

Ezetymib + atorwastatyna (Mizetam®) w terapii pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, listopad 2023

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultanci

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Polpharma SA
ul. Bobrowiecka 6
00-728 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez firmę Polpharma SA.
Wersja uzupełniona w odpowiedzi na pismo AOTMiT: OT.423.0.23.2023.8.AM z dnia 31 października 2023 r.

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Wykaz skrótów i akronimów | 4 |
| Streszczenie | 5 |
| 1 Cel pracy..... | 9 |
| 2 Metodyka..... | 11 |
| 2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych..... | 11 |
| 2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia | 11 |
| 2.3 Strategia ekstrakcji danych..... | 14 |
| 2.4 Ocena jakości informacji..... | 15 |
| 2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)..... | 15 |
| 2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)..... | 16 |
| 3 Wyniki przeglądu systematycznego..... | 17 |
| 3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych..... | 17 |
| 3.1.1 Opracowania pierwotne..... | 17 |
| 3.1.2 Badania efektywności praktycznej | 19 |
| 3.1.3 Opracowania wtórne | 20 |
| 3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych | 21 |
| 3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy..... | 21 |
| 3.4 Ocena jakości informacji..... | 24 |
| 3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 26 |
| 4 Analiza wyników badań pierwotnych..... | 28 |
| 4.1 Skuteczność leczenia | 29 |
| 4.1.1 Względna zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej..... | 30 |
| 4.1.2 Względna zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej..... | 30 |
| 4.2 Profil bezpieczeństwa | 31 |
| 4.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem..... | 32 |
| 4.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane | 32 |
| 4.2.3 Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem..... | 33 |
| 4.2.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia..... | 34 |
| 4.2.5 Próby wątrobowe | 34 |
| 4.2.6 Zgony | 35 |
| 4.2.7 Pozostałe zdarzenia niepożądane | 35 |
| 5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa..... | 37 |
| 5.1 VigAccess | 37 |
| 5.2 ADRReports..... | 38 |
| 6 Analiza wyników efektywności praktycznej | 40 |

| | | |
|---|--|-----------|
| 7 | Dyskusja i ograniczenia | 41 |
| 7.1 | Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki..... | 41 |
| 7.2 | Zidentyfikowane ograniczenia | 45 |
| 7.2.1 | Ograniczenia analizy | 45 |
| 7.2.2 | Ograniczenia dostępnych danych | 46 |
| 7.3 | Wyniki innych analiz | 48 |
| 7.4 | Siła dowodów | 48 |
| 8 | Wnioski | 51 |
| Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych | | 52 |
| | Identyfikacja opracowań pierwotnych | 52 |
| | Identyfikacja badań efektywności praktycznej | 53 |
| | Identyfikacja opracowań wtórnych | 55 |
| Aneks 2. Prace włączone do opracowania | | 57 |
| Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania | | 58 |
| | Badania pierwotne | 58 |
| | Badania efektywności praktycznej | 76 |
| | Opracowania wtórne | 77 |
| Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych | | 87 |
| | clinicaltrials.gov | 87 |
| Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych | | 88 |
| Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych | | 89 |
| Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania | | 91 |
| Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania | | 92 |
| Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań | | 93 |
| Aneks 10. Formularze ekstrakcji danych | | 94 |
| Aneks 11. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | | 95 |
| | Spis rysunków | 100 |
| | Spis tabel | 101 |
| | Bibliografia | 103 |

Wykaz skrótów i akronimów

| | |
|--------------|--|
| ATO | atorwastatyna |
| ACS | ostry zespół wieńcowy (ang. <i>acute coronary syndrome</i>) |
| ALT | aminotransferaza alaninowa |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AST | aminotransferaza asparaginianowa |
| CHD | choroba niedokrwienna serca (ang. <i>Coronary Heart Disease</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CK | kinaza kreatynowa |
| EZE | ezetymib |
| FDC | złożone produkty lecznicze (ang. <i>fixed-dose combination</i>) |
| HDL-C | cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein cholesterol</i>) |
| LDL-C | cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>) |
| MD | średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>) |
| NCEP ATP III | <i>National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III</i> |
| NNTB | liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>) |
| NNTH | liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>) |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| OR | iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>) |
| p | istotność statystyczna |
| RCT | randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>) |
| RD | różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>) |
| SD | odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) |
| TC | cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>) |
| TG | trójglicerydy (ang. <i>triglycerides</i>) |

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Mizetam®) w populacji pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, produkt leczniczy Mizetam® jest aktualnie zarejestrowany jako:

- leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą, u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu które są podawane w takich samych dawkach.
- leczenie substytucyjne, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. CHD, *Coronary Heart Disease*) i ostrym zespołem wieńcowym (ang. ACS, *Acute Coronary Syndrome*) w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

W chwili obecnej produkt Mizetam jest refundowany jedynie w pierwszy z wymienionych wskazań.

Metody

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania pierwotnych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. Wykorzystano aktualne narzędzie służące do oceny ryzyka błędu systematycznego – RoB 2 (ang. *risk of bias*) zaprezentowane w Cochrane Handbook v6.

Wyniki

Do dnia 30 maja 2023 roku, w toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano prac dotyczących wnioskowanej populacji. W związku z powyższym zdecydowano o włączeniu do opracowania 1 pracy dotyczącej pacjentów z hipercholesterolemią (badanie Bays 2015). Jedyne zidentyfikowane badanie RCT porównujące preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) z terapią skojarzoną za pomocą dwóch oddzielnych składowych preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna). W zakresie badań efektywności praktycznej i opracowań wtórnych, żadna z prac nie spełniła wszystkich założonych kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

Badanie Bays 2015 stanowi jedyne zidentyfikowane badanie RCT porównujące preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) z terapią skojarzoną za pomocą dwóch oddzielnych składowych preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna). W Bays 2015 opisano dwa badania RCT, różniące się jedynie przyjmowaną przez pacjentów dawką atorwastatyny, tj. w badaniu 1. stosowano atorwastatynę w dawce 20 mg, natomiast w badaniu 2. w dawce 40 mg.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu Bays 2015 była procentowa zmiana poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej. W ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, wykazano, że w przypadku hipercholesterolemii, zmiana poziomu LDL jest preferowaną oraz wiarygodną miarą efektywności, która w bezpośredni sposób związana jest z twardymi punktami końcowymi, tj. udowodniono, że obniżenie poziomu LDL-C zapobiega zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Drugorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu Bays 2015 była procentowa zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych (TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteiny B) w odniesieniu do wartości wyjściowej.



