profilu nuspojava, sniženju LDL-K-a i učincima na KV ishode dizajnirane su studije OSLER-1 (*Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol 1*), za ispitanike koji su završili 1 od 5 kliničkih ispitivanja faze 2 i OSLER-2, za one koji su završili 1 od 7 kliničkih ispitivanja faze 3. Radi se o multicentričnim, randomiziranim, kontroliranim i otvorenim produžecima ispitivanjima koja su kao primarni cilj pratila incidenciju štetnih KV događaja, a dodatno se pratio sigurnosni profil kroz pojavnost ozbiljnih štetnih događaja, štetnih događaja koji vode do prestanka uzimanja terapije, poremećaja u razinama CK i testovima jetrene funkcije, kao i razvoj protutijela na evolokumab. Postotci promjene LDL-K-a i ostalih lipoproteina od početne vrijednosti pratili se se kao sekundarni ciljevi.

Ukupno 4465 ispitanika (1324 iz OSLER-1 i 3141 iz OSLER-2) podvrgnuto je ponovnoj randomizaciji u omjeru 2:1. Prva grupa primala je evolokumab u dozi od 140 mg svaka dva tjedna ili 420 mg jedanput mjesečno uz standardnu terapiju, dok je druga grupa bila na standardnoj terapiji. U prijašnjim ispitivanjima oba su režima doziranja pokazala prosječno sniženje LDL-K-a za otprilike 60%. Na početku ispitivanja 70,1% ispitanika primalo je statinsku terapiju, a njih 80,4% imalo je barem jedan faktor rizika.

Štetni događaji pojavili su se u 69,2% ispitanika grupe koja je primala evolokumab i kod 64,8% ispitanika grupe koja je primala standardnu terapiju. Pojavnost ozbiljnih štetnih događaja bila je podjednaka u obje grupe (7,5%), kao i porast razina aminotransferaze (1,0 % vs. 1,2%) i kreatinin kinaze (0,6% vs. 1,1%). Premda niska (<1%), pojavnost neurokognitivnih štetnih događaja bila je učestalija kod ispitanika na evolokumabu. Reakcije na mjestu injiciranja javile su se u 4,3% ispitanika koji su primali evolokumab. Nakon medijana praćenja od 11,1 mjeseci evolokumab je snizio razine LDL-K-a za 61%, non-HDL-K-a za 52%, apoB-a za 47,3%, ukupnog kolesterola za 36,1%, TG-a za 12,6% i Lp(a) za 25,5% u odnosu na standardnu terapiju ( $p < 0,001$ ). Vrijednosti kolesterola ispod 2,6 mmol/L potsiglo je 90,2% ispitanika, a vrijednosti niže od 1,8 mmol/L 73,6% ispitanika u 12. tjednu. Porast HDL-K-a također je bio statistički značajan i iznosio je 7% ( $p < 0,001$ ). Pratilo se smanjenje stope



kardiovaskularnih događaja (smrtnost, TIA, zatajivanje srca, moždani udar, akutni koronarni sindrom). U periodu praćenja od 48 tjedna, stopa kardiovaskularnih događaja iznosila je 0,95% u skupini koja je primala evolokumab vs. 2,18% u skupini koja je bila standardnoj terapiji (HR 0,47; 95% CI, 0,28 - 0,78; p=0,003).<sup>6,15,116</sup>



Slika 13. Promjene u koncentracijama LDL-K-a u OSLER ispitivanju u periodu od 48 tjedana praćenja. Za mmol/L potrebno pomnožiti sa 0,02586.

Ispitanici su po završetku ispitivanja (52 tjedna za OSLER-1 i 48 tjedana za OSLER-2) stekli uvjete za ulazak u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem su mogli uzimati lijek još godinu dana (OSLER-2) ili 4 godine (OSLER-1). Nedavno prikazani rezultati OSLER-1 ispitivanja na kongresu AHA 2018. u Chicagu pokazali su kontinuirani učinak evolokumaba u promatranom razdoblju. Promatrano od početka ispitivanja, sniženja LDL-K-a u odnosu na kontrolnu skupinu, iznosila su na kraju svake godine, redom, 59%, 56%, 57%, 56%, 56%. Štetni događaji (ozbiljni štetni događaji) bili su prijavljeni na kraju svake godine u, redom, 80% (7%), 74% (7%), 71% (8%), 67% (7%), 65% (7%) ispitanika.<sup>117</sup>

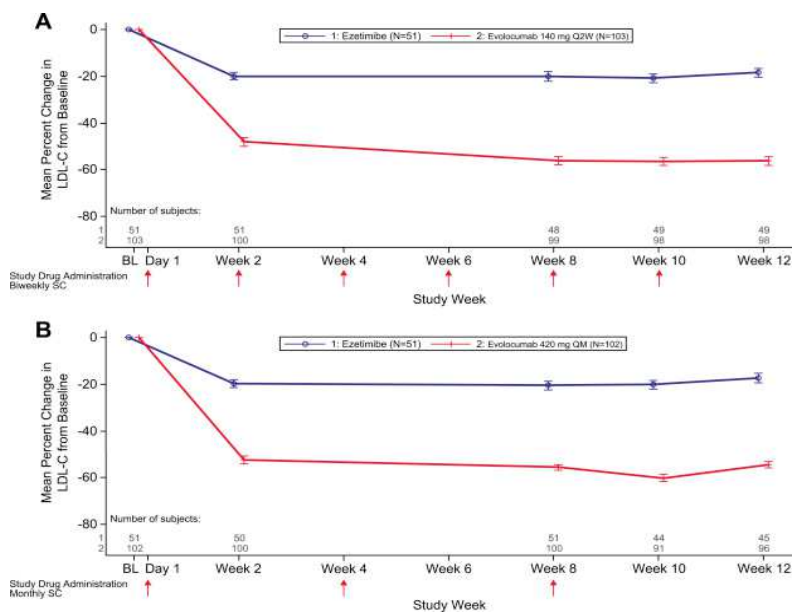
### 3.3.3.9.GAUSS-2

GAUSS-2 (*Goal Achievement after Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects*) je međunarodno, multicentrično, randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje provedeno na

bolesnicima koji ne podnose na statine ili njihovu učinkovitu dozu. U ispitivanju je sudjelovalo 307 ispitanika koji su randomizirani u 4 skupine (2:2:1:1)

1. Evolokumab sc. u dozi 140 mg svaka dva tjedna + placebo oralno 1x dnevno
2. Evolokumab sc. u dozi 420 mg 1x mjesečno + placebo oralno 1x dnevno
3. Placebo sc. svaka dva tjedna + ezetimib 10 mg 1x dnevno
4. Placebo sc. 1x mjesečno + ezetimib 10 mg 1x dnevno

Evolokumab je značajno snizio LDL-K u odnosu na ezetimib u periodu od 12 tjedana (Slika 14). Značajno su snižene i vrijednost Lp(a) i to za 27% kod doziranja svaka dva tjedna, odnosno 22% kod doziranja evolokumaba jedanput mjesečno. Štetni događaji povezani s mišićima pojavili su se u 12% bolesnika liječenih evolokumabom i 23% bolesnika liječenih ezetimibom. Štetni događaji koji su se pojavili u liječenju i abnormalnosti u laboratorijskim parametrima bili su usporedivi u svim ispitivanim skupinama.<sup>118</sup>



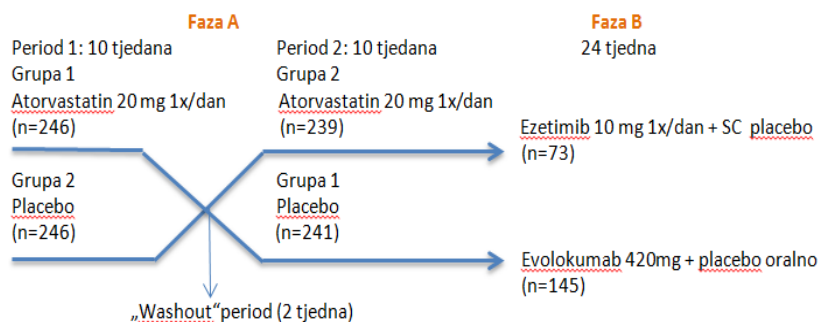
Slika 14. A) Evolokumab, doziran dva puta mjesečno, snizio je LDL-K za 53% od početne vrijednosti (plava linija) vs. ezetimib za 37% (crvena linija),  $p < 0,001$ . B) Evolokumab, doziran jedanput mjesečno, snizio je LDL-K za 56% od početne vrijednosti vs. ezetimib za 39% (crvena linija),  $p < 0,001$ .

BL (od engl. *baseline*, početna vrijednost); Q2W (od engl. *every 2 weeks*, svaka dva tjedna); QM (od engl. *monthly*, mjesečno).

### 3.3.3.10. GAUSS-3

GAUSS-3 (*Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-3*)

GAUSS-3) je randomizirano kliničko ispitivanje koje je dizajnirano u 2 faze kako bi se prvo identificirali pacijenti s mišićnim nuspojavama uzrokovanim statinima, a zatim usporedila učinkovitost i podnošenje 2 nestatinske terapije. Stoga se u fazi A koristila „crossover“ procedura s atorvastatinom ili placeboom koja je detektirala ispitanike koji imaju mišićne nuspojave samo kod primjene atorvastatina, a ne placeboa. U fazi B ispitanici su randomizirani na evolokumab 420 mg mjesečno ili ezetimib 10 mg jedanput dnevno kroz 24 tjedna.



Slika 15. Dizajn GAUSS-3 ispitivanja (prilagođeno prema literaturnom navodu 119.).

Studija je zbog mišićnih nuspojava prekinuta u 5 od 73 (6,8%) ispitanika na ezetimibu i 1 od 145 (0,7%) ispitanika na evolokumabu. Razlika u sniženju LDL-K-a između evolokumaba i placeboa iznosila je 36,1%. Mišićne nuspojave javile su se kod 28,8% ispitanika na ezetimibu i 20,7% ispitanika na evolokumabu ( $p=0,17$ ).<sup>119, 120</sup>

### 3.3.3.11. FOURIER

Vrlo iščekivana studija FOURIER studija (*The Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) imala je zadatak razjasniti hoće li dodavanje evolokumaba statinskoj terapiji sniziti incidenciju velikih KV događaja kod pacijenata sa klinički značajnom

vaskularnom bolešću. Primarni ishod bio je kompozit kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda, moždanog udara, hospitalizacije zbog nestabilne angine ili koronarne revaskularizacije.

U ovo randomizirano, dvostruko-slijepo, placebo-kontrolirano ispitivanje uključena su 27 564 ispitanika s KV bolešću u anamnezi i visokim rizikom od nastanka rediciva u dobi između 40 i 85 godina te koncentracijama LDL-K-a na tašte  $\geq 1,8$  mmol/L ili non-HDL-K-a  $> 2,6$  mmol/L, te razinom TG-a  $\leq 4,5$  mmol/L. Ispitanici su randomizirani u dvije skupine u omjeru 1:1. Prva skupina primala je evolokumab u dozi od 140 mg svaka dva tjedna ili 420 mg jednom mjesečno, dok je druga skupina primala placebo sc.

U usporedbi s placebo, u grupi koja je primala evolokumab ostvareno je značajno sniženje LDL-K-a za 59% (s 2,4 mmol/L na 0,78 mmol/L). Primarni ishod dogodio se kod 1344 (9,8%) ispitanika koji su primali evolokumab i kod 1563 (11,3%) ispitanika na placebo (HR, 0,85; 95% CI, 0,79 – 0,92;  $p < 0,001$ ), odnosno dodatak evolokumaba osigurao je redukciju relativnog rizika primarnih kompozitnih ishoda za 15%, dok je smanjenje rizika od sekundarnih kompozitnih ishoda (KV smrt, infarkt miokarda, moždani udar) iznosilo 20% .

Klinička korist proizlazi uglavnom iz sniženja nefatalnih događaja (većim dijelom IM i koronarne revaskularizacije). Ukoliko se uzme u obzir trajanje studije, rezultati su preklopivi s rezultatima koji su uočeni kod primjene statinske terapije.<sup>16</sup>

### 3.3.4. Alirokumab – kliničke studije

U svrhu sveobuhvatne procjene djelotvornosti i sigurnosti alirokumaba u velikom rasponu kliničkih uvjeta i skupina bolesnika dizajniran je ODYSSEY klinički program. Ovaj se program sastoji od 14 studija faze 3 s više od 23 500 uključenih ispitanika, a cilj mu je ispitati sigurnost i učinkovitost alirokumaba kao monoterapije ili kombinacijske terapije s drugim hipolipemicima u širokoj populaciji bolesnika, uključujući one s visokim KV rizikom i primarnom hiperkolesterolemijom, zatim bolesnike s primarnom hiperkolesterolemijom intolerantne na statinsku terapiju, te bolesnike s heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom koji nisu postigli odgovarajuću kontrolu drugim hipolipemicima.

Neke od studija koje će biti iznesene obrađuju sljedeće skupine bolesnike:

- s heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom: FH I, FH II, HIGH FH
- s visokim rizikom od KVB-i: COMBO I, COMBO II, LONG TERM
- intolerantne na statine: ALTERNATIVE

Iznesene su i dodatne studije na odabranim populacijama: MONO, OPTIONS I, OPTIONS II, OUTCOMES.

Evolokumab je odobren u odraslih osoba s primarnom hiperkolesterolemijom (heterozigotna porodična i stečena) ili miješanom dislipidemijom kao dodatak dijeti:

- u kombinaciji sa statinom ili sa statinom i drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika

koji ne mogu postići ciljne vrijednosti LDL-K-a uz maksimalno podnošljive doze statina ili

- samostalno ili u kombinaciji s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne

podnose statine ili u kojih je primjena statina kontraindicirana.<sup>7,121</sup>

### 3.3.4.1. ODYSSEY MONO

ODYSSEY MONO (*Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Ezetimibe in Patients With Hypercholesterolemia*) prva je studija iz ODYSSEY programa u kojoj se ispitala sigurnost, učinkovitost i podnošljivost alirokumaba kao monoterapije u usporedbi s ezetimibom. U ovom randomiziranom, dvostruko-slijepom i dvostruko-placebom kontroliranom ispitivanju sudjelovali su pacijenti s umjerenim KV rizikom koji nisu primali statine ili neke druge hipolipemike i čije su razine LDL-K-a bile između 2,6 i 4,9 mmol/L. Jedna je skupina primala ezetimib u dozi od 10 mg na dan (N=51), a druga skupina dozu od 75 mg alirokumaba sc. svaka dva tjedna (N=52). Ukoliko razina LDL-K-a u 8. tjednu nije bila ispod 1,8 mmol/L, doza alirokumaba se od 12. tjedna titrirala do 150 mg. Kao primarni cilj pratilo se srednje sniženje LDL-K-a od početne vrijednosti do vrijednosti u 24. tjednu. Alirokumab je u studiji ODYSSEY MONO pokazao superiornost u sniženju LDL-K-a u odnosu na ezetimib jer je u prosjeku snizio LDL-K za 47,2%, dok je prosječno sniženje na terapiji ezetimibom iznosilo 15,6% ( $p < 0,0001$ ). Rezultati *on-treatment* analize u skladu su s rezultatima *intention-to-treat* analize (sniženje LDL-K-a u 24. tjednu za 51,1% kod ispitanika na alirokumabu vs. 17,2% na ezetimibu;  $p < 0,0001$ ). Vrijednosti LDL-K-a  $< 1,81$  mmol/L je u 12. tjednu (prije postupnog povećanja doze) postiglo 57,7% bolesnika u odnosu na 0% bolesnika koji su primali ezetimib.

Ovo je bila prva studija u kojoj je korišten dozirni režim 75 mg svaka dva tjedna. Premda je broj ispitanika uključenih u studiju bilo relativno mali, svrha ovog ispitivanja bila je dobiti podatke o monoterapiji alirokumabom koji će služiti kao dopuna onima koji se očekuju iz ODYSSEY Phase 3 kliničkog progama. Studija je zaključila da alirokumab u dozi 75 mg osigurava redukciju LDL-K-a  $> 50\%$  kod većine pacijenata umjerenog KV rizika koji nisu na statinskoj terapiji. Sigurnost je procijenjena na temelju izvještaja o prijavljenim štetnim događajima, lokalnoj podnošljivosti (reakcije na mjestu primjene), laboratorijskim parametrima, vitalnim znakovima, fizičkim znakovima i elektrokardiogramu. Sigurnosni parametri i podnošljivost bili su podjednaki u obje skupine zbog čega

je alirokumab prepoznat kao jedna od mogućnosti liječenja hiperlipidemija u slučajevima kada je potrebna alternativa statinskoj terapiji.<sup>7,17,122</sup>

### 3.3.4.2. ODYSSEY FH1 I FH2

Ispitivanja ODYSSEY FH1 i FH2 (*Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy*) su randomizirana, dvostruko-slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja koja su za cilj imala procijentni učinak dugotrajne terapije alirokumabom kroz 78 tjedana kod pacijenata s heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom. Provedena su u 115 centara diljem svijeta i uključila su 735 bolesnika [N(FH1)=486, N(FH2)=249] koji unatoč primjeni maksimalno podnošljivih doza statina (uz dodatnu terapiju koja modificira lipide ili bez nje) nisu ostvarili ciljne vrijednosti LDL-K-a prema važećim smjernicama za primarnu i sekundarnu prevenciju. Pacijenti su randomizirani u dvije skupine u omjeru 2:1. Prva skupina je primala alirokumab u dozi 75 mg svaka dva tjedna, a druga skupina placebo. Ukoliko su vrijednosti LDL-K-a bile iznad 1,8 mmol/L, u 12. tjednu je doza alirokumaba podignuta na 150 mg. Kod oba ispitivanja se kao primarni ishod pratila postotna promjena LDL-K-a od početne vrijednosti do vrijednosti u 24. tjednu. Važno je istaknuti da je preko 80% bolesnika primalo visoke doze statina, a više od polovine ezetimib u dozi od 10 mg. Rezultati su prikazani u tablici 6. Vrijednosti LDL-K-a <1,8 mmol/L u 24. tjednu (neovisno o KV riziku) postiglo je 59,8% ispitanika u FH1 ispitivanju i 68,2% ispitanika u FH2 ispitivanju.

Postotak ispitanika koji su prijavili štetne događaje nastale tijekom liječenja, ozbiljne štetne događaje, te one koji su vodili prekida liječenja bio je usporedan u obje skupine u pojedinačnim studijama. Nešto češće bile su reakcije na mjestu primjene u skupini koja je primala alirokumab.<sup>7,18,123,124</sup>

Tablica 6. Primarni i odabrani sekundarni ishodi (ITT analiza\*\*\*)

	FH I			FH II		
	Alirokumab (n = 322)	Placebo (n = 163)	% Razlika vs. placebo	Alirokumab (n = 166)	Placebo (n = 81)	% Razlika vs. placebo
Izračunati LDL-K, LS srednja vrijednost ± SE						
Početna vrijednost, mmol/L	3,7 ± 0,1	3,7 ± 0,1		3,5 ± 0,1	3,5 ± 0,1	
Vrijednost u 24. tjednu, mmol/L	1,8 ± 0,1	4,0 ± 0,1		1,8 ± 0,1	3,5 ± 0,1	
% -tna promjena LDL-K-a od početne vrijednosti do vrijednosti u 24.tjednu (primarni ishod)						
	-48,8 ± 1,6	9,1 ± 2,2	-57,9 ± 2,7**	-48,7 ± 1,9	2,8 ± 2,8	-51,4 ± 3,4**
95 %-tni interval pouzdanosti						
			-63,3 do -52,6			-58,1 do -44,8
<b>ODABRANI SEKUNDARNI ISHODI UČINKOVITOSTI</b>						
Bolesnici (%) s ili bez preboljenih KV događaja koji su postigli LDL-K <1,8 mmol/L ili <2,6 mmol/L u 24.tjednu						
	72,2**	2,4		81,4**	11,3	
Bolesnici (%) koji su postigli koncentracije LDL-K <1,8 mmol/L u 24.tjednu (neovisno o prethodnim KV događajima)						
	59,8**	0,8		68,2**	1,2	

\*p <0,05; \*\*p <0,0001 vs. placebo, LS srednja vrijednost (engl. *least squares*, srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata), SE (engl. *standard error*, standardna pogreška), \*\*\*ITT (od engl. *Intention to treat*, populacija za analizu prema namjeri liječenja)

### 3.3.4.3. ODYSSEY HIGH FH

ODYSSEY HIGH FH (*Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher*) je randomizirano, dvostruko-slijepo, placebo-kontrolirano ispitivanje učinkovitosti i sigurnosti primjene alirokumaba u dozi od 150 mg svaka 2 tjedna kod bolesnika s heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom. Ispitanici su minimalno 4 tjedna prije ulaska u studiju primali maksimalno podnošljive doze statina (± druga terapija za snižavanje lipida), a njihove koncentracije LDL-K-a bile su iznad 4,1 mmol/L. U 24. tjednu srednja razlika u postotku sniženja LDL-K-a između alirokumaba i placeba iznosila je 39,1% (p<0,0001). Ove su se vrijednosti održale do 78. tjedna. Pojavnost većine štetnih događaja bila je

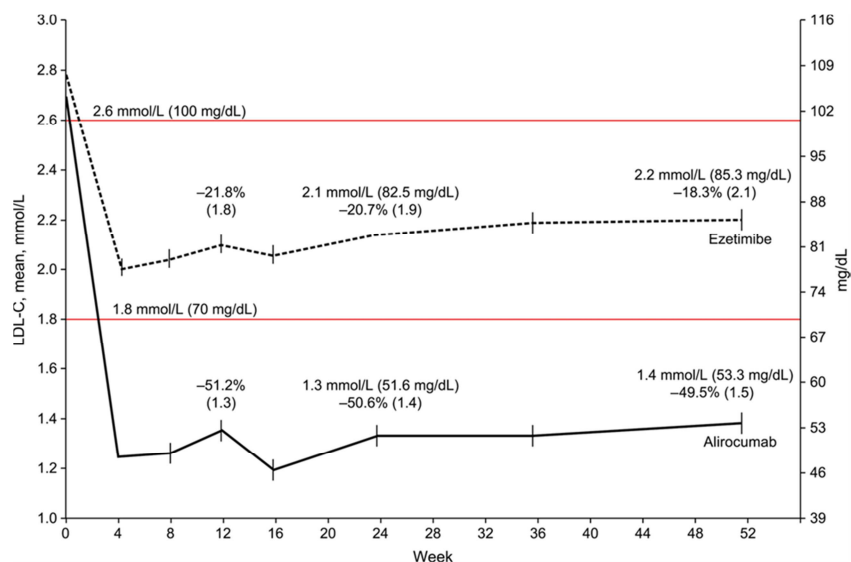


usporedna među ispitivanim skupinama. Reakcije na mjestu primjene alirokumaba bile su češće (8,3%) u odnosu na placebo (5,7%).<sup>7,19,125</sup>

### 3.3.4.5. COMBO II

ODYSSEY COMBO II (*Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins*) je multicentrično, dvostruko-slijepo i ezetimibom kontrolirano ispitivanje koje je uspoređivalo učinkovitost i sigurnost alirokumaba i ezetimiba kao dodatne terapije kod 720 ispitanika s neadekvatno kontroliranom hiperkolesterolemijom koji su primali maksimalno podnošljive doze statina. Ispitanici su mogli pristupiti istraživanju ukoliko su više od godinu dana u terapiji imali rosuvastatin u dozi od 20 ili 40 mg, atorvastatin 40 ili 80 mg ili simvastatin 80 mg, uz uvjet da je doza bila stabilna minimalno 4 tjedana prije ulaska u studiju. Ispitanici su imali dokazanu KVB i vrijednosti LDL-K-a  $\geq 1,8$  mmol/L ili su pripadali visokorizičnoj skupini bez dokumentirane KVB-i s vrijednostima LDL-K  $\geq 2,6$  mmol/L. Podijeljeni su u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala alirokumab u dozi od 75 mg svaka dva tjedna i skupinu koja je primala ezetimib u dozi 10 mg 1x dnevno. Doza je u 12. tjednu podignuta na 150 mg ukoliko su vrijednosti LDL-K-a u 8. tjednu bile  $\geq 1,8$  mmol/L. U 24. tjednu srednja razlika postotne promjene vrijednosti LDL-K-a u odnosu na početnu vrijednost između alirokumaba i ezetimiba iznosila je 29,8% ( $p < 0,0001$ ). Ukupno je 77% ispitanika na alirokumabu i 45,6% na ezetimibu postiglo vrijednosti LDL-K-a  $< 1,8$  mmol/L ( $p < 0,0001$ ).

Kontinuirani učinak alirokumaba na sniženja LDL-K-a uočen je i u periodu praćnja u trajanju od 2 godine. Alirokumab je u 104. tjednu doveo do sniženja LDL-K-a za 49%, dok je kod pacijenta na ezetimibu ono iznosilo 17 % ( $p < 0,0001$ ).<sup>7,20,126</sup>



Slika 16. Postignute vrijednosti LDL-K-a prema vremenskim točkama studije (ITT analiza). Postotci naznačeni u 12. i 24. tjednu prikazuju postotnu promjenu LDL-K-a u odnosu na početnu vrijednost. Vrijednosti naznačene u 24. i 52. tjednu prikazuju postignute vrijednosti LDL-K-a.

### 3.3.4.6. ODYSSEY ALTERNATIVE

ODYSSEY ALTERNATIVE (*Study of Alirocumab in Patients With Primary Hypercholesterolemia and Moderate, High, or Very High Cardiovascular (CV) Risk, Who Are Intolerant to Statins*) je istraživanje koje je usporedilo alirokumab s ezetimibom kod pacijenata s umjerenim ili visokim KV rizikom i primarnom hiperkolesterolemijom koji su imali statinsku intoleranciju. U ovom slučaju statinska intolerancija definirana je kao nepodnošenje 2 ili više statina (od kojih je jedan primijenjen u najmanjoj odobrenoj dozi) zbog pojave štetnih događaja u mišićno-koštanom sustavu (npr. bol, slabost grčevi). Ispitanici (N=361) su podijeljeni u 3 skupine u omjeru 2:2:1. Prva skupina je primala alirokumab u dozi 75 mg svaka dva tjedna, druga skupina primala je ezetimib od 10 mg jednom dnevno, a treća atorvastatin u dozi u 20 mg jednom dnevno (skupina ponovno izložena statinima). Nakon 24 tjedna, alirokumab je reducirao LDL-K za 45% u odnosu na početne vrijednosti, a ezetimib za 14,6% (razlika između grupa bila je 30,4%,  $p < 0,0001$ ). Ukupno 41,9% ispitanika na alirokumabu i 4,4% na ezetimibu postiglo je vrijednosti LDL-K-a  $< 1,8 \text{ mmol/L}$ , odnosno  $< 2,6 \text{ mmol/L}$ , ovisno o KV

riziku. U usporedbi s ezetimibom, alirokumab je statistički značajno snizio i vrijednosti ApoB-a, non-HDL-K-a, ukupnog kolesterola i Lp(a) (za sve  $p < 0,001$ ). Razlike u koncentracijama TG-a, HDL-K-a i ApoA1 nisu bile statistički značajne.<sup>7,21,127</sup>

### 3.3.4.7. ODYSSEY OPTIONS I / OPTIONS II

U ODYSSEY OPTIONS ispitivanjima uspoređivala se učinkovitost alirokumaba u snižavanju lipida u odnosu na druge dostupne terapije. Pri tome su u ODYSSEY OPTIONS I (N=355) ispitivanju za usporedbu korišteni atorvastatin i ezetimib, dok su u ODYSSEY OPTIONS II (N=305) ispitivanju korišteni rosuvastatin i ezetimib. U oba ispitivanja uključeni su bolesnici visokog i vrlo visokog KV rizika. Randomizacija je izvršena po principu da su ispitanici koji su bili na terapiji rosuvastatinom u dozi od 10 ili 20 mg (odnosno atorvastatinom 20 ili 40 mg) svrstani u jednu od sljedećih skupina:

1. skupina kojoj je dodan alirokumab u dozi od 75 mg svaka dva tjedna
2. skupina kojoj je dodan ezetimib u dozi od 10 mg na dan
3. skupina kojoj je udvostručena doza osnovnog statina
4. skupina kojoj je atorvastatin od 40 mg zamijenjen s rosuvastatinom od 40 mg (samo u ODYSSEY OPTIONS I studiji).

Rezultati oba ispitivanja pokazali su da je dodatak alirokumaba doveo do značajnih sniženja LDL-K-a, u odnosu na dodatak ezetimiba ili udvostručenje doze statina.

REZULTATI ODYSSEY OPTIONS I (*Study of the Efficacy and Safety of Alirocumab in Combination With Other Lipid-modifying Treatment*) - U skupini koja je primala 20 mg atorvastatina, značajno veća sniženja LDL-K-a uočena su u grupi kojoj je alirokumab dodan u terapiju (44,1%) u usporedbi sa skupinom kojoj je dodan ezetimib (20,5%) ili udvostručena doza rosuvastatina (5,0%);  $p < 0,0001$ . U skupini koja je primala 40 mg atorvastatina, sniženje LDL-K-a u kombinaciji s alirokumabom iznosilo je

54,0% vs. 22,6% sa dodatkom ezetimiba, odnosno 4,8% udvostručavanjem doze atorvastatina ( $p < 0,0001$ ). U skupini koja je „prebačena“ na rosuvastatin u dozi od 40 mg, LDL-K se snizio za 21,4%. Navedeni rezultati su analizirani u 12. tjednu ispitivanja i održali su se do 24. tjedna ( $p < 0,001$  u svim skupinama). Više od 80% ispitanika postiglo je razine LDL-K-a definirane prema kategorijama rizika kojoj pripadaju. Pojavnost štetnih događaja bila je podjednaka u svim ispitivanim skupinama.<sup>7,22,128</sup>

ODYSSEY OPTIONS II (*Study of Alirocumab added-on to Rosuvastatin Versus Other Lipid Modifying Treatments*) – U skupini koja je primala 10 mg rosuvastatina, značajno veća sniženja LDL-K-a uočena su u grupi kojoj je alirokumab dodan u terapiju (50,6%) u usporedbi sa skupinom kojoj je dodan ezetimib (14,4%), odnosno udvostručena doza rosuvastatina (16,3%);  $p < 0,0001$ . U skupini koja je primala 20 mg rosuvastatina sniženje LDL-K-a uz dodatak alirokumaba iznosilo je 36,3% vs. 11,0% sa dodatkom ezetimiba, odnosno 15,9% udvostručavanjem doze rosuvastatina ( $p < 0,0001$ ). Navedeni rezultati su analizirani u 12. tjednu ispitivanja i održali su se do 24. tjedna. Ukupno je 84,9% na rosuvastatinu od 10 mg, odnosno 66,7% bolesnika na rosuvastatinu od 20 mg postiglo koncentracije LDL-K-a preporučene prema skupini rizika kojoj pripadaju. Pojavnost štetnih događaja bila je 56,3% u skupini na alirokumabu, 53,5% u skupini na ezetimibu i 67,3% u skupini kojoj je udvostručena doza rosuvastatina. U skupini koja je primala alirokumab bile su češće alergijske reakcije i lokalne reakcije na mjestu primjene lijeka. U obje studije značajno su se poboljšali i neki parametri praćeni kao sekundarni ciljevi ispitivanja, a to su koncentracija ApoB-a, non-HDL-K-a i Lp(a).<sup>7,23,129</sup>

#### 3.3.4.8. ODYSSEY LONG TERM

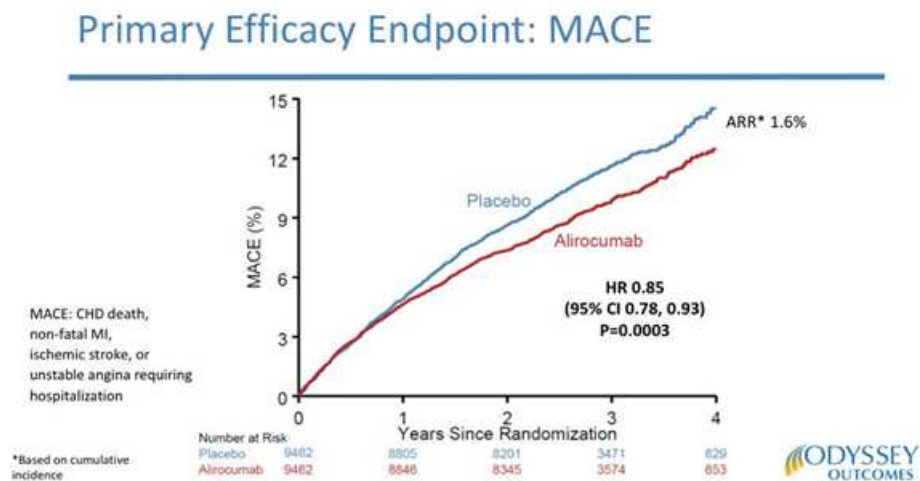
ODYSSEY LONG TERM (*Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy*). Cilj istraživanja je bio dobiti podatke o dugoročnoj sigurnosti i učinkovitosti alirokumaba u snižavanju LDL-K-a u trajanju od 78 tjedana. Ispitivanje je uključilo 2341 pacijenta s visokim KV rizikom koji su

primali najveću podnošljivu dozu statina ( $\pm$  drugi hipolipemici u terapiji). Od toga je 68,9% ispitanika imalo koronarnu bolest srca u anamnezi, a 17,7% heterozigotnu porodičnu hiperkolesterolemiju. Samo 2 ispitanika nisu bila na statinskoj terapiji, njih 46,8% primalo je visoke doze statina, dok ih je 28,1% primalo neku drugu terapiju koja snižava lipide. Ispitanici su randomizirani u dvije skupine u omjeru 2:1. Prva grupa primala je alirokumab u dozi od 150 mg sc. svaka dva tjedna, a druga grupa primala je placebo sc. LONG TERM i HIGH FH jedina su ispitivanja kod kojih je duž čitavog trajanja studije korištena doza alirokumaba od 150 mg. Srednja postotna promjena LDL-K-a od početne vrijednosti do vrijednosti u 24. tjednu iznosila je 62% vs. 0,8% s placeboom ( $p < 0,0001$ ). Ovo je najveća redukcija koju je alirokumab pokazao u placebo kontroliranom istraživanju. Učinak se održao tijekom čitavog trajanja ispitivanja (78 tjedana). U 78. tjednu se razina LDL-K-a smanjila za 52% vs. 3,6% s placeboom ( $p < 0,0001$ ). Rezultati su bili slični neovisno o tome je li se radilo o skupini s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom ili ne. Neovisno potvrđeni MACE događaji bili su prijavljeni u 27 od 1550 (1,7%) bolesnika liječenih alirokumabom te 26 od 788 (3,3%) onih koji su primali placebo, HR=0,52 (95% CI, 0,31 – 0,90,  $p=0,02$ ).<sup>24</sup>

#### 3.3.4.9. ODYSSEY OUTCOMES

ODYSSEY OUTCOMES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*) ispitivanje procijenjivalo je KV benefite alirokumaba kroz 5 godina na 18 924 visokorizičnih bolesnika s povišenim razinama aterogenih lipoproteina. Kao ispitivana populacija izabrani su bolesnici s nedavno preboljenim akutnim koronarnim sindromom (1-12 mjeseci prije randomizacije) zbog velikog rizika od rekurentnih događaja i potencijalno velike koristi od novog načina liječenja. Uvjet za ulazak u studiju bile su vrijednosti LDL-K-a  $\geq 1,8$  mmol/L, non-HDL-K-a  $\geq 2,6$  mmol/L i ApoB-a  $\geq 80$  mg/dL unatoč primjeni statina visokog intenziteta ili maksimalno podnošljivih doza statina. Primarni cilj ispitivanja bio je usporediti učinak alirokumaba s placeboom na pojavnost KV događaja (kompozitni ishod sastavljen od koronarne bolesti srca,

nefatalnog infarkta miokarda, fatalnog i nefatalnog ishemijskog moždanog udara i nestabilne angine koja zahtijeva hospitalizaciju). Medijan praćenja iznosio je 2,8 godina. MACE događaji bili su prijavljeni u 9,5% bolesnika u skupini liječenoj alirokumabom te 11,1% bolesnika u skupini na placebo (HR 0,85, 95% CI 0,78-0,93,  $p < 0,001$ ).<sup>25,130</sup> Apsolutna korist od liječenja bila je najveća u skupini s vrijednostima LDL-K-a iznad 2,6 mmol/L. Pojavnost štetnih događaja bila je podjednaka u obje skupine, s izuzetkom lokalnih reakcija na mjestu primjene (3,8% u skupini na evolokumabu vs. 2,1% u skupini na placebo).