Poniżej podsumowano wnioski płynące z badania Bays 2015. Na podstawie analizy badania Bays 2015 w zakresie skuteczności:

- nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym ezetymib/atorwastatyna a terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych.

W zakresie bezpieczeństwa:

- nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym ezetymib/atorwastatyna a terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych.

Tab. 1. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - bezpieczeństwo.

| Punkt końcowy | Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji | Względna różnica | Bezwzględna różnica efektów | | Ocena jakości (GRADE) |
|-------------------------------|--|--|--|--|---|
| | | OR (95% CI) | Ryzyko w grupie kontrolnej | Różnica ryzyka | |
| Zdarzenia niepożądane ogółem | EZE10/ATO20 - 771 EZE10/ATO40 - 616 (1 RCT) 6 tyg. | EZE10/ATO20: 0,90 (0,65; 1,24) EZE10/ATO40: 1,13 (0,80; 1,61) | EZE10/ATO20: 265/1000 EZE10/ATO40: 275/1000 | EZE10/ATO20: Różnica nieistotna statystycznie: 20 zdarzeń niepożądanych ogółem mniej przy zastosowaniu preparatu złożonego (FDC) (od 82 mniej do 42 więcej) EZE10/ATO40: Różnica nieistotna statystycznie: 11 zdarzeń niepożądanych ogółem mniej przy zastosowaniu preparatu złożonego (FDC) (od 15 mniej do 37 więcej) |  Niska (z powodu braku precyzji i bezpośredniości) |
| Poważne zdarzenia niepożądane | EZE10/ATO20 - 771 EZE10/ATO40 - 616 (1 RCT) 6 tyg. | EZE10/ATO20: 0,50 (0,09; 2,77); EZE10/ATO40: | EZE10/ATO20: 10/1000 EZE10/ATO40: 6/1000 | EZE10/ATO20: Różnica nieistotna statystycznie: 5 poważnych zdarzeń niepożądanych mniej przy zastosowaniu preparatu złożonego (FDC) (od 18 mniej do 8 więcej) EZE10/ATO40: |  Niska (z powodu braku precyzji i bezpośredniości) |

| Punkt końcowy | Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji | Względna różnica | Bezwzględna różnica efektów | | Ocena jakości (GRADE) |
|---------------|--|------------------|-----------------------------|----------------|--|
| | | OR (95% CI) | Ryzyko w grupie kontrolnej | Różnica ryzyka | |
| | | | | | Różnica nieistotna statystycznie: 4 poważnych zdarzeń niepożądanych mniej przy zastosowaniu preparatu złożonego (FDC) (od 1 mniej do 2 więcej) |

Tab. 2. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne ciągłe.

| Punkt końcowy | Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji | Bezwzględna różnica efektów | | Ocena jakości (GRADE) |
|--|---|--|---|--|
| | | Wynik w grupie kontrolnej | Różnica wyniku MD/WMD (95%CI) | |
| Względna zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej | EZE10/ATO20 - 699 EZE10/ATO40 - 560 (1 RCT) 6 tyg. | EZE10/ATO20 (-53,8) mg/dl EZE10/ATO40 (-58,7) mg/dl | Nieistotna statystycznie zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej przy zastosowaniu preparatu złożonego (FDC): <ul style="list-style-type: none"> • EZE10/ATO 20: -0,20 (-2,80; 2,40); • EZE10/ATO 40: -0,20 (-3,08; 2,68) | ⊕○○○ Bardzo niska (ze względu na pewne ryzyko błędu systematycznego, brak precyzji, brak bezpośredniości) |
| Względna zmiana poziomu TC | EZE10/ATO20 - 699 EZE10/ATO40 - 560 699/560 (1 RCT) 6 tyg. | EZE10/ATO20 (-38,5) mg/dl EZE10/ATO40 (-42,9) mg/dl | Nieistotna statystycznie zmiana poziomu TC w odniesieniu do wartości wyjściowej zastosowaniu preparatu złożonego (FDC): <ul style="list-style-type: none"> • EZE10/ATO 20: 0,40 (-1,51; 2,31); • EZE10/ATO 40: -0,10 (-2,22; 2,02) | ⊕○○○ Bardzo niska (ze względu na wysokie ryzyko błędu systematycznego, brak precyzji, brak bezpośredniości) |
| Względna zmiana poziomu TG | EZE10/ATO20 - 699 EZE10/ATO40 - 560 (1 RCT) 6 tyg. | EZE10/ATO20 (-29,9) mg/dl EZE10/ATO40 (-36,2) mg/dl | Nieistotna statystycznie zmiana poziomu TG w odniesieniu do wartości wyjściowej przy zastosowaniu preparatu złożonego (FDC): <ul style="list-style-type: none"> • EZE10/ATO 20: 1,60 (-3,42; 6,62); • EZE10/ATO 40: 0,00 (-5,36; 5,36) | ⊕○○○ Bardzo niska (ze względu na wysokie ryzyko błędu systematycznego, brak precyzji, brak bezpośredniości) |

| Punkt końcowy | Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji | Bezwzględna różnica efektów | | Ocena jakości (GRADE) |
|---|---|--|--|--|
| | | Wynik w grupie kontrolnej | Różnica wyniku MD/WMD (95%CI) | |
| Względna zmiana poziomu HDL-C | EZE10/ATO20 - 699 EZE10/ATO40 - 560 (1 RCT) 6 tyg. | EZE10/ATO20 (4,6) mg/dl EZE10/ATO40 (2,6) mg/dl | Nieistotna statystycznie zmiana poziomu HDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej przy zastosowaniu preparatu złożonego (FDC): <ul style="list-style-type: none"> • EZE10/ATO20: 0,80 (-1,04; 2,64); • EZE10/ATO40: -0,30 (-2,42; 1,82) | ⊕○○○ Bardzo niska (ze względu na wysokie ryzyko błędu systematycznego, brak precyzji, brak bezpośredniości) |
| Względna zmiana poziomu Nie- HDL-C | EZE10/ATO20 - 699 EZE10/ATO40 - 560 (1 RCT) 6 tyg. | EZE10/ATO20 (-50,2) mg/dl EZE10/ATO40 (-55,2) mg/dl | Nieistotna statystycznie zmiana poziomu Nie-HDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej przy zastosowaniu preparatu złożonego (FDC): <ul style="list-style-type: none"> • EZE10/ATO20: 0,10 (-2,23; 2,43); • EZE10/ATO40: -0,20 (-2,82; 2,42) | ⊕○○○ Bardzo niska (ze względu na wysokie ryzyko błędu systematycznego, brak precyzji, brak bezpośredniości) |
| Względna zmiana poziomu Apolipoproteiny B | EZE10/ATO20 - 699 EZE10/ATO40 - 560 (1 RCT) 6 tyg. | EZE10/ATO20 (-43,3) mg/dl EZE10/ATO40 (-48,3) mg/dl | Nieistotna statystycznie zmiana poziomu Apolipoproteiny B w odniesieniu do wartości wyjściowej przy zastosowaniu preparatu złożonego (FDC): <ul style="list-style-type: none"> • EZE10/ATO20: 0,70 (-1,56; 2,96); • EZE10/ATO40: -0,40 (-2,80; 2,00) | ⊕○○○ Bardzo niska (ze względu na wysokie ryzyko błędu systematycznego, brak precyzji, brak bezpośredniości) |

Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne ciągle:

- względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia.
- względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych (TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteiny B) w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia.