Slika 17. Rezultati ODYSSEY OUTCOMES istraživanja. MACE za alirokumab vs. placebo - 9,5% vs. 11,1% (HR 0,85, 95% CI 0,78-0,93,  $p < 0,001$ ).

## 3.4. FARMAKOEKONOMSKE ANALIZE PRIMJENE PCSK9 INHIBITORA

### 3.4.1. Troškovi liječenja kardiovaskularnih bolesti u Europskoj uniji i Hrvatskoj

Prema statističkim podacima o kardiovaskularnim bolestima u Europi za 2017. godinu, više je od 6 milijuna novih slučajeva KVB-i u EU svake godine, a gledajući podatke za cijelu Europu čak više od 11 milijuna. Procjenjuje se da u EU živi 49 milijuna osoba oboljelih od KVB-i, a troškovi liječenja ovih bolesti dosežu oko 210 milijardi eura godišnje. Većina tih troškova (53%) otpada na troškove zdravstvene skrbi (oko 111 milijardi €). Troškovi nastali zbog gubitka produktivnosti čine 26% (54 milijarde €), dok na neformalnu skrb osoba oboljelih od KVB-i otpada 21% (45 milijardi €).

U tablici 6. koja prikazuje troškove KVB-i za zemlje EU u 2015. godini uočljive su značajne varijacije u troškovima *per capita* (Finska 365€, Bugarska 48€), te u postotcima koje ove zemlje izdvajaju za KVB-i od ukupnih zdravstvenih troškova (Njemačka, Irska, Švedska 3%, Mađarska 19%). Hrvatska je po troškovima po glavi stanovnika odmah nakon Bugarske sa 57 €.

Tablica 6. Troškovi KVB-i (u tisućama €) zemalja EU; 2015. godina.<sup>131</sup>

Country	Primary care	Outpatient care	A&E	Inpatient care	Medications	Total health care costs	Cost per capita	Percentage of total health care expenditure
Austria	€ 55,428	€ 55,572	€ 104,422	€ 1,670,262	€ 636,553	€ 2,522,237	€ 294	7%
Belgium	€ 97,029	€ 65,405	€ 17,098	€ 1,540,114	€ 701,600	€ 2,421,246	€ 216	6%
Bulgaria	€ 28,068	€ 33,306	€ 7,916	€ 119,432	€ 154,844	€ 343,566	€ 48	9%
<b>Croatia</b>	<b>€ 22,663</b>	<b>€ 12,134</b>	<b>€ 30,176</b>	<b>€ 74,232</b>	<b>€ 102,689</b>	<b>€ 241,894</b>	<b>€ 57</b>	<b>8%</b>
Cyprus	€ 10,269	€ 31,071	€ 6,813	€ 6,816	€ 25,364	€ 80,332	€ 95	7%
Czech Rep.	€ 68,479	€ 166,731	€ 35,026	€ 820,687	€ 389,816	€ 1,480,739	€ 141	12%
Denmark	€ 43,237	€ 44,801	€ 19,266	€ 699,654	€ 154,638	€ 961,596	€ 170	3%
Estonia	€ 16,550	€ 33,234	€ 6,807	€ 89,717	€ 31,500	€ 177,808	€ 135	14%
Finland	€ 62,910	€ 178,402	€ 49,696	€ 1,517,504	€ 190,800	€ 1,999,312	€ 365	10%
France	€ 647,039	€ 1,020,418	€ 135,235	€ 9,569,704	€ 3,822,884	€ 15,195,280	€ 229	6%
Germany	€ 3,215,531	€ 4,730,257	€ 115,223	€ 14,965,129	€ 5,279,912	€ 28,306,051	€ 349	8%
Greece	€ 21,564	€ 44,542	€ 51,062	€ 944,736	€ 885,900	€ 1,947,804	€ 179	13%
Hungary	€ 81,093	€ 119,550	€ 15,488	€ 699,520	€ 596,149	€ 1,511,800	€ 153	19%
Ireland	€ 29,646	€ 31,687	€ 29,539	€ 431,201	€ 334,803	€ 856,876	€ 185	3%
Italy	€ 823,533	€ 2,695,056	€ 728,191	€ 7,067,848	€ 4,393,500	€ 15,708,130	€ 258	11%
Latvia	€ 18,417	€ 6,431	€ 3,128	€ 40,782	€ 61,638	€ 130,396	€ 66	10%
Lithuania	€ 30,367	€ 35,841	€ 2,403	€ 95,265	€ 62,574	€ 226,450	€ 78	10%
Luxembourg	€ 5,300	€ 17,972	€ 845	€ 96,835	€ 40,911	€ 161,863	€ 288	5%
Malta	€ 1,812	€ 1,986	€ 922	€ 29,500	€ 13,411	€ 47,632	€ 111	6%
Netherlands	€ 527,266	€ 1,019,625	€ 23,607	€ 3,108,402	€ 848,301	€ 5,527,201	€ 327	7%
Poland	€ 343,490	€ 1,048,924	€ 39,513	€ 1,474,666	€ 1,445,929	€ 4,352,521	€ 115	16%
Portugal	€ 127,633	€ 191,515	€ 63,684	€ 237,475	€ 554,100	€ 1,174,407	€ 113	7%
Romania	€ 41,602	€ 140,469	€ 8,096	€ 495,432	€ 588,167	€ 1,273,766	€ 64	15%
Slovakia	€ 80,004	€ 194,459	€ 10,211	€ 217,624	€ 154,800	€ 657,098	€ 121	12%
Slovenia	€ 33,456	€ 11,977	€ 7,186	€ 113,351	€ 81,200	€ 247,170	€ 120	8%
Spain	€ 1,318,339	€ 1,033,283	€ 431,310	€ 2,970,554	€ 3,489,974	€ 9,243,461	€ 199	9%
Sweden	€ 88,766	€ 196,604	€ 123,099	€ 998,875	€ 257,080	€ 1,664,424	€ 171	3%
UK	€ 1,638,492	€ 1,073,695	€ 398,661	€ 6,505,414	€ 2,732,144	€ 12,348,406	€ 190	5%
<b>TOTAL EU</b>	<b>€ 9,477,982</b>	<b>€ 14,234,946</b>	<b>€ 2,464,625</b>	<b>€ 56,600,730</b>	<b>€ 28,031,183</b>	<b>€ 110,809,465</b>	<b>€ 218</b>	<b>8%</b>

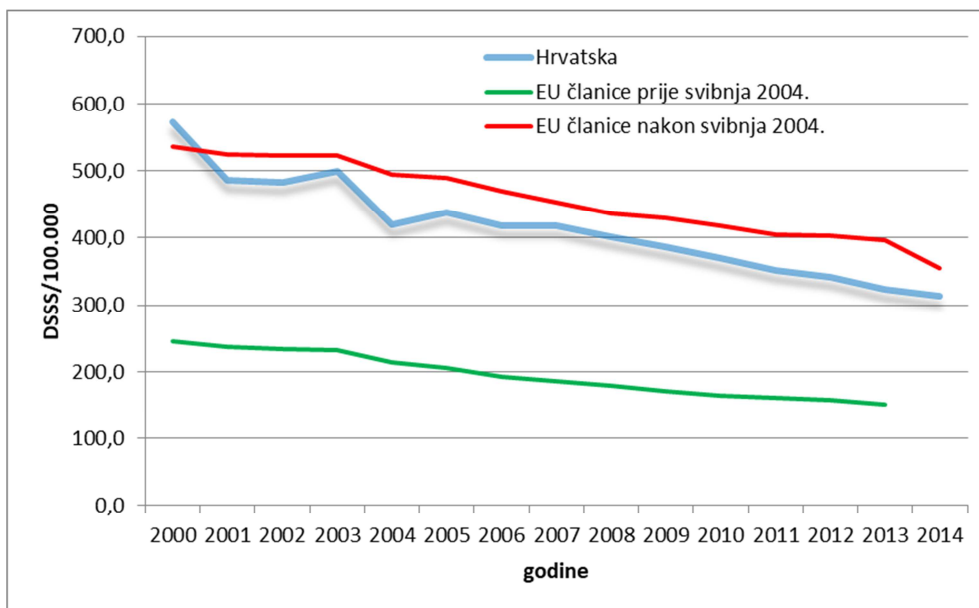
Gledajući podatke za EU, na troškove liječenja ishemijske bolesti srca otpada gotovo 1/5 troškova za KVB-i od čega 55% otpada na troškove stacionarne zdravstvene zaštite, a 20% na lijekove.<sup>131</sup>

U razdoblju od 2000. do 2016. poredak 2 vodeća uzroka smrtnosti u Hrvatskoj nije se mijenjao. Na temelju podataka iz informacijskog sustava HZZO-a (ZOROH) troškovi KVB-i u 2014. godini iznosili su preko 2 milijarde kuna (14,6% svih troškova). Ovi izdatci obuhvaćaju sekundarnu i tercijarnu zdravstvenu zaštitu i lijekove na recept.<sup>132</sup> Procijenjuje se da će starenje populacije u Hrvatskoj potaknuti porast izdataka za zdravstvo do 2060. godine za 1,7% BDP-a (prosjek EU 0,9%). Također, starenje populacije, porast udjela kroničnih nezaraznih bolesti, pad nataliteta, visoke stope nezaposlenosti, manjak radne snage potaknut iseljavanjem stanovništva dodatne su stavke koje utječu na loše prognoze.

Kao veliki javnozdravstveni problemi u Hrvatskoj ističu se promjenjivi čimbenici rizika - pušenje, pijenje alkohola i pretilost. Stope pretilosti su u porastu, a zabrinjavajuće je da se među djecom stopa pretilosti od 2001. povećala za 50%. Jedna četvrtina odraslih osoba puši (prosjek EU 21%), dok među petnaestogodišnjacima njih 23% što Hrvatsku svrstava na 2. mjesto najviših stopa pušenja među mladima, odmah nakon Bugarske. Prema nekim procjenama ovi su čimbenici rizika (uz nedovoljno kretanje i prehrambene rizike) uzrok 36% ukupnog opterećenja bolestima izraženo kao DALY. Za zaključiti je da postoji veliki prostor za rad, edukaciju i ulaganje na širenje svijesti o važnosti preveniranja ovih promjenjivih faktora rizika. Primjer za to su zemlje koje su kontinuiranim provođenjem mjera primarne, sekundarne i tercijarne prevencije uspjele smanjiti preuranjenu smrtnost od KVB-i (Finska, Velika Britanija).<sup>133</sup>

Među zemljama EU postoje velike nejednakosti u opterećenju KVB-i. „Stare“ zemlje članice bilježe manje stope i veće trendove smanjenja smrtnosti od KVB-i. Trend smanjenja smrtnosti izraženiji je za cerebrovaskularne bolesti, nego za ishemijsku bolest srca (pogotovo za dobnu skupinu do 64 godine).





Slika 18. Dobno-standardizirane stope smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti (sve dobne skupine) na 100 000 stanovnika.<sup>134</sup>

Prema procjenama SZO, kardiovaskularne bolesti su u Hrvatskoj glavni uzrok opterećenja bolestima izraženo kao DALY (Tablica 7.).<sup>132</sup>

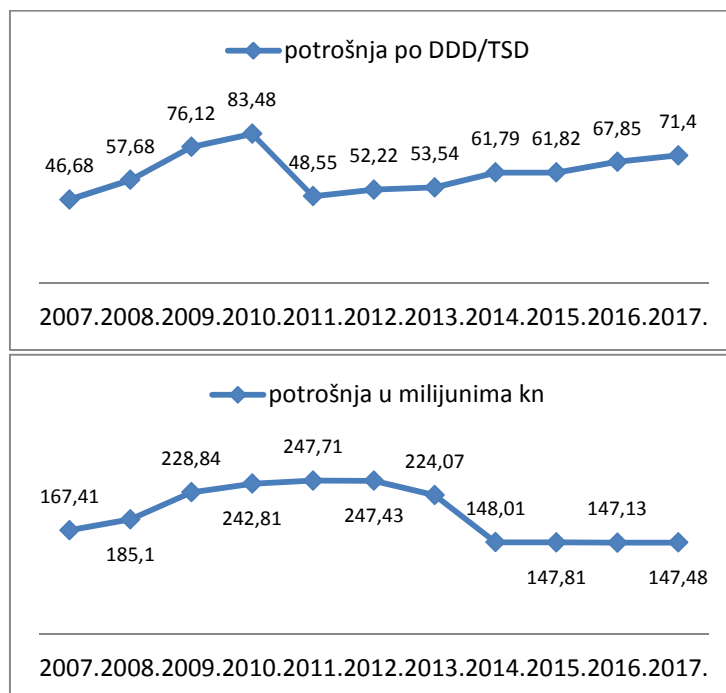
Tablica 7. Vodeći uzroci opterećenja bolestima u Hrvatskoj izraženi kao DALYs<sup>132</sup>

Uzrok	DALYs (000s)	% DALYs
<b>Svi uzroci</b>	1563,9	100,0
Ishemijska bolest srca	204,2	13,1
Moždani udar	117,0	7,5
Unipolarni depresivni poremećaj	78,9	5,0
Rak dušnika, bronha i pluća	71,0	4,5
Šećerna bolest	50,5	3,2
Padovi	50,4	3,2
Bolovi u leđima i vratu	49,3	3,2
KOPB	48,1	3,1
Rak kolona i rektuma	44,9	2,9
Prometne nesreće	37,2	2,4

\* DALYs (prilagođene godine života s dizabilitetom - u čiji izračun ulaze izgubljene godine života radi prijevremenog umiranja i godine onesposobljenosti uslijed bolesti; engl. disability adjusted life years)

### 3.4.2. Farmakoekonomski pokazatelji potrošnje hipolipemika u Hrvatskoj (IMS 2018.) i modeli prioritizacije subpopulacija bolesnika za liječenje PCSK9 inhibitorima

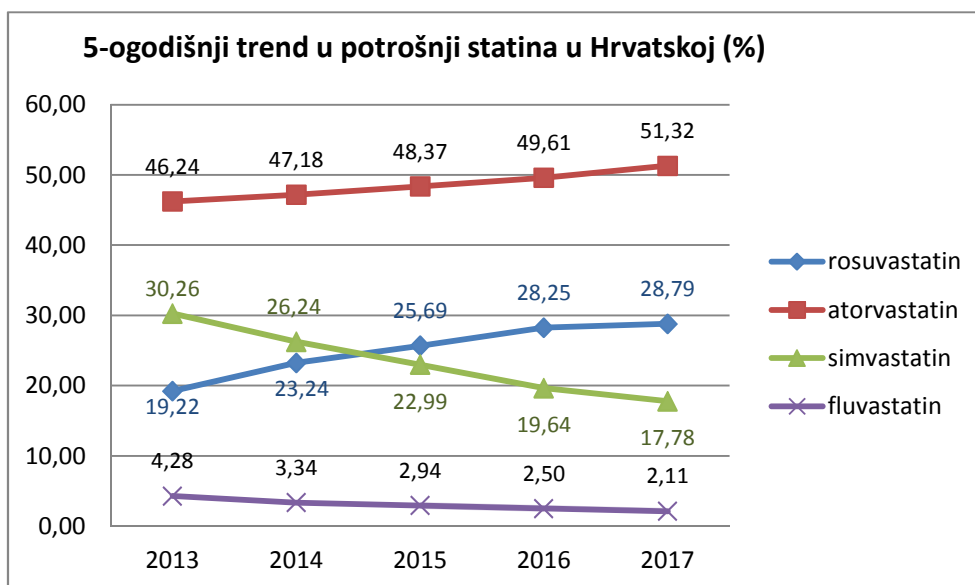
U Republici Hrvatskoj hipolipemici se nalaze na samom vrhu sveukupne potrošnje lijekova. Pravidni dojam o manjoj potrošnji hipolipemika koji se stječe pregledom statističkih podataka objavljenih na web stranicama HALMED-a, posljedica je promjena u vrijednostima DDD-ova. Tako je u podacima za 2011. godinu konačan zbroj potrošnje za hipolipemike u DDD-ima iznosio 48,55 DDD/TSD, što je skoro dvostruko manje nego u 2010. godini (83,48 DDD/TSD).<sup>135</sup> Ako uzmemo to u obzir, u razdoblju od 2004. (od kada se prati potrošnja lijekova po DDD/TSD), prisutan je stalni porast potrošnje hipolipemika. U razdoblju od 2012.-2016. godine prosječni porast potrošnje (DDD/TSD) iznosi 6,9%. Pad financijske potrošnje izražen u hrvatskim kunama, uočava se u razdoblju od 2012. godine zbog porasta broja generičkih lijekova i sniženja cijena.<sup>136</sup>



Graf 1. Potrošnja hipolipemika u Hrvatskoj po DDD/TSD i u milijunima kn u razdoblju od 2007.-2017. godine.<sup>136-138</sup>

Ukupna financijska potrošnja lijekova u Republici Hrvatskoj u 2017. godini iznosila je više od 6 milijardi kuna što je čini za 5,7% većom u odnosu na 2016. godinu, dok je za skupinu hipolipemika

iznosila 147,5 milijuna kn. Također, u 2017. godini prisutan je i značajan porast potrošnje u odnosu na godišnju potrošnju u DDD/1000/dan (za 5,2%) u odnosu na 2016. godinu. Atorvastatin je u radoblju od 2008. do 2012. bio lijek s najvećom financijskom potrošnjom u Republici Hrvatskoj. U 2016. godini s ukupnom financijskom potrošnjom od 59,1 milijun kuna bio je na 9. mjestu skupine najprodavanijih lijekova. Posljednjih godina na prvom mjestu je monoklonsko protutijelo trastuzumab.<sup>136-138</sup> Ako pogledamo 5-ogodišnji trend u potrošnji statina, uočava se da se u Hrvatskoj u promatranom razdoblju polagano napušta primjena simvastatina, dok se sve više propisuje atorvastatin, posebice rosuvastatin (Graf 2.).<sup>139</sup>



Graf 2. Analiza potrošnje statina ( $V/V_{UK}$ ,%) u razdoblju od 2015.-2017.godine. Prema IQVIA podacima (Izvor: IQVIA 2018).<sup>139</sup>

V-volumen (jedinično pakiranje) promatranog statina, Vuk – ukupni zbroj volumena (jediničnih pakiranja) navedenih statina

Sa Listom lijekova HZZO-a važećom od 1.08.2018. u Hrvatskoj je dostupan alirokumab po cijeni za originalno pakiranje od 3347,19 kn s PDV-om. Za pretpostaviti je da će iznimno visoka cijena ovih lijekova značajno premašiti troškove godišnjeg liječenja ostalim dostupnim hipolipemijskim terapijama. U tablici su prikazane cijene jediničnih oblika i originalnih pakiranja određenih

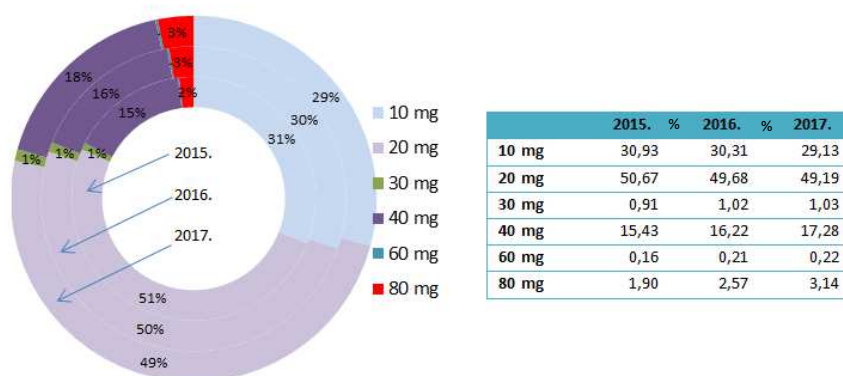
hipolipemika u Republici Hrvatskoj temeljem Liste lijekova objavljene na stranicama HALMED-a, u primjeni od 22.11.2018.<sup>140</sup>

Tablica 8. Usporedba cijena u kn za jedinični oblik i originalno pakiranje (s i bez PDV-a) visoko potentnih statina, ezetimiba i PCSK9 inhibitora\_Osnovna lista lijekova (navedene cijene odnose se na određene proizvođače).<sup>140</sup>

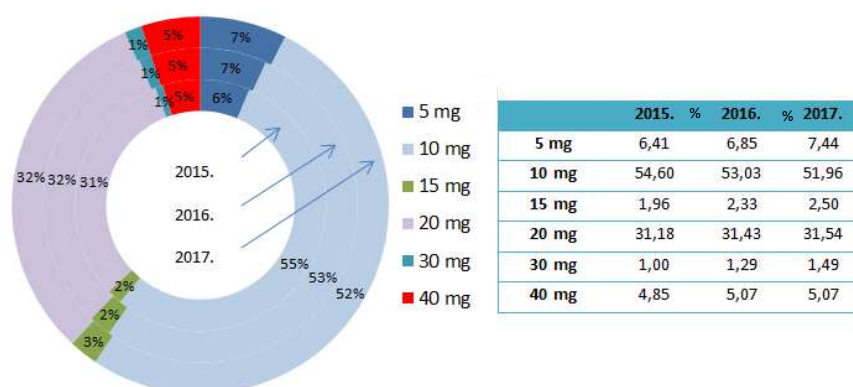
Nezaštićeno ime lijeka	Oblik, jačina i pakiranje lijeka	Cijena u kn za jed. obl.	Cijena u kn za jed. obl. s PDV-om	Cijena u kn za orig. pak.	Cijena u kn za orig. pak. s PDV-om
atorvastatin	tbl. film obl. 30x80 mg	2,64	2,77	79,26	83,22
rosuvastatin	tbl. film obl. 30x40 mg	2,64	2,77	79,26	83,22
ezetimib	tbl. 28x10 mg	3,98	4,17	111,31	116,88
ezetimib + rosuvastatin	tbl. 30x(10 mg+20 mg)	5,09	5,34	152,55	160,18
alirokumab	otop. za inj., brizg. napunj. 2x1 ml (75 mg/ml)	1.593,90	1.673,60	3.187,80	3.347,19
alirokumab	otop. za inj., brizg. napunj. 2x1 ml (150 mg/ml)	1.593,90	1.673,60	3.187,80	3.347,19
evolokumab	otop. za inj., brizg. napunj. 2x1 ml (140 mg/ml)	1434,51	1506,24	2869,02	3012,47

Uspoređivane su doze atorvastatina od 80 mg, rosuvastatina od 40mg, ezetimiba i fiksni kombinacija ovih lijekova dostupnih na osnovnoj listi. Navedeni lijekovi uzeti su za usporedbu zbog klauzule koja je iznesena u nastavku, a uvjetuje njihovo propisivanje prije uvođenja PCSK9 inhibitora. Vidljivo je da mjesečna cijena liječenja primjerice alirokumabom, značajno premašuje cijenu liječenja maksimalnim dozama potentnih statina (oko 40 puta), dok je u odnosu na kombinacijsko liječenje statinom i ezetimibom skuplja od 16 do 20 puta (ovisno radi li se o primjeni fiksne kombinacije ili odvojenih terapija). Klauzula HZZO-a postavljena za propisivanje alirokumaba ograničava propisivanje PCSK9 inhibitora za bolesnike koji su nakon preboljenog AKS-a imali vrijednosti LDL-K-a iznad 3,6 mmol/L unatoč primjeni maksimalne doze potentnog statina (atorvastatina 80 mg, odnosno rosuvastatina 40 mg) i ezetimiba u dozi 10 mg i to unutar 12 mjeseci nakon događaja. Bolesnici s heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom za liječenje alirokumabom moraju ispuniti sljedeće uvjete: 6 ili više bodova prema „Dutch Lipid Clinic Network“ kriterijima<sup>141</sup>, vrijednosti LDL-K iznad 5 mmol/L (bez aterosklerotske KVB), odnosno iznad 3,6 mmol/L (sa aterosklerotskom KVB) unatoč liječenju maksimalnom dozom potentnim statinom i ezetimibom.<sup>7</sup>

Kako bi se stekao dojam koji postotak potrošnje statina u Hrvatskoj otpada na maksimalne doze atorvastatina i rosuvastatina izrađen je graf korištenjem IQVIA podataka. Najčešće korištene doze atorvastatina i rosuvastatina su 10 mg, odnosno 20 mg. Na dozu od 40 mg rosuvastatina otpada 5% ukupne potrošnje rosuvastatina, dok je zastupljenost doze atorvastatina od 80 mg u ukupnoj potrošnji atorvastatina zauzima 3% , promatrano u volumenima (Graf 3., Graf 4.).<sup>139</sup>



Graf 3. Udio (%V) pojedinih doza atorvastatina u ukupnoj potrošnji atorvastatina u razdoblju od 2015.-2017. godine. Prema IQVIA podacima (Izvor: IQVIA 2018.).



Graf 4. Udio (%V) pojedinih doza rosuvastatina u ukupnoj potrošnji rosuvastatina u razdoblju od 2015.-2017. godine. Prema IQVIA podacima (Izvor: IQVIA 2018.).

Prema IQVIA podacima za Hrvatsku, potrošnja maksimalne doze atorvastatina (promatrano u volumenima) porasla je u periodu od 2015. do 2018. za 80%. U istom periodu se primjena

maksimalne doze rosuvastatina uvećala za oko 20%.<sup>139</sup> No, već je ranije spomenuto da regulacija LDL-K-a u Hrvatskoj nije zadovoljavajuća. Osim problema povezanih s pacijentovom lošom adherencijom, u praksi se često susreće problem propisivanja neadekvatnih (preniskih) doza statina ili pak nepropisivanja statina bolesnicima s KBS koji bi ih trebali dobiti.<sup>142</sup> Prema rezultatima EUROASPIRE IV studije za Hrvatsku, samo ¼ bolesnika s KBS postiže ciljni LDL-K <1,8 mmol/L, a 61% ciljni LDL-K <2,5 mmol/L. Stoga, možemo zaključiti da i dalje postoji veliki prostor za napredak.<sup>144</sup> EUROASPIRE IV studijom je ukupno obuhvaćeno 6648 bolesnika iz 24 europske zemlje sa ustanovljenom KBS. Prilikom otpusta iz bolnice njih 9,6% nije imalo statin u terapiji, a na intervjuu (1 godinu nakon otpusta iz bolnice) ta se brojka povećala na 14%. Rezultati za Hrvatsku pokazuju da se taj broj pacijenta na intervjuu udvostručio. Nadalje, 37,6% bolesnika imalo je propisan statin visokog intenziteta (Hrvatska 73,5%), a na intervjuu 32,7% (Hrvatska 51,2%). U 6 zemalja se ovaj broj povećao, a radi se redom o zemljama s visokim prihodima (Belgija, Finska, Njemačka, Nizozemska, Švedska, Litva). Samo je 1/5 bolesnika postigla LDL-K ispod 1,8 mmol/L.<sup>143</sup>

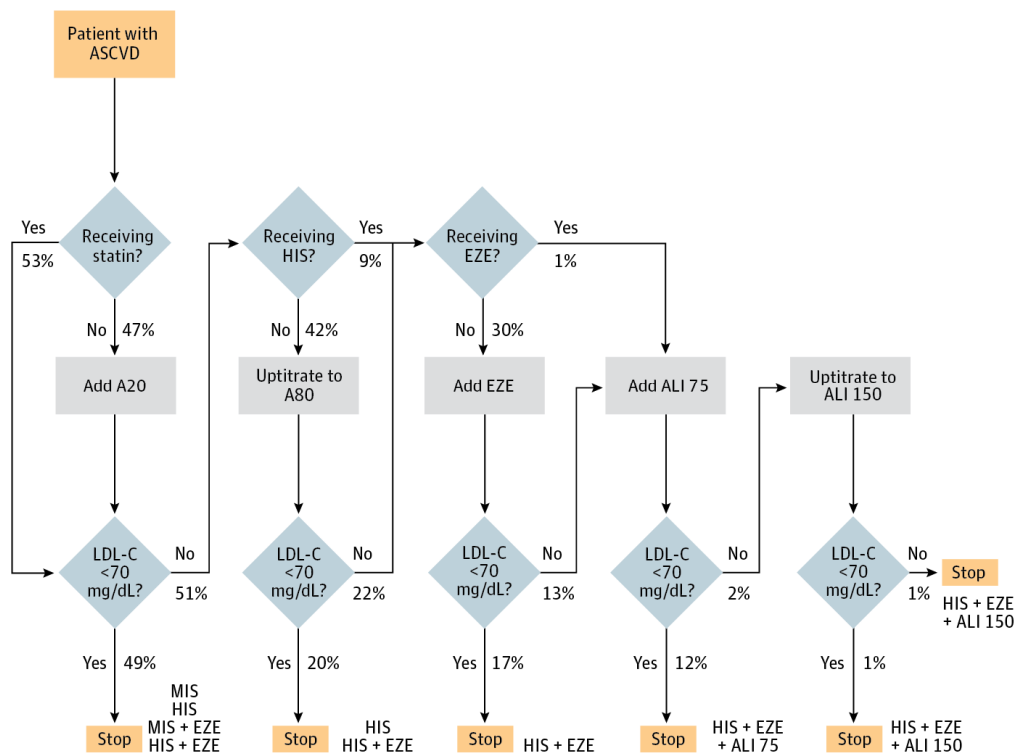
Tablica 9. Primjena statina pri otpustu iz bolnice i na intervjuu (1 godina nakon otpusta) (EUROASPIRE IV)<sup>143</sup>

Centre	N	Statin class at discharge			Statin class at interview		
		No %(N)	Low/mod %(N)	High %(N)	No %(N)	Low/Mod %(N)	High %(N)
Belgium	317	10.7(34)	64.0(203)	25.2 (80)	6.0 (19)	62.5 (198)	31.5 (100)
Bosnia Herzegovina	82	22.0(18)	72.0 (59)	6.1 (5)	19.5 (16)	72.0 (59)	8.5 (7)
Bulgaria	101	10.9(11)	77.2 (78)	11.9 (12)	24.8 (25)	67.3 (68)	7.9 (8)
Croatia	373	8.0 (30)	18.5 (69)	73.5 (274)	19.8 (74)	29.0 (108)	51.2 (191)
Cyprus	64	1.6 (1)	90.6 (58)	7.8 (5)	3.1 (2)	85.9 (55)	10.9 (7)
Czech Republic	454	10.8(49)	47.6(216)	41.6 (189)	7.3 (33)	54.8 (249)	37.9 (172)
Finland	438	13.5(59)	69.9(306)	16.7 (73)	18.3 (80)	57.3 (251)	24.4 (107)
France	332	6.9 (23)	36.1(120)	56.9 (189)	4.5 (15)	47.3 (157)	48.2 (160)
Germany	490	11.2(55)	84.9(416)	3.9 (19)	16.7 (82)	76.1 (373)	7.1 (35)
Greece	44	13.6 (6)	52.3 (23)	34.1 (15)	4.5 (2)	63.6 (28)	31.8 (14)
Ireland	189	5.3 (10)	19.6 (37)	75.1 (142)	6.9 (13)	18.0 (34)	75.1 (142)
Latvia	263	4.2 (11)	14.1 (37)	81.7 (215)	6.5 (17)	25.5 (67)	68.1 (179)
Lithuania	423	16.8(71)	73.3(310)	9.9 (42)	27.0(114)	60.8 (257)	12.3 (52)
Netherlands	194	23.2(45)	70.1(136)	6.7 (13)	9.8 (19)	73.2 (142)	17.0 (33)
Poland	349	5.2 (18)	47.0(164)	47.9 (167)	18.3 (64)	46.7 (163)	35.0 (122)
Romania	486	5.6 (27)	31.7(154)	62.8 (305)	12.1 (59)	40.1 (195)	47.7 (232)
Russian Federation	347	7.5 (26)	52.2(181)	40.3 (140)	27.7 (96)	49.0 (170)	23.3 (81)
Serbia	368	8.7 (32)	75.5(278)	15.8 (58)	7.3 (27)	85.6 (315)	7.1 (26)
Slovenia	215	5.1 (11)	29.8 (64)	65.1 (140)	10.2 (22)	33.5 (72)	56.3 (121)
Spain	162	3.7 (6)	6.2 (10)	90.1 (146)	7.4 (12)	12.3 (20)	80.2 (130)
Sweden	323	7.1 (23)	77.7(251)	15.2 (49)	9.3 (30)	64.7 (209)	26.0 (84)
Turkey	199	10.6(21)	45.2 (90)	44.2 (88)	18.6 (37)	52.8 (105)	28.6 (57)
Ukraine	229	11.8(27)	75.1(172)	13.1 (30)	20.5 (47)	73.4 (168)	6.1 (14)
United Kingdom	206	12.6(26)	35.9 (74)	51.5 (106)	13.1 (27)	37.4 (77)	49.5 (102)

No %(N) - %(broj) bolesnika bez statina u terapiji; Low/mod %(N) - %(broj) bolesnika koji primaju statine niskog/umjerenog intenziteta; High%(N) - %(broj) bolesnika koji primaju statine visokog intenziteta

Zbog iznimno visoke cijene PCSK9 inhibitora, razvijaju se različiti modeli kako bi se izvršila prioritizacija primjene PCSK9 inhibitora kod odgovarajućih subpopulacija bolesnika te dobio najbolji

omjer troškova i koristi. Cannon i sur. objavili su rad na temu intenzifikacije hipolipemijske terapije (prije uvođenja PCSK9 inhibitora) u kojem je na simulacijskom modelu na kohorti od 105 259 bolesnika s aterosklerotskom KVB prikazano da se intenzifikacijom hipolipemijske terapije može postići značajno poboljšanje u postizanju ciljnih vrijednosti LDL-K. Uz pretpostavku pune suradljivosti i nepostojanja nepodnošenja statina, 86% bolesnika postiglo bi LDL<1,8 mmol/L uz statine i ezetimib. U konačnici bi samo mali postotak bolesnika (14%) zadovoljio uvjete za uvođenje PCSK9 inhibitora što bi dodatno spriječilo nastanak 7800 KV događaja. Ukoliko se u obzir uzme i statinska intolerancija, došlo bi do umjerenog porasta primjene PCSK9 inhibitora na 21%.<sup>145</sup>



Slika 20. Logički slijed intenzifikacije liječenja: %bolesnika koji prolazi kroz intenzifikaciju i srednja vrijednost LDL-K-a prije i poslije intenzifikacije.<sup>145</sup> Za mmol/L potrebno pomnožiti sa 0,02586.