Wnioski

Podsumowując, na podstawie wyników uzyskanych z badania Bays 2015, wykazano, że zastosowanie preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna stanowi równie skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną u pacjentów z hipercholesterolemią w porównaniu z terapią skojarzoną za pomocą obecnie refundowanych produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna). Mimo braku dowodów klinicznych należy wnioskować, że w leczeniu wnioskowanej populacji pacjentów połączeniem ezetymib + atorwastatyna będzie równie skuteczne co leczenie preparatami jednoskładnikowymi ezetymibu i atorwastatyny. Ponadto, należy podkreślić, że przyjmowanie preparatów złożonych zwiększa poziom dostosowywania się pacjentów do zaleceń lekarza (ang. *compliance*) oraz zwiększa wygodę pacjenta.

1 Cel pracy

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Mizetam®) w populacji pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym. W chwili obecnej Mizetam jest refundowany we wskazaniu:

- leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą, u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu które są podawane w takich samych dawkach.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego o:

- leczenie substytucyjne, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. CHD, *Coronary Heart Disease*) i ostrym zespołem wieńcowym (ang. ACS, *Acute Coronary Syndrome*) w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Zamieszczony w Tab. 3 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Mizetam].

Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

| Kryterium | Charakterystyka |
|----------------------|---|
| Populacja (P) | leczenie substytucyjne, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. CHD, <i>Coronary Heart Disease</i>) i ostrym zespołem wieńcowym (ang. ACS, <i>Acute Coronary Syndrome</i>) w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. |
| Interwencja (I) | Produkt złożony, zawierający ezetymib i atorwastatynę w jednej tabletkie (ezetymib/atorwastatyna): <ul style="list-style-type: none">ezetymib 10 mg/atorwastatyna 10 mg;ezetymib 10 mg/atorwastatyna 20 mg;ezetymib 10 mg/atorwastatyna 40 mg. |
| Komparator (C) | Terapia skojarzona prowadzona jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi ezetymib i atorwastatynę (ezetymib + atorwastatyna), w dawkach adekwatnych jak te w preparacie złożonym: <ul style="list-style-type: none">ezetymib 10 mg + atorwastatyna 10 mg;ezetymib 10 mg + atorwastatyna 20 mg;ezetymib 10 mg + atorwastatyna 40 mg. |
| Efekty zdrowotne (O) | W zakresie skuteczności leczenia: <ul style="list-style-type: none">zmiana parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej. W zakresie bezpieczeństwa: |

| Kryterium | Charakterystyka |
|---------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. |
| Typ badań (S) | <ul style="list-style-type: none"> • Opracowania pierwotne: randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną; • Opracowania z zakresu efektywności praktycznej; • Opracowania wtórne: przeglądy systematyczne i metaanalizy. |

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

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

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

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

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

Przeszukiwanie baz Medline (PubMed) i EMBASE prowadzono z wykorzystaniem filtrów (w przypadku Cochrane Library nie ma potrzeby stosowania filtrów ze względu na wbudowany w tę bazę sposób prezentacji wyników wyszukiwania). W przypadku wyszukiwania opracowań pierwotnych zarówno w bazie Medline (PubMed) jak i EMBASE zastosowano filtry związane z hasłem: *randomized clinical trials*, natomiast w przypadku wyszukiwania opracowań wtórnych w obu wyżej wymienionych bazach posłużono się filtrami: *meta-analysis, systematic review, review*.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 30.05.2023.

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

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod

względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 4. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------------------|---|---|
| Populacja | Pacjenci z chorobą niedokrwienną serca lub ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. | Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. |
| Interwencja | Produkt złożony, zawierający ezetymib i atorwastatinę w jednej tabletkie (ezetymib/atorwastatina). Nie stosowano ograniczenia co do dawek preparatu. Głównym kryterium włączenia były przede wszystkim badania w których porównano preparat złożony z terapią skojarzoną za pomocą dwóch oddzielnych tabletek ezetymibu i atorwastatyny podawanych w takich samych dawkach jak te w preparacie złożonym. | Brak pojedynczej tabletki, tj. stosowanie ezetymibu lub atorwastatyny w dwóch oddzielnych tabletkach. |
| Komparatory | Terapia skojarzona prowadzona jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi ezetymib i atorwastatinę (ezetymib + atorwastatina), w dawkach adekwatnych jak te w preparacie złożonym. | Brak terapii skojarzonej, tj. ezetymib lub atorwastatina stosowane w monoterapii. Ezetymib i atorwastatina stosowane w innych dawkach niż w preparacie złożonym z jednej tabletki. |
| Punkty końcowe | W zakresie skuteczności leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej; • w zakresie zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym: <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie zawału mięśnia sercowego; • wystąpienie przemijającego ataku niedokrwiennego; • wystąpienie udaru mózgu; • nagły zgon sercowy; • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; | Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia. |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych. <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. | |
| Typ badań | Badania randomizowane, z grupą kontrolną. | <p>Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Badania nierandomizowane. Badania bez grupy kontrolnej. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowych traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post-hoc</i> do badań włączonych do przeglądu, w których nie raportowano wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie.</p> |

Tab. 5. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------------|--|--|
| Populacja | Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych. | |
| Interwencja | | |
| Komparatory | | |
| Punkty końcowe | | |
| Typ badań | <p>Opracowania, w których przejrano co najmniej 2 bazy danych spośród (Medline/PubMed, Cochrane, Embase).</p> <p>Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy.</p> | <p>Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne).</p> <p>Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii).</p> |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------|--------------------|--|
| | | <p>Opracowania, w których nie wykonano przeglądu w co najmniej 2 bazach danych (spośród Medline/PubMed, Cochrane, Embase).</p> <p>Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy.</p> <p>Odpowiedzi na badania.</p> <p>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</p> |

Tab. 6. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

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

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 10). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełnotekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie

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

w przypadku gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełnotekstowej. W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

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

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

2.4 Ocena jakości informacji

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

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem.