A20 – atorvastatin 20 mg, A80 – atorvastatin 80 mg, ALI – alirokumab, ASCVD – aterosklerotska KVB, EZE – ezetimib, HIS – od engl. *high intensity statin*, statin visokog intenziteta, MIS – od engl. *moderate intensity statin*, statin umjerenog intenziteta.

U literaturi je dostupno i nekoliko studija koje prioritizaciju subpopulacija bolesnika za liječenje PCSK9 inhibitorima temelje na procjeni NNT-a (engl. *Number needed to treat*). NNT predstavlja broj

bolesnika koje je potrebno liječiti da bi se spriječio jedan nepovoljan ishod. Najbolji omjer troškova i koristi imale bi populacije s najvećim rizikom i najmanjim NNT-om. Sanchez i sur. pokazali su da najveća medicinska potreba za liječenjem PCSK9 inhibitorima postoji u populaciji bolesnika s AKS unutar 12 mjeseci od događaja (NNT 23) i u sekundarnoj prevenciji bolesnika s heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom (NNT 28).

Tablica 10. Procijenjeni jednogodišnji NNT na populaciji s aterosklerotskom KVB i heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom koji unatoč primjeni terapije koja snižava lipide nisu postigli ciljne vrijednosti definirane smjernicama (prilagođeno prema literaturnom navodu 146., izvadak iz tablice).

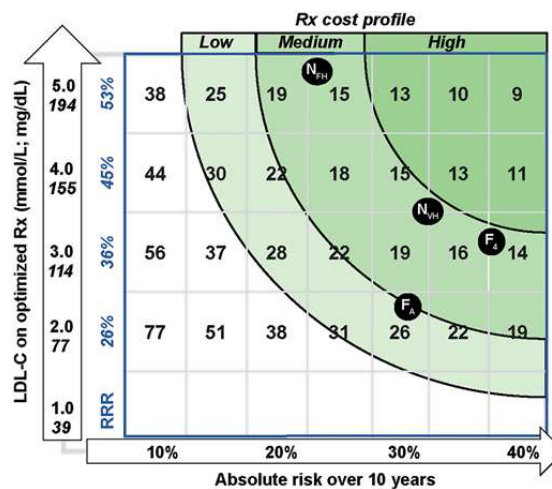
Populacija	2 <sup>o</sup> prevencija kod bolesnika s heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom	AKS (0-12 mjeseci)	Ishemijski moždani udar	Infarkt miokarda (>12 mjeseci)	Druga KBS*	Periferna arterijska bolest	1 <sup>o</sup> prevencija kod bolesnika s heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom
Jednogodišnji NNT	28	23	38	62	85	125	133

Ako se promotre ukupni rezultati, procijenjeni jednogodišnji NNT-ovi značajno su varirali među pojedinim skupinama visokorizičnih bolesnika, dok prosječni NNT za cjelokupnu populaciju iznosi 59 (Tablica 10.).<sup>146</sup>

Annemans i sur. u svom članku komentiraju pristup „najveći rizik – najveća korist“, odnosno ističu potrebu definiranja razine rizika potrebne za opravdanu primjenu PCSK9 inhibitora. Smatraju da bi se na taj način spriječila njihova upotreba u primarnoj prevenciji (osim kod bolesnika s porodičnom hiperkolesterolemijom i visokim LDL-K-om unatoč statinskoj terapiji). Kategorije najvećeg rizika su: polivaskularna bolest i aterosklerotska KVB s komorbiditetima ili porodična hiperkolesterolemija i KVB. Autori navode da bi sljedeći korak u njihovom pristupu bio identificirati bolesnike s najvećom koristi. Uzimajući u obzir da je smanjenje relativnog rizika proporcionalno apsolutnom sniženju razine LDL-K-a (mmol/L), te da se primjenom PCSK9 inhibitora u grupama sa sličnim početnim vrijednostima LDL-K-a postižu se slična postotna sniženja LDL-K-a, bolesnici koji imaju najveće početne vrijednosti LDL-K-a imali bi najveće apsolutno smanjenje LDL-K-a i relativnog rizika. Stoga, kako bi liječnicima



olakšali odabir pacijenata koji imaju najveću korist od liječenja PCSK9 inhibitorima, predlažu jednostavnu strategiju u kojoj je temeljem procijenjenog rizika od budućeg aterosklerotskog KV događaja, početnih vrijednosti LDL-K-a i prosječnog smanjenja relativnog rizika (povezanog s 60%-tnim sniženjem LDL-K-a na terapiji PCSK9 inhibitorima) prikazan gradijent broja bolesnika koje je potrebno liječiti tijekom 5 godina kako bi se spriječio jedan nepovoljan ishod. Procijenjeni NNT je niži kod osoba s najvišim rizikom i najvećim apsolutnim sniženjem LDL-K-a.



Slika 21. Strategija „najveći rizik-najveća korist“ za upotrebu PCSK9 inhibitora. Na vertikalnoj osi prikazana je koncentracija LDL-K-a (mmol/L) na optimalnoj terapiji statinom/ezetimibom, a na horizontalnoj osi nalazi se rizik od KV događaja. U prvom stupcu prikazano je smanjenje relativnog rizika predviđeno na osnovu 60%-tnog sniženja koncentracije LDL-K-a do kojeg dovode PCSK9 inhibitori. U ostalim stupcima prikazan je NNT. Nijanse zelene prikazuju različite troškovne profile (niski, srednji, visoki).<sup>147</sup>

Važno je spomenuti i studiju u kojoj su Robinson i sur. uz ciljani 5-ogodišnjeg NNT-a  $\leq 30$ , zaključili bi najviše koristi od dodavanja PCSK9 inhibitora u subpopulaciji bolesnika s aterosklerotskom KVB-i imali bolesnici vrlo visokog rizika s LDL-K-om  $\geq 2,6$  mmol/L, visokog rizika s LDL-K-om  $\geq 3,4$  mmol/L i srednjeg rizika s vrijednostima LDL-K-a  $\geq 4,9$  mmol/L.<sup>148</sup>

### 3.4.3. ICER analiza i NICE smjernice

Primjena PCSK9 inhibitora u odgovarajućih skupina bolesnika navodi se i u europskim i u američkim smjernicama<sup>2,149</sup>, no čini se da je visoka cijena glavna prepreka njihovoj široj upotrebi. U literaturi se može pronaći nekoliko analiza troškovne učinkovitosti PCSK9 inhibitora koje ispituju odnos između troškova liječenja i njihovih kliničkih prednosti za pacijente. Tako je primjerice, američki Institut za kliničku i ekonomsku analizu (ICER, od engl. *Institute for Clinical and Economic Review*) u svojoj studiji definirao prag ekonomičnosti od 100 000 \$ po dobivenom QALY-u (engl. *quality adjusted life years*, godina kvalitetnog života) kod bolesnika s heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom (primarna prevencija) ili aterosklerotskom KVB. U analizi je uzeta u obzir godišnja cijena PCSK9 inhibitora od 14 350 dolara, te je pretpostavljeno da statini, ezetimib i PCSK9 inhibitori postižu slična smanjenja rizika od KV događaja po smanjenju LDL-K-a (mmol/L). Izračunato je da bi dodavanje PCSK9 inhibitora na statinsku terapiju u bolesnika s heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom spriječilo 316 300 velikih KV događaja s povećanjem od 628 500 QALY-ja (ICER: 503 000 \$ po QALY-ju) vs. dodatak ezetimiba na statine koji bi spriječio 214 400 velikih KV događaja s povećanjem od 475 100 QALYs-ja (ICER: 152 000 \$ po QALY-ju). Petogodišnji NNT za spriječavanje jednog velikog KV događaja za PCSK9 inhibitore u odnosu na ezetimib procijenjen je na 59 (za ezetimib vs. *status quo* 72). U bolesnika s aterosklerotskom KVB dodavanje PCSK9 inhibitora spriječilo bi 4,3 milijuna velikih KV događaja s povećanjem od 7,9 milijuna QALY-ja (ICER: 414 000 \$ po QALY-ju) vs. dodatak ezetimiba koji bi spriječio 2,7 milijuna velikih KV događaja s 5,3 milijuna dobivenih QALY-ja (154 000 \$ po QALY-ju). U ovom slučaju, procijenjeni petogodišnji NNT za za PCSK9 inhibitore u odnosu na ezetimib iznosi 35 (ezetimib vs. *status quo* 51).<sup>150</sup> Korištenjem podataka dobivenih iz FOURIER studije, isplativost terapije PCSK9 inhibitorima kod aterosklerotske KVB rekalkulirana je na 450 000 \$ po QALY-ju. Iz svega navedenog, autori su zaključili da je neophodno smanjenje godišnje cijene PCSK9 inhibitora s više od 14 000 dolara na 4536 dolara (>70%) kako bi se zadovoljio navedeni prag ekonomičnosti.<sup>151</sup> Kao jednu od strategija za smanjenje troškova autori

navode smanjivanje ciljane populacije za primjenu PCSK9 inhibitora. Podskupine bolesnika s visokom rizikom (poput onih s nedavnim infarktom miokarda ili heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom i višim razinama LDL-K-a te statinskom intolerancijom) bi vjerojatno imale veću korist od primjene PCSK9 inhibitora. No, premda bi se na ovaj način smanjila ukupna potrošnja, ova terapija se po tekućim cijenama još ne bi bila isplativa.<sup>147,150</sup>

S druge strane, smjernice Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost Velike Britanije (NICE, od engl. *National Institute for Health and Care Excellence*) preporučuju alirokumab u liječenju primarne hiperkolesterolemije ili miješane dislipidemije, pod uvjetom da su koncentracije LDL-K-a kontinuirano povišene kako je definirano u tablici 11. Podrazumijeva se da je pacijent prethodno bio na maksimalno podnošljivim dozama odgovarajuće terapije za snižavanje lipida (ili mu je daljnja titracija lijeka onemogućena zbog intolerancije).

Tablica 11. Koncentracije LDL-K-a iznad kojih se preporučuje terapija alirokumabom

	Bez KVB	S KVB	
		Visoki KV rizik <sup>1</sup>	Vrlo visoki KV rizik <sup>2</sup>
Primarna ne-porodična hiperkolesterolemija ili miješana dislipidemija	Nije preporučeno	Preporučeno jedino ukoliko su koncentracije LDL-K-a kontinuirano iznad <b>4,0 mmol/L</b>	Preporučeno jedino ukoliko su koncentracije LDL-K-a kontinuirano iznad <b>3,5 mmol/L</b>
Primarna heterozigotna porodična hiperkolesterolemija	Preporučeno jedino ukoliko su koncentracije LDL-K-a kontinuirano iznad <b>5,0 mmol/L</b>	Preporučeno jedino ukoliko su koncentracije LDL-K-a kontinuirano iznad <b>3,5 mmol/L</b>	

<sup>1</sup> Visoki rizik od KVB definiran je kao povijest: akutnog koronarnog sindroma (kao što je infarkt miokarda ili nestabilna angina koja zahtijeva hospitalizaciju), revaskularizacija koronarih ili drugih arterija, KBS, ishemijski moždani udar, periferna arterijska bolest.

<sup>2</sup> Vrlo visoki rizik od KVB definiran je kao rekurentni KV događaji ili polivaskularna bolest.

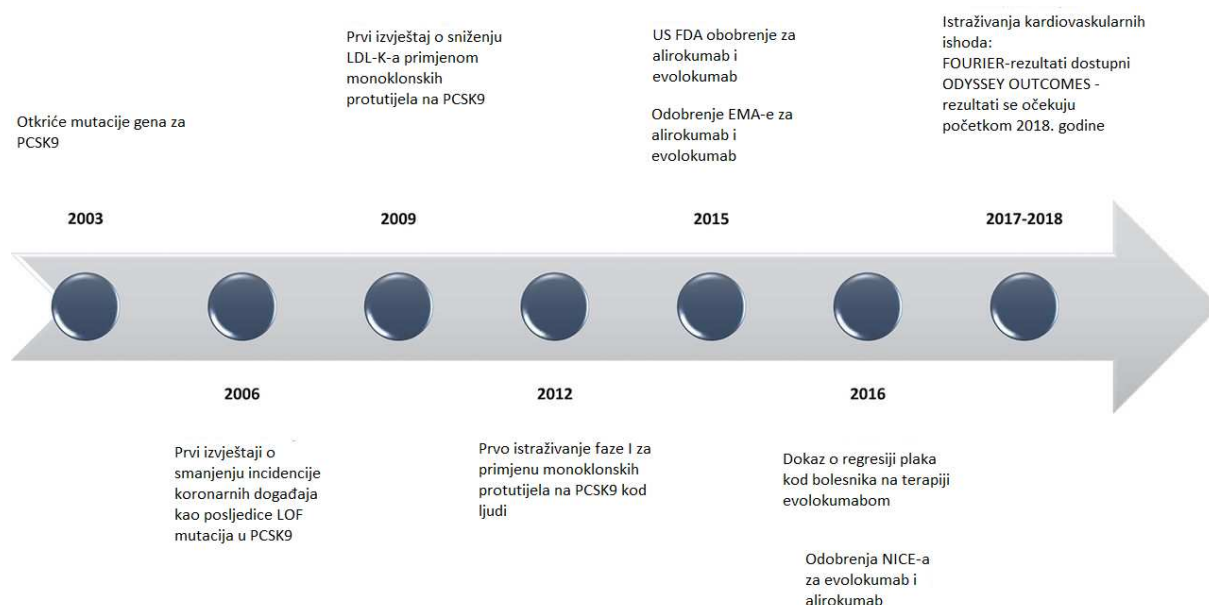
Primjerice, za terapiju alirokumabom procijenjeni su inkrementalni troškovi po dobivenom QALY-ju na:

- Za primarnu prevenciju bolesnika s heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom: između 37 000 £ i 50 000 £ po dobivenom QALY-ju za alirokumab i statin + ezetimiv vs. statin i ezetimib; ICER bi bio ispod 30 000 £ po dobivenom QALY-ju kod vrijednosti LDL-K-a od 6,1 mmol/L
- Za sekundarnu prevenciju bolesnika s heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom: između 20 000 £ i 24 000 £ po dobivenom QALY-ju za alirokumab i statin + ezetimiv vs. statin i ezetimib; ICER bi bio ispod 30 000 £ po dobivenom QALY-ju kod vrijednosti LDL-K-a od 4,0 mmol/L
- Za sekundarnu prevenciju bolesnika s ne-porodičnom hiperkolesterolemijom i visokim KV rizikom: između 24 800 £ i 44 300 £ po dobivenom QALY-ju za alirokumab i statin + ezetimiv vs. statin i ezetimib; ICER bi bio ispod 30 000 £ po dobivenom QALY-ju kod vrijednosti LDL-K-a od 4,1 mmol/L
- Za sekundarnu prevenciju bolesnika s ne-porodičnom hiperkolesterolemijom i rekurentnim događajima/polivaskularnom bolešću: između 19 300 £ i 34 000 £ po dobivenom QALY-ju za alirokumab i statin + ezetimiv vs. statin i ezetimib; ICER bi bio ispod 30 000 £ po dobivenom QALY-ju kod vrijednosti LDL-K-a od 3,5 mmol/L.

Korisne podatke o isplativosti ove terapije dati će podatci dva velika ispitivanja KV ishoda, FOURIER i ODYSSEY.<sup>152,153</sup>

## 4. RASPRAVA

Razvoj lijekova za snižavanje lipida krenuo je od kasnih 1900-tih godina razvojem sekvestranata žučnih kiselina čiji je prvi predstavnik bio kolestiramin, dok je prvi statin, lovastatin, FDA odobrila 1987. godine. Danas na raspolaganju imamo više skupina hipolipemika, različitih farmakoloških karakteristika i mehanizama djelovanja, a kao vrlo inovativna skupina lijekova od 2015. godine dostupni su i PCSK9 inhibitori. Osim što su primjer izuzetno brzog razvoja lijeka (Slika 22.), predstavljaju i jedan od značajnijih napredaka u farmakološkoj terapiji snižavanja lipida u zadnjih 30 godina.<sup>154,155</sup>

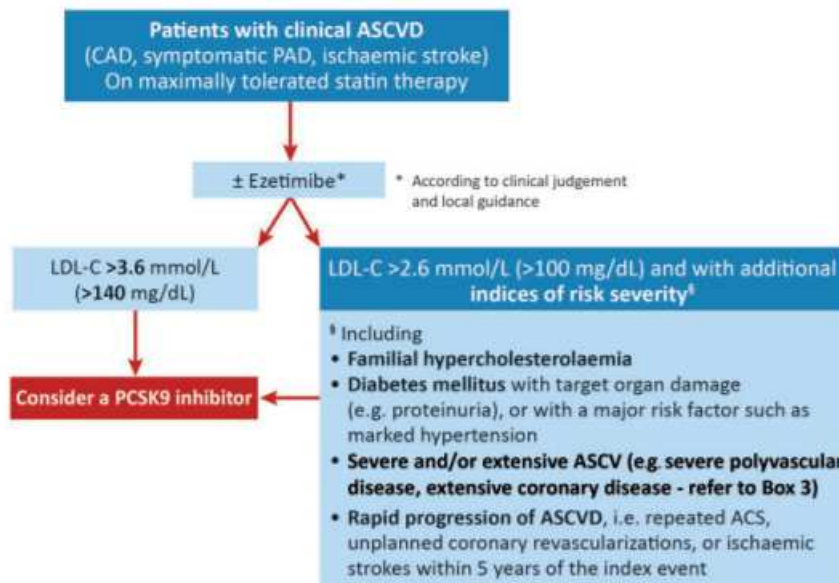


Slika 22. Razvoj PCSK9 inhibitora (prilagođeno prema literaturnom navodu 156.)

Temeljem iznesenih studija, može se sa sigurnošću zaključiti o njihovoj učinkovitosti u snižavanju LDL-K-a. Ako se osvrnemo na rezultate studija u kojima su alirokumab i evolokumab ispitivani kao monoterapija, vidimo da su ta sniženja u rangu onih koja se postižu monoterapijom visoko-  
učinkovitim statinima (50-55% za atorvastatin u dozi od 80 mg, odnosno rosuvastatin u dozi od 40 mg).<sup>17</sup> Također, u obje studije (MENDEL-2 i ODYSSEY MONO) postignute su redukcije LDL-K-a veće od 30% u odnosu na one postignute ezetimibom, uz jednako dobro podnošljivost, što je odmah na početku ukazivalo na mogućnost primjene PCSK9 inhibitora u slučajevima kad je potrebna alternativa

statinskoj terapiji.<sup>8,17</sup> Ova su ispitivanja bila podloga daljnjim istraživanjima u skupinama koje su zapravo bile ciljane skupine za primjenu ovih lijekova, a to primarno visokorizični bolesnici koji ne uspijevaju postići ciljne vrijednosti LDL-K-a. U tu skupinu spadaju i već spomenuti bolesnici s porodičnom hiperkolesterolemijom. Poznato je da se kod rano dijagnosticirane i ispravno liječene porodične hiperkolesterolemije, rizik za razvoj KVB-i može drastično smanjiti. No, ukoliko se ne liječi, muškarci i žene s ovom bolešću obično razviju KVB-i prije dobi od 55, odnosno 60 godina.<sup>59</sup> Gledajući kroz povijest, liječenje ovih bolesnika napredovalo je primjenom simvastatina, zatim otkrićem potentnijih statina, te ezetimiba. Smjernice donose kliničke algoritme prema kojim se primjena PCSK9 inhibitora kod bolesnika s porodičnom hiperkolesterolemijom bez ustanovljene aterosklerotske KVB treba uzeti u obzir ukoliko imaju kontinuirano povišen LDL-K iznad 4,5 mmol/L unatoč primjeni maksimalno podnošljivih doza statina i ezetimiba. Inhibitori PCSK9 također bi se mogli razmotriti u bolesnika s porodičnom hiperkolesterolemijom koji ne mogu tolerirati statine i onih s visokim razinama Lp(a). Naime, Lp(a) je neovisan faktor KV rizika čije su povišene razine povezane s povećanim rizikom od koronarne bolesti srca kod ovih bolesnika, a postoje dokazi o njegovoj povezanosti s razvojem KVB-i i u općoj populaciji.<sup>157,158</sup> Dok statini imaju minimalan učinak na Lp(a), primjenom alirokumaba dokazane su redukcije od 20,5 do 30,3%.<sup>18</sup>, dok je evolokumab primjerice u FOURIER ispitivanju snizio Lp(a) za medijan od 26,9% (apsolutna razlika od 11 nmol/L).<sup>16</sup> Stoga, kod bolesnika kod kojih postoje dodatni faktori rizika (Lp(a) >50mg/dL, preuranjena aterosklerotska KVB kod krvnih srodnika u prvom koljenu, pušenje, diabetes melitus s oštećenjem ciljnih organa ili izraženi faktori rizika kao što je krvni tlak  $\geq 160/100$  mmHg, dob >40 godina bez terapije) preporuča se uvesti PCSK9 inhibitor kod vrijednosti LDL-K-a iznad 3,6 mmol/L. U slučaju ustanovljene KVB-i granica za uvođenje je 2,6 mmol/L. Na ovaj način se može smanjiti potreba za provođenjem afereze lipoproteina, invazivnog i skupog terapijskog postupka, koja je bolesnicima koji su homozigoti ponekad bio jedina opcija. Dolazak evolokumaba na tržište koji ima indikciju i u liječenju homozigotne porodične hiperkolesterolemije svakako je od velike potrebe i značaja za ovu skupinu bolesnika.

Osim u bolesnika s porodičnom hiperkolesterolemijom, primjenu PCSK9 inhibitori treba razmotriti kod svih visokorizičnih bolesnika s aterosklerotskom KVB-i prema algoritmu prikazanom na slici 23.



Slika 23. Klinički algoritam za primjenu PCSK9 inhibitora u bolesnika s ustanovljenom aterosklerotskom KVB. Ukoliko su vrijednosti LDL-K-a kontinuirano iznad 3,6 mmol/L uz primjenu maksimalnih doza potentnih statina ± ezetimiba potrebno je razmotriti primjenu PCSK9 inhibitora. Iznimka su dodatni pokazatelji ozbiljnosti rizika (diabetes melitus s oštećenjem ciljnih organa, polivaskularna bolest, porodična hiperkolesterolemija i dr.) kod kojih se kao granica vrijednosti LDL-K-a pri kojoj treba razmotriti primjenu PCSK9 inhibitora uzima vrijednost od 2,6 mmol/L.<sup>159</sup>

S obzirom da je u osnovi je liječenja ovih bolesnika intenzivirana statinska terapija, nametnulo se pitanje hoće li više primjena visokih doza statina imati utjecaj na učinkovitost monoklonskih protutijela na PCSK9. U pozadini ove hipoteze je povećanje razina cirkulirajuće PCSK9 koje se odvija preko statinima inducirane aktivacije transkripcijskog faktora SREBP-2. Povećana sinteza PCSK9 posljedično dovodi do pojačanog klirensa PCSK9 inhibitora što je fenomen poznat kao raspoloživost lijeka ovisna o vezivanju za ciljno mjesto (engl. target mediated drug disposition, TMDD). Catapano i sur. analizirali su 8 studija ODYSSEY kliničkog programa faze III kojima je zajednička bila primjena statinske pozadinske terapije. Rezultati su pokazali kontinuirano sniženje LDL-K-a je bez obzira na

dozu i tip statina (atorvastatin, rosuvastatin ili simvastatin) tijekom čitavog intervala doziranja.<sup>7,160</sup> Slični rezultati u sniženju LDL-K-a neovisno o pozadinskoj statinskoj terapiji ostvareni su i u LAPLACE-2 studiji s evolokumabom.<sup>10</sup>

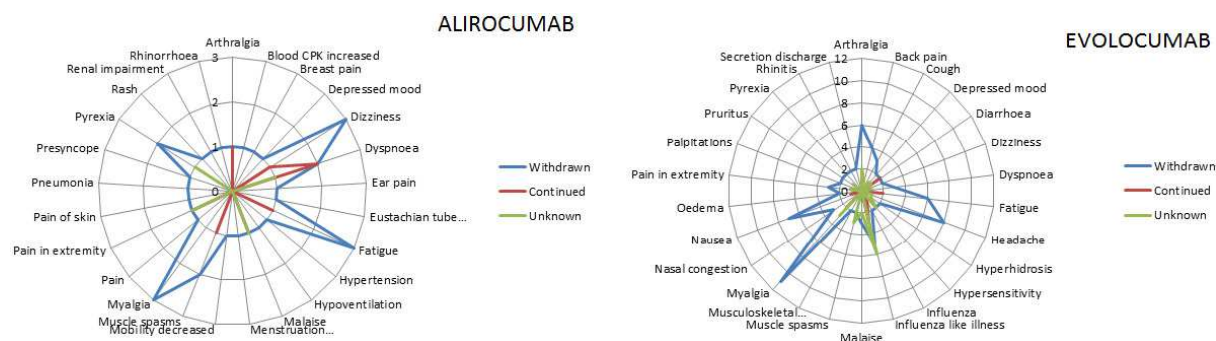
Nadalje, Robinson i sur. postavljaju još jedno važno pitanje, a to je utječe li dodatno snižavanje LDL-K-a na smanjenje aterosklerotske KVB u većoj mjeri nego što je opaženo s terapijom statinima u maksimalnim dozama? Dobro je poznato da su statini su u prošlim desetljećima dokazali učinkovitost u redukciji KV događaja u brojnim velikim, randomiziranim ispitivanjima, i u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji, neovisno o dobi i spolu. U velikoj CTT meta-analizi (engl. *Cholesterol Treatment Trialists*) uočeno je 22%-tno smanjenje neželjenih kardiovaskularnih ishoda po sniženju koncentracije LDL-K-a za 1 mmol/L. Ovi su rezultati bili značajni u 1. godini terapije, ali još veća korist uočila se u narednim godinama.<sup>32,161</sup> Pitanje o dodatnim KV benefitima većeg sniženja LDL-K-a kroz nestatinske mehanizme pokrenula je IMPROVE-IT studija (engl. *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) koja je pokazala da dodatno sniženje LDL-K-a postignuto dodatkom ezetimiba na statin dodatno snižava KV rizik. Studija IMPROVE-IT, zajedno sa PRECISE-IVUS studijom (koja je pokazala veću regresiju koronarnog plaka u bolesnika na kombinaciji ezetimiba i atorvastatina u odnosu na monoterapiju atorvastatinom) osnažili su tvrdnju da ezetimib treba imati 2. mjesto u terapiji nakon statina.<sup>162,163</sup> Otkrićem PCSK9 inhibitora i njihove učinkovitosti u sniženju LDL-K, javile su se brojne pretpostavke o njihovom učinku na KV događaje. Neki autori bili su mišljenja da PCSK9 inhibitori preko povećanja aktivnosti LDL-R-a na površini hepatocita zapravo imaju isti mehanizam djelovanja kao statini te bi slično tomu, trebali imati i sličan učinak na KV ishode.<sup>15</sup> Dodatno u prilog povoljnom učinku na KV događaje ide i otkriće da su mutacije gubitka funkcije koje vode do redukcije funkcije PCSK9, povezane sa značajno nižim stopama kardiovaskularnih događaja.<sup>164</sup> Premda je OSLER studija pružila obećavajuće rezultate u vidu KV prevencije, odnosno smanjenja neželjenih KV događaja, kao nedostatak mora se istaknuti relativno mali broj uključenih pacijenata i kratak period praćenja. Također, ukupna stopa KV događaja analizirana je eksploratornom analizom i bila je relativno mala.<sup>15</sup> Danas su nam dostupni rezultati



veće i bolje dizajnirane studije FOURIER. Premda ćemo pregledom literature naići na komentare da su rezultati FOURIER studije ohrabrujući, ali ispod očekivanog, autori istraživanja ističu da upravo ova studija daje uvid u pitanje o potencijalnoj koristi snižavanja LDL-K-a na razine niže od onih postignutih u prethodnim istraživanjima. Naime, kao što je već spomenuto ranije, u ispitivanjima sa statinima i ezetimibom dokazano je kako je potrebno vrijeme da bi se uočila klinička korist od snižavanja LDL-K-a. Slično se pokazalo i u FOURIER studiji. Naime, smanjenje rizika od sekundarnog ishoda raste s 16% tijekom prve godine do više od 25% nakon još 12 mjeseci, a primarnog sa 12% na 19%. Potrebno je liječiti 74 bolesnika tijekom 2 godine da bi se spriječila jedna kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar.<sup>16</sup>

Ako se osvrnemo na pojavnost štetnih događaja i ozbiljnih štetnih događaja u navedenim ispitivanjima, ona je uglavnom bila podjednaka među ispitivanim skupinama. Već iz ODYSSEY MONO studije vidljivo je da je podnošljivost i sigurnost alirokumaba bila usporediva s ezetimibom, koji je najčešće primjenjivana terapija za pacijente koji su intolerantni na statine upravo zbog činjenice što se dobro podnosi.<sup>17</sup> Niža incidencija štetnih događaja u slučajevima kada je alirokumab primijenjen kao monoterapija u odnosu na slučajeve kada je primijenjen kao kombinirana terapija, objašnjava se razlikama u karakteristikama pacijenata. Naime, bolesnici koji su imali PCSK9 inhibitore kao dodatnu terapiju bili su većeg KV rizika te su imali druge lijekove u terapiji zbog čega su bili u većoj vjerojatnosti od razvoja štetnih događaja.<sup>165</sup>

Među češće prijavljivanim nuspojavama ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) tijekom važnih kliničkih ispitivanja bile su reakcije na mjestu primjene PCSK9 inhibitora, nazofaringitis, infekcije gornjeg dišnog trakta, gripa, mialgija, bol u leđima, artralgijska, mučnina, osip i urtikarija.<sup>6</sup> Ispitivanje koje je usporedilo podatke iz „stvarnog svijeta“ s rezultatima RCT-ova, pokazalo je da se PCSK9 inhibitori dobro podnose te imaju sigurnosni profil usporedan onima iz analiziranih RCT-ova. Podatci iz Lareb baze podataka (Nizozemski centar za farmakovigilanciju) prikazani na slici 24. pokazuju poduzete akcije od strane pacijenata zbog nuspojava PCSK9 inhibitora.<sup>166</sup>



Slika 24. Akcije poduzete od strane pacijenata zbog pojave nuspojava prilikom uzimanja PCSK9 inhibitora. Boja linije označava razlog prestanka uzimanja lijeka: plava linija – prekid uzimanja lijeka, crvena linija - nastavak terapije, zelena linija – akcija nije poznata.<sup>166</sup>

Za evaluiranje učinka na kontrolu glukoze, teško je donijeti zaključke bez daljnjih ispitivanja.<sup>157</sup> No, važno je istaknuti da je kod tumačenja svih rezultata, pa tako i pojave štetnih događaja, važno uzeti u obzir i dizajn ispitivanja. Ako uzmemo kao primjer OSLER ispitivanja, u njima je se većina štetnih događaja pojavila u podjednakim mjerama. No, sudionici OSLER studija mogli su biti samo oni ispitanici koji su u prethodnim kliničkim ispitivanjima faze II ili faze III mogli tolerirati lijek.<sup>15</sup> Pojavnost poremećaja neurokognitivnih funkcija, premda niska (<1% u studijama OSLER i ODYSSEY LONG TERM), bila je zabrinjavajuća s obzirom da je kolesterol važna sastavnica neurona, a PCSK9 je uključena u kortikalnu neuronsku regeneraciju. No, nije pronađena korelacija ovih događaja sa stupnjem redukcije LDL-K-a. Također, pokazalo se da genetičke varijabilnosti PCSK9 gena (mutacije gubitka funkcije) nisu povezane sa padom kognitivnih funkcija.<sup>167-169</sup> Dodatne podatke o utjecaju PCSK9 inhibitora na poremećaje neurokognitivnih funkcija dala je EBBINGHAUS studija, koja je uključila grupu pacijenata iz randomiziranog, placebo kontroliranog ispitivanja evolokumaba dodanog na statinsku terapiju - FOURIER. Nije bilo statistički značajne razlike u kognitivnoj funkciji između grupa kroz period medijana praćenja od 19 mjeseci.<sup>170</sup>

Vezano za sigurnost primjene PCSK9 inhibitora, važno se osvrnuti i na niske razine LDL-K-a koje se postižu njihovom primjenom. Tako je primjerice 18-25% ispitanika u LAPLACE-2 (koji su primali

statine umjerenog intenziteta i PCSK9 inhibitor) i 42% (koji su primali statine visokog intenziteta i PCSK9 inhibitor) postiglo razinu LDL-K-a nižu od 0,6 mmol/L u najmanje 2 uzastopne prilike.<sup>10</sup> Zbog nedovoljno podataka o dugoročnoj izloženosti niskim vrijednostima LDL-K-a potreban je kontinuirani nadzor nad ovim bolesnicima.