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

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

Do wykonania analiz użyto oprogramowania arkusza Excel 365.

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

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

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

Do wykonania analiz użyto oprogramowania arkusza Excel 365.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii produktem złożonym, zawierającym ezetymib i atorwastatynę w jednej tabletkie (ezetymib/atorwastatyna) z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 1772 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 107 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Nie zidentyfikowano prac dotyczących wnioskowanej populacji. W związku z powyższym zdecydowano o włączeniu do opracowania 1 pracy dotyczącej pacjentów z hipercholesterolemią.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu złożonego, zawierającego ezetymib i atorwastatynę w jednej tabletkie włączono:

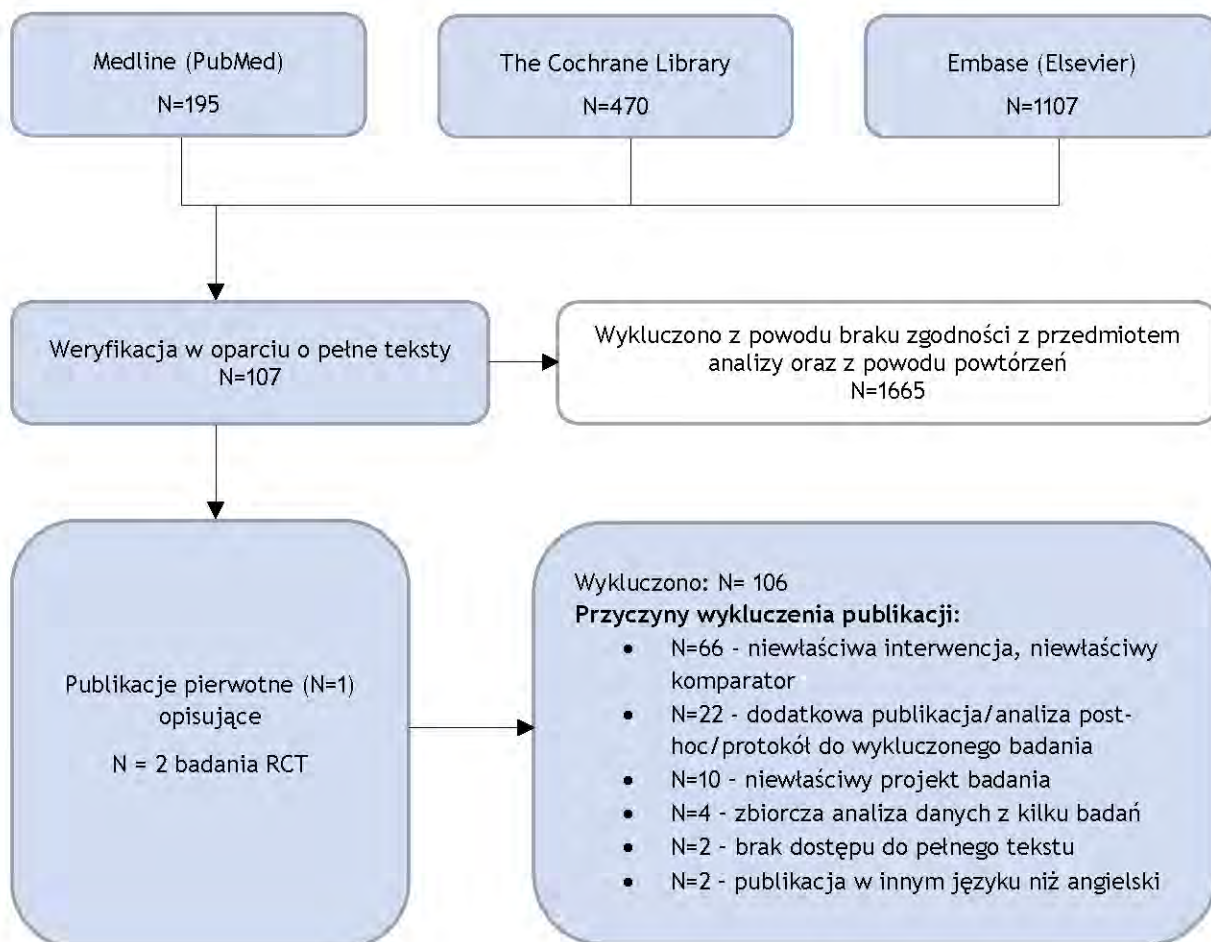
- 1 pracę opisującą randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, porównującą preparat złożony w dwóch dawkach: ezetymib 10 mg + atorwastatyna 20 mg oraz ezetymib 10 mg + atorwastatyna 40 mg z terapią skojarzoną za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (FDC) [Bays 2015].

Na podstawie informacji przedstawionych w najnowszych wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016], wszystkie zidentyfikowane opracowania pierwotne sklasyfikowano jako badania eksperymentalne klasy IIA – poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