Možemo zaključiti da unatoč dostupnim terapijama za snižavanje lipida, čak i pod pretpostavkom pravilne intenzifikacije statinske terapije, postoji potreba za dodatnim snižavanjem LDL-K-a, naročito kod visokorizičnih bolesnika. Nije poznato ostvaruju li PCSK9 inhibitori dodatne učinke pored snižavanja LDL-K-a, kao što je slučaj sa statinima i njihovim pleiotrofnim učincima koji su izraženiji pri višim dozama i u početnim fazama liječenja. Osim toga, malo je podataka o tome kako će supkutani način primjene utjecati na pacijentovu adherenciju. Na budućim je istraživanjima da razjasne brojne nedoumice i neodgovorena pitanja koja se tiču primjene PCSK9 inhibitora u stvarnom životu kao što su primjerice, dugoročna sigurnosti niskih razina LDL-K-a (i njihov utjecaj na sastav i stabilnost plaka) te niskih vrijednosti Lp(a), dugoročna sigurnost i učinkovitost alirokumaba i evolokumaba u kliničkoj primjeni te primjena u bolesnika koji nisu obuhvaćeni dosadašnjim istraživanjima. Potrebno je i ispitati razloge interindividualnih odstupanja u sniženju LDL-K-a kod pojedinih bolesnika na alirokumabu i evolokumabu te dobiti dugoročnije podatke o utjecaju na dizabilitet i kardiovaskularnu smrtnost.

## 5. ZAKLJUČAK

Bolesti srca i krvnih žila i dalje su vodeći uzrok smrtnosti u Hrvatskoj i globalo, sa značajnim utjecajem na kvalitetu života i povećanje ekonomskog opterećenja zdravstvenog sustava. Brojnim je studijama dokazano da je sniženje koncentracija LDL-K-a proporcionalno smanjenju KV rizika. Unatoč dostupnim hipolipemijskim terapijama (uz promjenu životnog stila i prehrambenih navika), određeni broj bolesnika ne uspijeva postići ciljne vrijednosti LDL-K-a definirane smjernicama. Saznanja dobivena temeljem otkrića mutacija PCSK9 poslužila su kao podloga za istraživanje mehanizama kojima PCSK9 regulira metabolizam kolesterola i razvoj novih terapijskih strategija za liječenje povišenog LDL-K-a. PCSK9 inhibitori doživjeli su brzi razvoj od genetičkog istraživanja do primjene u kliničkoj praksi što predstavlja izuzetno važan napredak u farmakološkom liječenju ovih bolesnika u zadnjih 30 godina. Alirokumab i evolokumab su u brojnim ispitivanjima dokazali učinkovitost u sniženju LDL-K-a uz dobru podnošljivost. Dostupni dokazi o dugoročnoj sigurnosti njihove primjene i utjecaju na KV ishode su ohrabrujući, ali ograničeni i zahtijevaju daljnje praćenje. Također, nedostaju podatci o utjecaju supkutane primjene na pacijentovu adherenciju.

Iznimno visoka cijena ovih lijekova rezultirala je brojnim farmakoekonomskim analizama kako bi se što bolje definirale subpopulacije bolesnika koji će imati najviše koristi od liječenja uz prihvatljiv trošak. Za očekivati je da će buduće studije i analize praćenja osigurati odgovore na brojna pitanja koja se tiču dugoročne primjene PCSK9 inhibitora i sigurnosti niskih razina LDL-K-a, te imati utjecaj na buduće smjernice za liječenje dislipidemija.

## 6. POPIS LITERATURE

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2017. Available at: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/10/Ljetopis\\_2017.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/10/Ljetopis_2017.pdf).
2. The Task force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2016 ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.
3. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-81.
4. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100 (2003), pp. 928-933.
5. Knežević A. Prevencija kardiovaskularnih bolesti u 2015. godini. *Cardiol Croat*. 2016;11(7):215–217.
6. Sažetak opisa svojstava lijeka. Repatha. Europska agencija za lijekove. 2015. Available at: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/repatha>.
7. Sažetak opisa svojstava lijeka. Praluent. Europska agencija za lijekove. 2015. Available at: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/praluent> .
8. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 17;63(23):2531-2540. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.018.
9. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a

- randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 24;385(9965):331-40.  
DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61399-4.
10. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 May 14;311(18):1870-82. DOI: 10.1001/jama.2014.4030.
  11. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 24;385(9965):341-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X.
  12. Stein EA, Sampietro T, Santos R, Harada-Shiba M, Bruckert E, Blom D, et al. Long-term treatment with evolocumab homozygous familial hypercholesterolemia patients: Results from the trial assessing long-term use of PCSK9 inhibition in subjects with genetic LDL disorders (Taussig). *Atherosclerosis* 2016; (252): e232. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.374>.
  13. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014 May 8;370(19):1809-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1316222.
  14. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Dec 13;316(22):2373-2384. DOI: 10.1001/jama.2016.16951.
  15. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015 Apr 16;372(16):1500-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858.

16. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
17. Roth EM, McKenney JM. ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future Cardiol.* 2015;11(1):27-37. DOI: 10.2217/fca.14.82.
18. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2015 Nov 14;36(43):2996-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv370.
19. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Lorenzato C, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016 Oct;30(5):473-483. DOI: 10.1007/s10557-016-6685-y
20. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015 May 14;36(19):1186-94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv028.
21. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol.* 2015 Nov-Dec;9(6):758-769. doi: 10.1016/j.jacl.2015.08.006.
22. Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;100(8):3140-8. doi: 10.1210/jc.2015-1520.

23. Farnier M, Jones P, Severance R, Averna M, Steinhagen-Thiessen E, Colhoun HM, et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis*. 2016 Jan;244:138-46. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.010.
24. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M. et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015 Apr 16;372(16):1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031.
25. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379:2097-2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
26. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* (2011) 32, 1769–1818. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr158.
27. Ahmed SM, Clasen ME, Donnelly JE. Management of dyslipidemia in adults. *Am Fam Physician*. 1998 May 1; 57(9):2192-2204, 2207-8.
28. Kwiterovich PO. Fundamental aspects of dyslipidemia and atherosclerosis. In: Kwiterovich PO, editor. *The Johns Hopkins Textbook of Dyslipidemia*. 1st ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p.1-21.
29. Mendis S, Puska P, Norrving B. (editors). *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. World Health Organization in Collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization, Geneva 2011. Available at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/44701>.



30. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701.
31. Reiner Ž. Nove smjernice o liječenju dislipidemija. *Plivamed.net* 2011. Available at: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/5660/Nove-smjernice-o-lijecenju-dislipidemija.html>.
32. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Oct 3;70(14):1785-1822. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.745.
33. Hadžibegović I. Statinska terapija—DA ili NE: sigurna odluka u primarnoj i sekundarnoj prevenciji. *Plivamed.net* Available at: <http://www.plivamed.net/medicus/clanak/12269/Statinska-terapijaDA-ili-NEsigurna-odluka-u-primarnoj-i-sekundarnoj-prevenciji.html>.
34. Fabijanić D. Pleiotropni učinci statina. *MEDICUS* 2010. Vol. 19, No. 2, 163 – 169.
35. Sažetak opisa svojstava lijeka. Sortis. *HALMED*. 2011. Available at: *MEDICUS* 2010. Vol. 19, No. 2, 163 - 169
36. Bencarić L: Registar lijekova u Hrvatskoj. Prvo izdanje. Zagreb. Udruga poslodavaca u zdravstvu. 2015.
37. Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. 7 izdanje. Zagreb. Medicinska naklada. Zagreb. 2010.
38. Sažetak opisa svojstava lijeka. Ezetrol. *HALMED*. 2013. Available at: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-02-441.pdf>.

39. Staels B1, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. 39. Circulation. 1998 Nov 10;98(19):2088-93.
40. Jun M Foote C Lv J Neal B Patel A Nicholls SJ Grobbee DE Cass A Chalmers J Perkovic V . Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010;375:1875–1884.
41. Lee M Saver JL Towfighi A Chow J Ovbiagele B . Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. Atherosclerosis 2011;217:492–498.
42. Sažetak opisa svojstava lijeka. Fenolip. HALMED. 2015. Available at: file:///C:/Users/hparcina/Downloads/UP-I-530-09-12-02-557.pdf.
43. Sažetak opisa svojstva lijeka. Cholestagel. Europska agencija za lijekove. 2017. Available at: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170428137755/anx\\_137755\\_hr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170428137755/anx_137755_hr.pdf)
44. Zeman M, Vecka M, Perlík F, et al. Niacin in the Treatment of Hyperlipidemias in Light of New Clinical Trials: Has Niacin Lost its Place? Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. 2015;21:2156-2162. doi:10.12659/MSM.893619.
45. Sažetak europskoga javnog izvješća o ocjeni dokumentacije. Europska agencija za lijekove. 2016. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002578/WC500148552.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR__Summary_for_the_public/human/002578/WC500148552.pdf).
46. Goulooze SC, Cohen AF, Rissmann R. Lomitapide. British Journal of Clinical Pharmacology. 2015;80(2):179-181. doi:10.1111/bcp.12612.
47. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2004. godini. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Available at: <http://www.halmed.hr/Novosti-i>

edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-prometu-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2004/.

48. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2016. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Available at: <http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2016/>.
49. Bergman Markovic B, Vrdoljak D, Kranjcevic K et al. Continental-Mediterranean and rural-urban differences in cardiovascular risk factors in Croatian population. *Croat Med J.* 2011;52:566–75. doi: 10.3325/cmj.2011.52.566.
50. Cokarić M, Banić A, Šešelja Perišin A, Kačić J, Portolan M, Modun D. [Primary prevention of cardiovascular diseases in pharmacies - measuring blood cholesterol and glucose]. Book of Abstracts of 1st Croatian congress of clinical pharmacy. Bačić Vrca V, Jakševac Mikša M, Ortner Hadžiabdić M, Vladimir Knežević S (Eds). Zagreb: Hrvatsko farmaceutsko društvo, 2014. P-18-P-18. Croatian.
51. Kotseva K. The EUROASPIRE surveys: lessons learned in cardiovascular disease prevention. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017 Dec;7(6):633-639. doi: 10.21037/cdt.2017.04.06.
52. Bergovec M, Reiner Z, Milicic D, Vrazic H. Continental versus mediterranean differences in risk factors in Croatian ischemic heart disease patients – TASPIC-CRO V study. *Atherosclerosis (Suppl.);* 2008;9:262-3.
53. Pećin I, Milčić D, Jurin H, Reiner Z. A pilot Croatian survey of risk factor (CRO-SURF) management in patients with cardiovascular disease. *Coll Antropol.* 2012 Jun;36(2):369-73.
54. Reiner Ž, Mihatov Š, Miličić D, Bergovec M, Planinc D, on behalf of the TASPIC-CRO Study Group Investigators. Treatment and secondary prevention of ischemic coronary events in Croatia (TASPIC-CRO study). *Europ J Cardiovasc Prevent Rehabil.* 2006;13:646-54.
55. Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E. Prevalence and types of persistent dyslipidemia in patients treated with statins. *Croat Med J.* 2013;54:339-45

56. Muller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med Scand.* 1938;89:75–84.
57. Goldstein JL, Brown MS. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. *Cell.* 2015;161(1):161-172. doi:10.1016/j.cell.2015.01.036.
58. Patni N, Ahmad Z, Wilson DP. Genetics and Dyslipidemia. [Updated 2016 Sep 19]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395584/>
59. Pećin I, Šučur N, Reiner Ž. Porodična hiperkolesterolemija – mislimo li dovoljno o ovoj teškoj bolesti? *Liječnički vjesnik*, Vol. 135 No. 5-6, 2013.
60. Reiner Ž. Genski poremećaji serumskih lipoproteina. *Paediatr Croat* 2005;49: 133-139.
61. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, et al . Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010;209:189–194. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.014.
62. Huijgen R, Kindt I, Verhoeven SB, Sijbrands EJ, Vissers MN, Kastelein JJ, et al. Two years after molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia: majority on cholesterol-lowering treatment but a minority reaches treatment goal. *PLoS One.* 2010 Feb 15;5(2):e9220. DOI: 10.1371/journal.pone.0009220.
63. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. *Arch Med Sci.* 2015 Mar 16;11(1):1-23. doi: 10.5114/aoms.2015.49807.
64. Matijević Rončević S, Gobić D, Zaninović Jurjević T, Rubeša Miculinić Ž, Zaputović L. Nedostatci sadašnjeg snizivanja LDL kolesterola i uloga inhibitora PCSK9. *Cardiologia Croatica*, Vol. 11 No. 8, 2016.

65. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100 (2003), pp. 928-933
66. Seidah NG, Prat A. The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 May;11(5):367-83.
67. Seidah NG. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia and other pathologies. *Curr Pharm Des*. 2013; 19(17):3161-72.
68. Gouni-Berthold I, Berthold HK. PCSK9 Antibodies for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Nutrients*. 2014 Dec; 6(12): 5517–5533.
69. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci*. 2007 Feb; 32(2): 71–77.
70. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 34 (2003), pp. 154–156.
71. Tibolla G, Norata GD, Artali R, Meneghetti F, Catapano AL. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from structure-function relation to therapeutic inhibition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 21 (2011), pp. 835–843.
72. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N. Engl. J. Med*. 2006;354:1264–1272. doi: 10.1056/NEJMoa054013.
73. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*, 60 (2012), pp. 2631–2639.
74. Goldstein JL, Brown MS. History of Discovery: The LDL Receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Apr; 29(4): 431–438.

75. Beglova N, Jeon H, Fisher C, Blacklow SC. Cooperation between Fixed and Low pH-Inducible Interfaces Controls Lipoprotein Release by the LDL Receptor. *Molecular Cell*, Vol. 16, 281–292 (2004).
76. Rudenko G, Deisenhofer J. The low-density lipoprotein receptor: ligands, debates and lore. *Curr Opin Struct Biol*. 2003 Dec;13(6):683-9.
77. Osborne TF. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): key regulators of nutritional homeostasis and insulin action. *J. Biol. Chem.* 275(42), 32379-32382 (2000).
78. Lin J, Yang R, Tarr PT, Wu PH, Handschin C, Li S, et al. Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1 $\beta$  coactivation of SREBP. *Cell* 120, 261-273 (2005).
79. Wong J, Quinn CM, Brown AJ. SREBP-2 positively regulates transcription of the cholesterol efflux gene, ABCA1, by generating oxysterol ligands for LXR. *Biochemical Journal*. 2006;400(Pt 3):485-491. doi:10.1042/BJ20060914.
80. Christie M. Ballantyne, MD. *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2. Izdanje. Elsevier Health Sciences, 2009.
81. Huggar D. The Value of PCSK9 Inhibitors: A Matter of Perspective. Pharmacotherapy Education and Research Center. Available at: <https://sites.utexas.edu/pharmacotherapy-rounds/files/2016/04/huggar04-28-16.pdf>.
82. Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 Inhibitors the Next Breakthrough in the Cardiovascular Field? *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jun 23;65(24):2638-2651. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.001.
83. Shan L, Pang L, Zhang R, Murgolo NJ, Lan H, Hedrick JA. PCSK9 binds to multiple receptors and can be functionally inhibited by an EGF-A peptide. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;375:69–73.
84. F. Du, Y. Hui, M. Zhang, M.F. Linton, S. Fazio, D. Fan. Novel domain interaction regulates secretion of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) protein. *J Biol Chem*, 286 (2011), pp. 43054-43061.