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

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

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



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

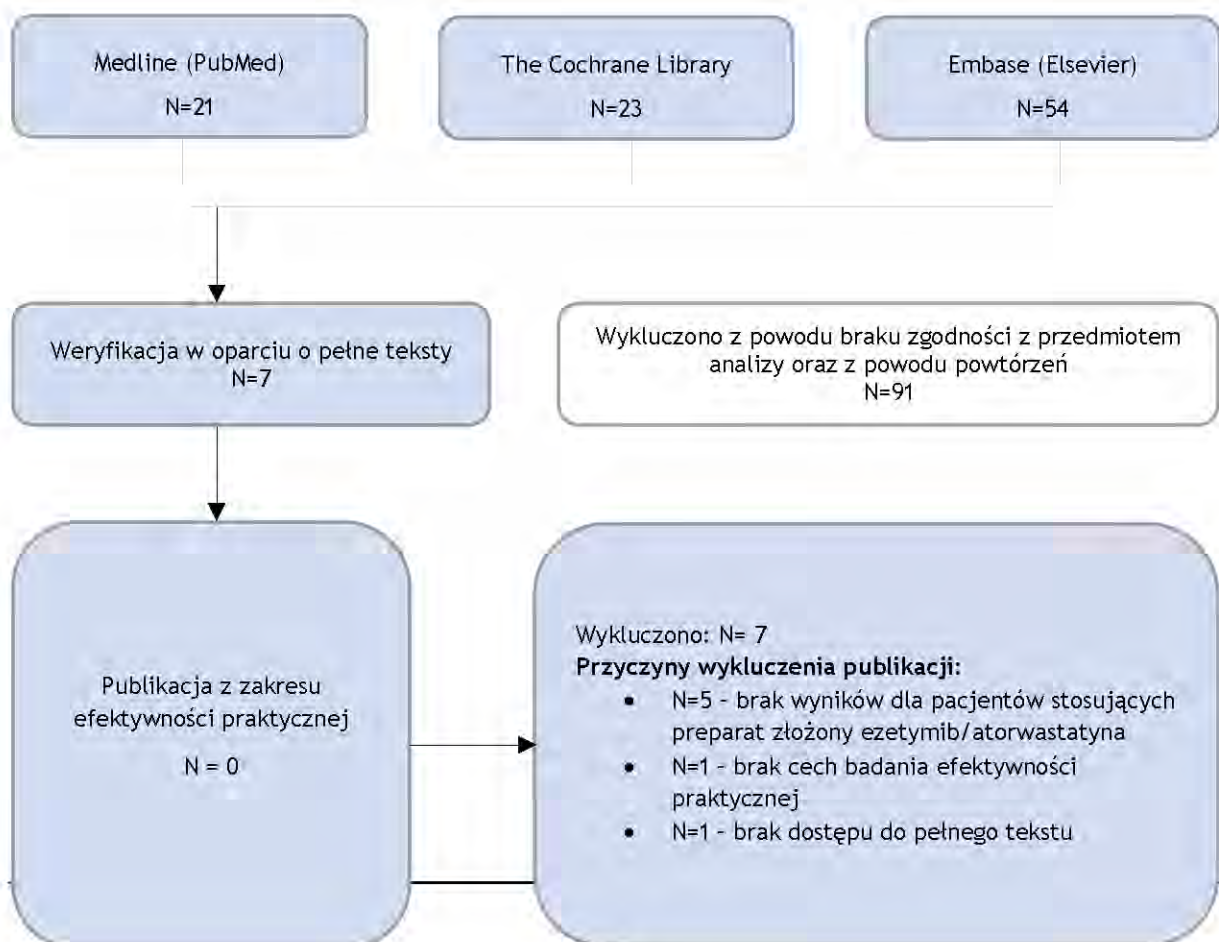
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 98 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 7 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Żadna ze zidentyfikowanych prac nie spełniła kryteriów włączenia do niniejszej analizy, tj. nie zidentyfikowano badania w którym oceniano stosowanie preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna (jedna tabletka) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

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

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

Rys. 2. Selekcja prac z zakresu efektywności praktycznej - diagram Prisma [Moher 2009].



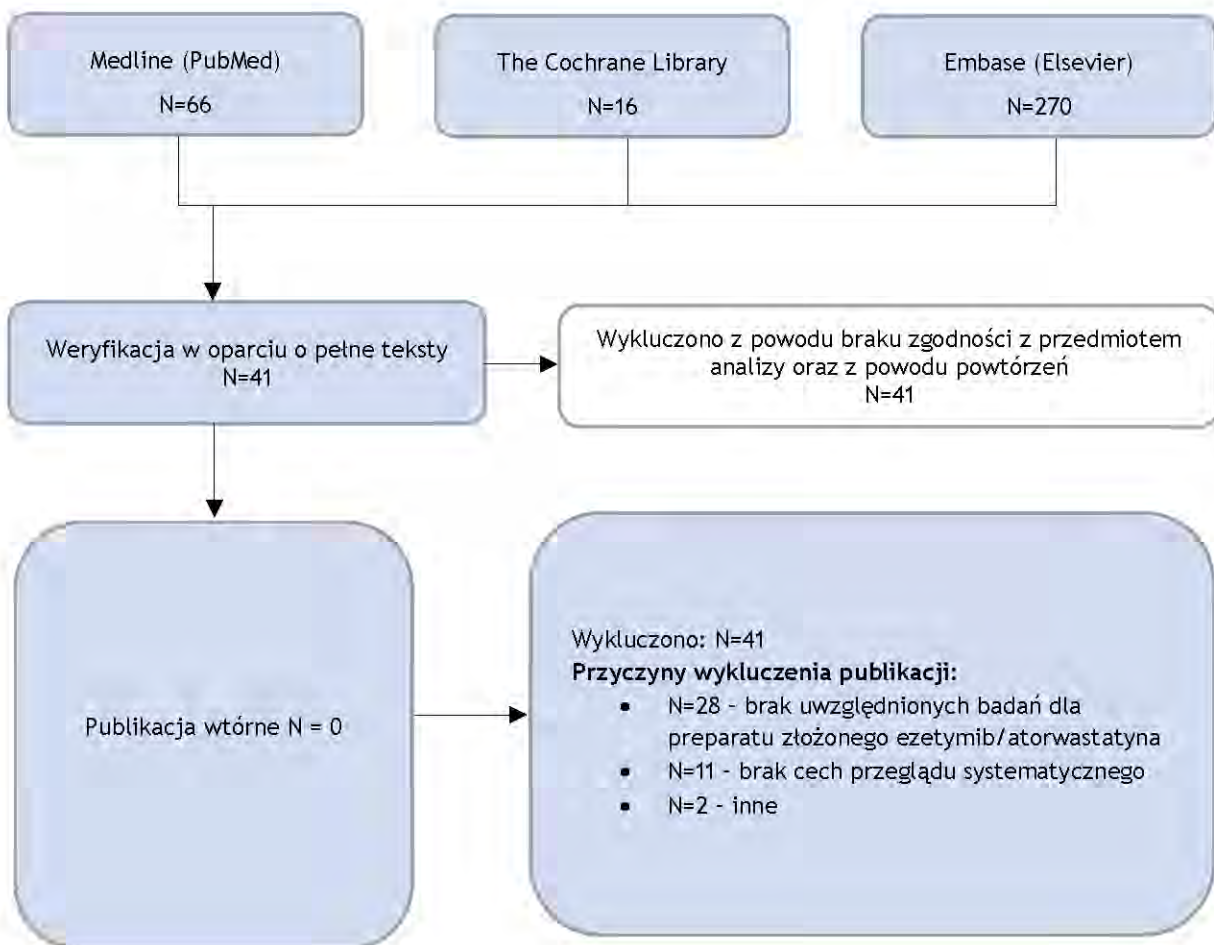
3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 352 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 41 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Żadne opracowanie nie spełniło kryteriów włączenia do analizy.

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

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

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram Prisma [Moher 2009].



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

Poszukiwano opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 5. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego założone kryteria.

3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 2 kontrolowane badania kliniczne, które szczegółowo opisano aneksach 5-9. W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące zidentyfikowanych badań (oba badania opisano w jednej publikacji).

Tab. 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|--|--|
| <p>Akronim badania: Bays 2015</p> <p>Źródło finansowania: badanie finansowane przez Merck & Co.</p> | <p>Badanie której fazy: wielośrodkowe, randomizowane badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby (pacjenci przyjmujący preparat złożony otrzymywali dodatkowo placebo celem zaślepienia). W Bays 2015 uwzględniono 2 badania w układzie naprzemiennym (<i>crossover studies</i>). Każde z badań miało po dwa okresy. Oba okresy dzielił 6-tygodniowy czas „wyptukania”, w trakcie którego pacjenci otrzymywali placebo.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EZE10/ATO20: ezetylib 10 mg/atorwastatyna 20 mg (preparat złożony) • EZE10/ATO40: ezetylib 10 mg/atorwastatyna 40 mg (preparat złożony) <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EZE10/ATO20: ezetylib 10 mg + atorwastatyna 20 mg terapia skojarzone za pomocą dwóch oddzielnych tabletek; • EZE10/ATO40: ezetylib 10 mg + atorwastatyna 40 mg terapia skojarzone za pomocą dwóch oddzielnych tabletek. <p>Czas obserwacji: 2 x 6 tygodni (każdą z interwencji stosowano 6 tygodni).</p> <p>Hipoteza: w badaniu sprawdzano równoważność testowanych grup.</p> | <p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni wieku od 18 do 80 lat; • Hipercholesterolemia; • Pacjenci z niskim, umiarkowanym i umiarkowanym do wysokiego ryzykiem (ryzyko oceniane zgodnie z wytycznymi NCEP ATP III) nieleczeni statynami z LDL-C w zakresie od 130 do 300 mg/dL (pacjenci z niskim ryzykiem), od 100 do 300 mg/dL (pacjenci z umiarkowanym ryzykiem) oraz od 100 do 275 mg/dL (pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego ryzykiem) lub pacjenci przyjmujący obecnie statyny lub ezetylib w skojarzeniu ze statynami z LDL-C w przedziale zdefiniowanym dla pacjentów naiwnych, mogący przerwać dotychczasowe leczenie; <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci wysokiego ryzyka (CHD lub ekwiwalent ryzyka CHD). • Co najmniej 2-krotne przekroczenie prawidłowego poziomu aminotransferaz wątrobowych (ALT, AST); • Kinaza kreatyninowa (CK) \geq 3 razy powyżej poziomu prawidłowego; • TG >400 mg/dL; • Miopatia lub rhabdomyoliza w wyniku leczenia statynami lub ezetylibem; • Nadwrażliwość lub nietolerancja atorwastatyny lub ezetylibu; • Zastoinowa niewydolność serca (klasa III NYHA), niekontrolowane zaburzenia rytmu serca, homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna lub afereza LDL; | <p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia. <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych (TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteiny B) w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia; • Analiza bezpieczeństwa. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|----------|--|----------------|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Częściowe obejście jelita krętego, bypass żołądka, lub inne istotne zaburzenia wchłaniania jelitowego; • Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; • Istotna klinicznie choroba nerek. <p>Liczba pacjentów Analiza skuteczności: <i>per protocol</i> (PP) Analiza bezpieczeństwa: wszyscy, którzy dostali co najmniej 1 dawkę leku</p> <p>EZE10/ATO20:</p> <ul style="list-style-type: none"> • E/A 10/20 mg: 203, pacjenci z tego ramienia w II okresie przyjmowali terapię skojarzoną Ezetymib + Atorwastatyna • E + A 10 + 20 mg: 203, pacjenci z tego ramienia w okresie II przyjmowali Ezetymib/Atorwastatyna FDC (<i>fixed doses combination</i>) <p>EZE10/ATO40:</p> <ul style="list-style-type: none"> • E/A 10/40 mg: 164, pacjenci z tego ramienia w II okresie przyjmowali terapię skojarzoną Ezetymib + Atorwastatyna • E + A 10 + 40 mg: 164, pacjenci z tego ramienia w okresie II przyjmowali Ezetymib/Atorwastatyna FDC (<i>fixed doses combination</i>) | |

A – atorwastatyna; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; E – ezetymib; LDL-C – lipoproteiny niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); NCEP ATP III – *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*; NYHA – *New York Heart Association*; TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG – trójglicerydy (ang. *triglycerides*); HDL-C – lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*).

3.4 Ocena jakości informacji

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

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

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel 365. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

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

- procentową zmianę poziomu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej,
- procentową zmianę poziomu pozostałych parametrów lipidowych (TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteina-B) w stosunku do wartości wyjściowej.

W przypadku badania Bays 2015, dla wszystkich analizowanych domen z wyjątkiem domeny „odchylenia od zaplanowanych interwencji”, uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące analizy skuteczności uzyskały wysokie ryzyko błędu systematycznego, a tym samym ogólne wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Natomiast w pierwszorzędowym punkcie końcowym odnotowano ogólne pewne zastrzeżenia odnośnie ryzyka błędu systematycznego.

W badaniu Bays 2015 randomizacja była przeprowadzona w sposób prawidłowy (randomizacja blokowa), a jej kod poprawnie ukryty [autorzy badania podali, że na etapie alokacji pacjentów do grup nikt z personelu medycznego (badacz, monitor, personel w ośrodku regionalnym i centralnym, pacjent) nie wiedział do której z dwóch grup trafił pacjent]. Wyjściowe dane demograficzne były porównywalne dla wszystkich ramion leczenia

uwzględnionych w Bays 2015. Badanie Bays 2015 opisano jako podwójnie zaślepienie. W badaniu zastosowano także podwójne maskowanie (ang. *double dummy*), polegające na podaniu pacjentom dodatkowej tabletki (placebo) w grupach pacjentów otrzymujących preparat złożony. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji *per protocol* (PP) – analiza podstawowa, tj. analiza zgodna z protokołem, z której wykluczono pacjentów z określonymi odchyleniami od protokołu. W przypadku względnej zmiany poziomu LDL-C analizę przeprowadzono również w populacji FAS, tj. całej analizowanej populacji. W publikacji zaznaczono, że w populacji FAS uzyskano adekwatne wyniki jak w populacji PP, ale w publikacji nie raportowano wyników dla analizy FAS. W celu oceny procentowej zmiany poziomu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej, w badaniu zastosowano odpowiednie metody pomiaru wyników (poziom LDL-C mierzono przy wykorzystaniu formuły Friedewalda). W publikacji Bays 2015 zaznaczono, że dysponowano protokołem badania (oddzielny protokół dla badania 1. i 2.).