85. Shapiro MD, Fazio S, Tavori H. Targeting PCSK9 for therapeutic gains. *Curr Atheroscler Rep.* 2015 Apr;17(4):499. doi: 10.1007/s11883-015-0499-4.
86. White K, Mohan C, Rocco M. PCSK9 inhibition: A promise fulfilled? *Cleve Clin J Med.* 2016 Nov;83(11 Suppl 2):S36-S44.
87. Mitchell T, Chao G, Sitkoff D, Lo F, Monshizadegan H, Meyers D, et al. Pharmacologic Profile of the Adnectin BMS-962476, a Small Protein Biologic Alternative to PCSK9 Antibodies for LDL Lowering. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014 Jun 10.
88. Preiss D, Mafham M. PCSK9 inhibition: the dawn of a new age in cholesterol lowering? *Diabetologia* (2017) 60: 381. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4178-y>.
89. Bergeron N, Binh AP, Phan BA, Ding Y, Aleyna Fong, Krauss RM. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibition. A New Therapeutic Mechanism for Reducing Cardiovascular Disease Risk. *Circulation.* 2015;132:1648-1666
90. Davidson BL and McCray PB (2011) Current prospects for RNA interference-based therapies. *Nat Rev Genet.* 12 (5), 329–340.
91. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med* 2016; DOI:10.1056/NEJMoa1609243
92. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M i sur. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2017 Apr 13;376(15):1430-1440. doi: 10.1056/NEJMoa1615758.
93. FJ Raal. Inclisiran and the ORION clinical development programme. PCSK9 forum. Available at:<https://www.pcsk9forum.org/wp-content/uploads/Inclisiran-and-the-ORION-programme.pdf>
94. Yamamoto T, Wada F, Harada-Shiba M. Development of Antisense Drugs for Dyslipidemia. *Atheroscler Thromb.* 2016 Sep 1; 23(9): 1011–1025.doi: 10.5551/jat.RV16001.

95. Evans J, Shelton DA. Mipomersen: Pharmacology, Clinical Trials and Its Potential Role in Therapy. *Advances in Diabetes and Metabolism* 1(1): 16-20, 2013. DOI: 10.13189/adm.2013.010104.
96. Visser ME, Witztum JL, Stroes ES, Kastelein JJ. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidaemia. *Eur Heart J*. 2012 Jun;33(12):1451-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehs084.
97. Dixon DL, Sisson EM, Butler M, Higbea A, Muoio B, Turner B. Lomitapide and mipomersen: novel lipid-lowering agents for the management of familial hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Nurs*. 2014 Sep-Oct;29(5):E7-E12. doi: 10.1097/JCN.000000000000104.
98. Shapiro MD, Fazio S, Tavori H. Targeting PCSK9 for therapeutic gains. *Curr Atheroscler Rep*. 2015 Apr;17(4):499. doi: 10.1007/s11883-015-0499-4.
99. Straarup EM, Fisker N, Hedtjarn M, Lindholm MW, Rosenbohm C, Aarup V, et al. Short locked nucleic acid antisense oligonucleotides potently reduce apolipoprotein B mRNA and serum cholesterol in mice and non-human primates. *Nucleic Acids Res* 2010;38:7100-7111.
100. Galabova G, Brunner S, Winsauer G, Juno C, Wanko B, Mairhofer A, et al. Peptide-based anti-PCSK9 vaccines e an approach for long-term LDLc management. *PLoS One* 9 (12) (2014) e114469.
101. Silberstein S, Lenz R, Xu C. Antibodies: What Headache Specialists Need to Know. *Headache*. 2015 Sep;55(8):1171-82. doi: 10.1111/head.12642.
102. Ito MK, Santos RD. PCSK9 Inhibition With Monoclonal Antibodies: Modern Management of Hypercholesterolemia. *J Clin Pharmacol*. 2017 Jan; 57(1): 7–32.
103. Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis*. 2013 May;228(1):18-28. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.044.
104. Lunven C, Paehler T, Poitiers F, Brunet A, Rey J, Hanotin C, et al. A Randomized Study of the Relative Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Alirocumab, a Fully Human Monoclonal Antibody to PCSK9, After Single Subcutaneous Administration at Three



- Different Injection Sites in Healthy Subjects. *Cardiovasc Ther.* 2014 Dec;32(6):297-301. doi: 10.1111/1755-5922.12093.
105. Filippatos TD, Kei A, Rizos CV, Elisaf MS. Effects of PCSK9 Inhibitors on Other than Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lipid Variables. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018 Jan;23(1):3-12. doi: 10.1177/1074248417724868.
106. Shimada YJ, Cannon CP. PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: past, present, and the future. *Eur Heart J.* 2015 Sep 21;36(36):2415-24. doi: 10.1093/eurheartj/ehv174.
107. Kasichayanula S, Grover A, Emery MG, Gibbs MA, Somaratne R, Wasserman SM, Gibbs JP2. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2018 Jul;57(7):769-779. doi: 10.1007/s40262-017-0620-7.
108. Cicero AF, Colletti A, Borghi C. Profile of evolocumab and its potential in the treatment of hyperlipidemia. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 3073–3082.
109. Clinicaltrials.gov. Identifier: NCT01763827. Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Subjects Currently Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels-2 (MENDEL-2). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01763827>.
110. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01763918. Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study-2 (RUTHERFORD-2). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01763918>.
111. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01763866. LDL-C Assessment With PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy-2 (LAPLACE-2). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01763866>
112. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01588496. Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities (TESLA). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01588496>

113. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01624142. Trial assessing long term use of PCSK9 inhibition in subjects with genetic LDL disorders (TAUSSIG), 2015. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624142>.
114. Clinicaltrials.gov. Identifier: NCT01516879. Durable Effect of PCSK9 Antibody CompARed wiTh placEbo Study (DESCARTES). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01516879>
115. Clinicaltrials.gov. GLobal Assessment of Plaque reGression With a PCSK9 antibOdy as Measured by intraVascular Ultrasound (GLAGOV). Identifier: NCT01813422. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01813422>
116. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01813422. Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial (OSLER). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01439880>
117. Amgen.com. 12.11.2018. Amgen Presents Results Highlighting The Long-Term Safety And Efficacy Of Repatha® (Evolocumab) In The Longest Duration Study Of A PCSK9 Inhibitor To Date At AHA Scientific Sessions 2018. Available at: <https://www.amgen.com/media/news-releases/2018/11/amgen-presents-results-highlighting-the-longterm-safety-and-efficacy-of-repatha-evolocumab-in-the-longest-duration-study-of-a-pcsk9-inhibitor-to-date-at-aha-scientific-sessions-2018/>.
118. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 17;63(23):2541-2548. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.019.
119. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Apr 19;315(15):1580-90. doi: 10.1001/jama.2016.3608.

120. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01984424. Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-3 (GAUSS-3). Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01984424>.
121. Bays HE, Leiter LA, Colhoun HM, Thompson D, Bessac L, Pordy R, et al. Alirocumab Treatment and Achievement of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein B Goals in Patients With Hypercholesterolemia: Pooled Results From 10 Phase 3 ODYSSEY Trials. *Journal of the American Heart Association*, 6(8), e005639. doi:10.1161/JAHA.117.005639
122. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01644474. Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Ezetimibe in Patients With Hypercholesterolemia (ODYSSEY MONO). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01644474>
123. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01709500. Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With heFH (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) Who Are Not Adequately Controlled With Their LMT (Lipid-Modifying Therapy) (ODYSSEY FH II). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709500>.
124. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01623115. Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy (ODYSSEY FH I). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01623115>.
125. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (ODYSSEY HIGH FH). Identifier: NCT01617655. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01617655>.
126. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01617655. Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Ezetimibe on Top of Statin in High Cardiovascular Risk Patients

- With Hypercholesterolemia (ODYSSEY COMBO II). Available at:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01644188>.
127. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01709513. Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Primary Hypercholesterolemia and Moderate, High, or Very High Cardiovascular (CV) Risk, Who Are Intolerant to Statins (ODYSSEY ALTERNATIVE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709513>.
128. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01730040. Study of the Efficacy and Safety of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Combination With Other Lipid-modifying Treatment (LMT) (ODYSSEY OPTIONS I). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730040>.
129. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01730053. Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) added-on to Rosuvastatin Versus Other Lipid Modifying Treatments (LMT) (ODYSSEY OPTIONS II). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730053>.
130. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01663402. ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402>.
131. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels. Available at: <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>
132. Kralj V, Brkić Biloš I, Silobrčić Radić M, Radić M, Šekerija M, Benjak T, et al. [Ed. Capak K] Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Usporedba pokazatelja o vodećim javnozdravstvenim problemima u Republici Hrvatskoj i europskoj uniji. [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2017. Available at: [https://www.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2017/01/Pokazatelji\\_RH\\_EU.pdf](https://www.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2017/01/Pokazatelji_RH_EU.pdf)
133. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies (2017), Hrvatska: pregled stanja zdravlja i zdravstvene zaštite 2017, State of Health in the EU, OECD Publishing,

Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels.  
<http://dx.doi.org/10.1787/9789264285088-hr>

134. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 1.02.2018. Dobno-standardizirane stope smrtnosti, od kardiovaskularnih bolesti, sve dobne skupine, na 100.000. Available at: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-srcano-zilne-bolesti/attachment/slika-4-2/>.
135. Izvešće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2011. godini. HALMED. 2012. Dostupno na: <http://www.almp.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-prometu-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2011/>.
136. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2012. - 2016. HALMED. 2017. Available at: [http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-RH\\_2012-2016.pdf](http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-RH_2012-2016.pdf).
137. Izvešće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2017. godini. HALMED. 2018. Available at: <http://new.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/>.
138. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj od 2007. do 2012. godine. HALMED. 2013. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-od-2007-do-2012-godine/9>.
139. Prema IQVIA podacima (9.\_2018.). Izvor: IQVIA 2018 (uz odobrenje).
140. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Arhiva liste lijekova. Osnovna lista lijekova (.xlsx). HZZO. Dostupno na: <http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/arhiva-liste-lijekova/>.
141. Patni N, Ahmad Z, Wilson DP. Genetics and Dyslipidemia. [Updated 2016 Sep 19]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395584/>.

142. Reiner, Ž. Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2013 Aug;10(8):453-64.
143. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgözoğlu L, Wood D, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries--Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis.* 2016 Mar;246:243-50. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018.
144. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Apr;23(6):636-48. doi: 10.1177/2047487315569401.
145. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, Reynolds MR, Sanchez RJ, Sasiela WJ. Simulation of Lipid-Lowering Therapy Intensification in a Population With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol.* 2017;2(9):959–966.
146. Sanchez R, Nasir K, Klimchak A, Kuznik A, Joulain F, Briggs A. Modelling the U.S. population health benefits of further low-density lipoprotein cholesterol reduction with alirocumab among atherosclerotic cardiovascular disease or heterozygous familial hypercholesterolemia patients with elevated low-density lipoprotein cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology, Volume 69, Issue 11 Supplement.* 2017. DOI: 10.1016/S0735-1097(17)33455-1
147. Annemans L, Packard CJ, Briggs A, Ray KK; 'Highest risk–highest benefit' strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies. *Eur Heart J.* 2017. Available at: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehx710/4728647>
148. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, Persons J, Kastelein JJ, Pencina MJ. Determining When to Add Nonstatin Therapy: A Quantitative Approach. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Dec 6;68(22):2412-2421. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.928.

149. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1–S45.
150. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, Penko J, Ollendorf DA, Pearson SD, Tice JA, Guzman D, Bibbins-Domingo K. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA* 2016;316:743–753.
151. Kazi DS, Penko J, Coxson PG et al. Updated cost-effectiveness analysis of PCSK9 inhibitors based on the results of the FOURIER trial (letter). *JAMA* 2017;318:748–750.
152. National Institute for Health and Care Excellence. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Final appraisal determination. Technology appraisal guidance [TA394]. London: NICE; 2016. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394>.
153. National Institute for Health and Care Excellence. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Final appraisal determination. Technology appraisal guidance [TA393]. London: NICE; 2016. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393>.
154. Myerson M. PCSK9 Inhibitors: A Brief Primer. Medscape. March 28, 2016. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/861024>.
155. Baum SJ, Toth PP, Underberg JA, Jellinger P, Ross J, Wilemon K. PCSK9 inhibitor access barriers-issues and recommendations: Improving the access process for patients, clinicians and payers. *Clin Cardiol*. 2017;40(4):243-254.

156. Hadjiphilippou S, Ray KK. PCSK9 inhibition and atherosclerotic cardiovascular disease prevention: does reality match the hype? *Heart*. 2017 Nov;103(21):1670-1679. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310844.
157. Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jiménez F, Badimón L, López-Miranda J, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 : 1982-1989.
158. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010; 31 : 2844-2853.
159. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarenco P, Belch JFF, Borén J, et al. Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2018 Apr 7;39(14):1131-1143. doi: 10.1093/eurheartj/ehx549.
160. Catapano AL, L. Veronica Lee LV, Louie MJ, Thompson D, Bergeron J, Krempf M. Efficacy of alirocumab according to background statin type and dose: pooled analysis of 8 ODYSSEY Phase 3 clinical trials. *Sci Rep*. 2017 Apr 4;7:45788. doi: 10.1038/srep45788.
161. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681.
162. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-1435.



163. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18;372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
164. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264-1272.
165. Gouni-Berthold I, Descamps OS, Fraass U, Hartfield E, Allcott K, Dent R, et al. Systematic review of published Phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Dec;82(6):1412-1443. doi: 10.1111/bcp.13066.
166. Gürgöze MT, Muller-Hansma AHG, Schreuder MM, Galema-Boers AMH, Boersma E, Roeters van Lennep JE. Adverse Events Associated With PCSK9 Inhibitors: A Real-World Experience. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Jul 27. doi: 10.1002/cpt.1193.
167. Hassan M. OSLER and ODYSSEY LONG TERM: PCSK9 inhibitors on the right track of reducing cardiovascular events. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2015; 2015(2): 20. doi: 10.5339/gcsp.2015.20.
168. Dadu RT, Ballantyne CM. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat. Rev. Cardiol*. 2014;11(10):563–575.
169. Postmus I, Trompet S, de Craen AJ, Buckley BM, Ford I, Stott DJ, et al. PCSK9 SNP. rs11591147 is associated with low cholesterol levels but not with cognitive performance or noncardiovascular clinical events in an elderly population. *J. Lipid Res*. 2013;54(2):561–566.
170. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab.

## 7. POPIS SKRAĆENICA

ApoA1	apolipoprotein A1
ApoB	apolipoprotein B
AKS	akutni koronarni sindrom
ALT	alanin aminotransferaza
ASO	antisense oligonukleotidi
AST	aspartat aminotransferaza
CK	kreatinin kinaza
CTT	Cholesterol Treatment Trialists
DALY	prilagođene godine života s dizabilitetom (engl. Disability adjusted life years)
DDD	definirana dnevna doza
DDD/TSD	definirana dnevna doza / tisuću stanovnika na dan
DHA	dokosaheksaenoatne kiselina
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
DSSS	dobno standardizirane stope smrtnosti
EAS	Europsko društvo za aterosklerozu (engl. European Atherosclerosis Society)
EGF-A	odnosi se na: engl. <i>epidermal growth factor precursor homology domain A</i>
EMA	Europska agencija za lijekove (engl. <i>European Medicines Agency</i> )
EPA	eikosapentaenoatna kiselina
ESC	Europsko kardiološko društvo (engl. <i>European Society of Cardiology</i> )
FDA	Agencija za hranu i lijekove (engl. <i>Food and Drug Administration</i> )
FH	porodična hiperkolesterolemija (engl. <i>Familial hypercholesterolemia</i> )

FRS	engl. <i>Framingham Risk Score</i>
GOF	engl. Gain of function
HALMED	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
HDL	lipoprotein visoke gustoće (engl. <i>High-density lipoprotein</i> )
HMG-CoA	hidroksi-metilglutaril-koenzim A
HR	omjer rizika (engl. <i>Hazard ratio</i> )
HZZO	Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
ICER	engl. <i>Institute for Clinical and Economic Review</i>
IDL	lipoprotein srednje gustoće (engl. <i>Intermediate-density lipoprotein</i> )
IgG	imunoglobulin G
KBS	koronarna bolest srca
KV	kardiovaskularni
KVB	kardiovaskularne bolesti
LDL	lipoprotein niske gustoće (engl. <i>Low-density lipoprotein</i> )
LNA	engl. <i>Locked nucleic acid</i>
LOF	engl. <i>loss of function</i>
Lp(a)	lipoprotein(a)
MACE	veliki kardiovaskularni događaji (engl. <i>Major adverse cardiovascular events</i> )
MRNA	glasnička RNA (engl. <i>Messenger ribonucleic acid</i> )
MTP	mikrosomalnog proteina za prijenos triglicerida (engl. <i>Microsomal triglyceride transfer protein</i> )
NARC1	engl. <i>Neural apoptosis-regulated convertase-1</i>
NICE	engl. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNT	engl. <i>Number needed to treat</i>

NPC1L1	engl. <i>Niemann-Pick C1-Like 1</i>
PACE	engl. <i>Paired basic amino acid-cleaving enzyme</i>
PAV	engl. <i>Percent atheroma volume</i>
PC1 - PC7	proprotein konvertaza 1 – proprotein konvertaza 7
PCSK9	proteinska konvertaza subtilizin/keksin tipa 9
PPAR $\alpha$	proliferator aktiviranih receptora tipa alfa
RISC	engl. <i>RNA induced silencing complex</i>
RNA	ribonukleinska kiselina
S1P, S2P	engl. <i>Site-1 protease, Site-2 protease</i>
SCAP	engl. <i>SREBP cleavage activating protein</i>
SCORE	engl. <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
siRNA	engl. <i>Short interfering RNA</i>
SKI1	subtilizin keksin izoenzim 1
SRE	engl. <i>Sterol regulatory element</i>
SREBP	engl. <i>Sterol regulatory element-binding proteins</i>
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
TEAE	štetan događaj nastao tijekom liječenja (engl. Treatment Emergent Adverse Event)
TG	trigliceridi
VLDL	lipoproteini vrlo niske gustoće (engl. <i>very low density lipoprotein</i> )