W analizie badania (Bays 2015) wyodrębniono następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności leczenia:

- pierwszorzędowy punkt końcowy, którym jest względna zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej ,
- drugorzędowe punkty końcowe w ramach których są zmiany poziomu pozostałych parametrów lipidowych - TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteiny B.

Pierwszorzędowy punkt końcowy niesie ze sobą pewne zastrzeżenia odnośnie ryzyka błędu systematycznego, które wynikają z analizy populacji *per protocol* (wykluczono z niej pacjentów z określonymi odchyleniami), w ramach której badano punkt końcowy. Wysokie ryzyko błędu systematycznego zostało przypisane dla drugorzędowych punktów końcowych ze względu na brak raportowanych wyników dla analizy populacji FAS, w której ten punkt końcowy był oceniany.

W zakresie bezpieczeństwa przeprowadzono analizę dwóch punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- poważne zdarzenia niepożądane.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzana była w populacji FAS, co miało wpływ na wynik w postaci niskiego ryzyka błędu systematycznego.

Szczegółowe wyniki przeprowadzonej oceny jakości zidentyfikowanych badań RCT podsumowano na Rys. 4.

Rys. 4. Podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych domenach.

| Unikalne ID | ID badania | Interwencja | Komparator | Punkt końcowy | Waga | Proces randomizacji | Oddychlenie od zaplanowanych interwencji | Brakujące dane wynikowe | Pomiar efektu | Selekcja raportowanych wyników | Ogólny błąd | |
|-------------|------------|----------------|------------|-----------------------------------|------|---------------------|--|-------------------------|---------------|--------------------------------|-------------|---|
| 1 | Bays 2015 | Ezet/Atorw FDC | Eze/Atorw | Względna zmiana poziomu LDL-C | 1 | + | ? | + | + | + | + | + |
| 2 | Bays 2016 | Ezet/Atorw FDC | Eze/Atorw | Względna zmiana TC | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | Bays 2017 | Ezet/Atorw FDC | Eze/Atorw | Względna zmiana TG | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 4 | Bays 2018 | Ezet/Atorw FDC | Eze/Atorw | Względna zmiana HDL-C | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 5 | Bays 2019 | Ezet/Atorw FDC | Eze/Atorw | Względna zmiana Nie-HDL-C | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 6 | Bays 2020 | Ezet/Atorw FDC | Eze/Atorw | Względna zmiana Apolipoproteiny B | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 7 | Bays 2021 | Ezet/Atorw FDC | Eze/Atorw | Zdarzenia niepożądane ogółem | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 8 | Bays 2022 | Ezet/Atorw FDC | Eze/Atorw | Poważne zdarzenia niepożądane | 1 | + | + | + | + | + | + | + |

+ Niskie ryzyko
? Pewne zastrzeżenia
+ Wysokie ryzyko

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonym badaniu RCT z populacją określoną w ramach niniejszego wniosku, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną. Ograniczeniem badania Bays 2015 jest fakt, że w kryteriach włączenia nie wspomniano nic na temat rekrutacji pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie. Główne kryterium włączenia do badania stanowiła hipercholesterolemia. Jak omówiono w ramach analizy problemu decyzyjnego, występowanie hipercholesterolemii jest niekwestionowanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (zwłaszcza choroby niedokrwiennej serca) zarówno u mężczyzn, jak i kobiet [Modrzejewski 2010; Wong 1991]. Wyniki badań epidemiologicznych, jak również badań oceniających zmiany angiograficzne lub objawy kliniczne potwierdziły znaczenie cholesterolu frakcji LDL w patogenezie miażdżycy [Modrzejewski 2010]. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, istnieje duże prawdopodobieństwo, że pacjenci włączeni do badania Bays 2015 mieli chorobę niedokrwienną serca oraz ostry zespół wieńcowy w wywiadzie. Mimo pewnych ograniczeń, populację włączoną do badania Bays 2015 można uznać za reprezentatywną dla populacji wnioskowanej.

Oceniane w badaniu Bays 2015 i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia hipercholesterolemii [APD Mizetam]. Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu Bays 2015, na którym oparto analizę, jest zmiana poziomu cholesterolu LDL. Drugorzędowe punkty końcowe stanowią procentową zmianę poziomu pozostałych parametrów lipidowych (TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteiny B). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą

ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danego postępowania terapeutycznego. W badaniu Bays 2015 nie oceniano „twardych” punktów końcowych. Jak wspomniano powyżej, głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu Bays 2015 była zmiana poziomu cholesterolu LDL – surogat. W ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, wykazano, że w przypadku hipercholesterolemii, zmiana poziomu LDL jest preferowaną oraz wiarygodną miarą efektywności, która w bezpośredni sposób związana jest z twardymi punktami końcowymi, tj. udowodniono, że obniżenie poziomu LDL-C zapobiega zdarzeniom sercowo-naczyniowym [CTT, APD Mizetam].

4 Analiza wyników badań pierwotnych

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę wyników badań pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa:

- preparatu złożonego zawierającego ezetymib oraz atorwastatynę w porównaniu do terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna).

W celu porównania preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna względem terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) do analizy włączono dwa randomizowane badania kliniczne Bays 2015 (oba badania opisane były w jeden publikacji).

Do badania Bays 2015 kwalifikowano pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią zarówno leczonych jak i nieleczonych statynami przed włączeniem do badania. W kryteriach włączenia nie wspomniano nic na temat rekrutacji pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie. Badanie Bays 2015 jest jedynym zidentyfikowanym badaniem RCT, w ramach którego porównano produkt złożony (jedna tabletką) względem terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna). W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jeszcze jedno badanie, w którym oceniano preparat złożony (jedna tabletką zawierająca atorwastatynę i ezetymib), badania Padhy 2013 (badania nie uwzględniono w ramach niniejszej analizy, ponieważ komparatorem uwzględnionym w niniejszym badaniu była monoterapia atorwastatyna). W badaniu Padhy 2013 uwzględniono niewielką liczbę pacjentów, tj. 30 pacjentów, po 15 w każdym analizowanym ramieniu leczenia. Wszyscy pacjenci pochodzili z Indii. Ponadto w badaniu Padhy 2013 wyniki uzyskane w zakresie ocenianych parametrów lipidowych raportowano jako ich względną (procentową) zmianę w odniesieniu do wartości wyjściowej bez przedstawienia parametrów zmienności (SD/SE/95% przedziału ufności), dlatego też nie można ich było wykorzystać w celu przedstawienia własnych statystyk. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej oraz ze względu na fakt, że porównania pośrednie, charakteryzują się niższą wiarygodnością wniosków płynących z takiego porównania, odstąpiono od przeprowadzania porównań pośrednich (ponadto, jak zaznaczono powyżej, sposób raportowania danych w badaniu Padhy 2013 uniemożliwił przedstawienie własnych statystyk, a tym samym wykonanie porównania pośredniego).

Jak omówiono w ramach analizy problemu decyzyjnego, występowanie hipercholesterolemii jest niekwestionowanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (zwłaszcza choroby niedokrwiennej serca) zarówno u mężczyzn, jak i kobiet [Modrzejewski 2010; Wong 1991]. Wyniki badań epidemiologicznych, jak również badań oceniających zmiany angiograficzne lub objawy kliniczne potwierdziły znaczenie cholesterolu frakcji LDL w patogenezie miażdżycy [Modrzejewski 2010]. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, istnieje duże prawdopodobieństwo, że pacjenci włączeni do badania Bays 2015 mieli chorobę niedokrwiennej serca oraz ostry zespół wieńcowy w wywiadzie. Mimo pewnych ograniczeń, populację włączoną do badania Bays 2015 można uznać za reprezentatywną dla populacji wnioskowanej.

W badaniu Bays 2015 oceniano preparat złożony stosowany w dwóch różnych dawkach: ezetymib 10 mg/atorwastatyna 20 mg i ezetymib 10 mg/atorwastatyna 40 mg. Powyżej wymienione dawki porównano z terapią skojarzoną za pomocą dwóch oddzielnych tabletek ezetymibu i atorwastatyny podawanych w adekwatnych dawkach jak te w preparacie złożonym. W ramach niniejszego wniosku, oprócz powyżej wymienionych prezentacji preparatu Mizetam® (10/20 i 10/40 mg), uwzględniono również prezentację 10 mg/10 mg, dla której nie zidentyfikowano żadnych badań. Wnioski płynące z porównania preparatów złożonych 10/20 mg i 10/40 mg, będą również adekwatne dla dawki 10 mg/10 mg.

Badanie Bays 2015a składało się z dwóch badań (każde z badań miało po dwa okresy), oba okresy dzielił 6 tygodniowy czas „wyptukania”, w trakcie którego pacjenci otrzymywali placebo:

- **EZE10/ATO20:** zarówno do ramienia terapii złożonej jak i do ramienia terapii skojarzonej zakwalifikowano po 203 pacjentów. W pierwszym okresie badania pacjenci z grupy eksperymentalnej otrzymywali preparat złożony: ezetymib/atorwastatyna w dawce 10/20 mg/d (podawany w postaci jednej tabletki), natomiast pacjenci z grupy kontrolnej przyjmowali terapię skojarzoną ezetymib + atorwastatyna 10 mg/d + 20 mg/d (podawaną w postaci dwóch oddzielnych preparatów). W drugim okresie badania nastąpiło skrzyżowanie tj. pacjentów z grupy eksperymentalnej zakwalifikowano do terapii skojarzonej, natomiast pacjentów z grupy kontrolnej do terapii złożonej. Każdy z okresów badania trwał po 6 tygodni.
- **EZE10/ATO40:** zarówno do ramienia terapii złożonej jak i do ramienia terapii skojarzonej zakwalifikowano po 164 pacjentów. W pierwszym okresie badania pacjenci z grupy eksperymentalnej otrzymywali preparat złożony: ezetymib/atorwastatyna w dawce 10/40 mg/d (podawany w postaci jednej tabletki), natomiast pacjenci z grupy kontrolnej przyjmowali terapię skojarzoną ezetymib + atorwastatyna 10 mg/d + 40 mg/d (podawaną w postaci dwóch oddzielnych preparatów). W drugim okresie badania nastąpiło skrzyżowanie tj. pacjentów z grupy eksperymentalnej zakwalifikowano do terapii skojarzonej, natomiast pacjentów z grupy kontrolnej do terapii złożonej. Każdy z okresów badania trwał po 6 tygodni.

4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia.

Drugorzędowy punkt końcowy:

- względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych (TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteiny B) w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia.

W badaniu Bays 2015 nie oceniano „twardych” punktów końcowych. Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu Bays 2015 była zmiana poziomu cholesterolu LDL – surogat. W ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, wykazano, że w przypadku

hipercholesterolemii, zmiana poziomu LDL jest preferowaną oraz wiarygodną miarą efektywności, która w bezpośredni sposób związana jest z twardymi punktami końcowymi, tj. udowodniono, że obniżenie poziomu LDL-C zapobiega zdarzeniom sercowo-naczyniowym [CTT, APD Mizetam].

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji *per protocol*, tj. analiza zgodna z protokołem, z której wykluczono pacjentów z określonymi odchyleniami od protokołu.

4.1.1 Względna zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej

W zakresie względnej (procentowej) zmiany poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej, w żadnym z badań (EZE10/ATO20, EZE10/ATO40) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – patrz Tab. 8.

W publikacji Bays 2015, zaznaczono, że w przypadku całej analizowanej populacji (FAS, ang. *full analysis set*), uzyskano adekwatne wyniki jak w populacji PP (ang. *per protocol*), tj. brak różnic pomiędzy preparatem złożonym a terapią skojarzoną za pomocą dwóch oddzielnych tabletek. W Bays 2015 nie przedstawiono danych liczbowych dla FAS. Ponadto w publikacji Bays 2015, zaznaczono, że w przypadku analizy przeprowadzonej w podgrupach pacjentów, tj. podgrupy wydzielone ze względu na wiek (<65 i ≥65), podgrupy wydzielone ze względu na płeć (mężczyźni, kobiety) oraz podgrupy wydzielone ze względu na rasę (rasa biała, czarna, Azjaci i inne rasy), również wykazano porównywalną skuteczność preparatu złożonego i terapii skojarzonej za pomocą dwóch oddzielnych składowych preparatu złożonego – brak danych liczbowych.

Tab. 8. Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej.

| Bays 2015 | Preparat złożony ezetymib/atorwastatyna | | | Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna | | | Różnica efektu | |
|-------------|---|---------|-------|---|---------|------|---------------------|-----------|
| | N | Średnia | SD* | N | Średnia | SD* | MD (95% CI) | Wartość p |
| EZE10/ATO20 | 353 | -54 | 17,25 | 346 | -53,8 | 17,8 | -0,20 (-2,80; 2,40) | 0,878 |
| EZE10/ATO40 | 280 | -58,9 | 17,07 | 280 | -58,7 | 17,7 | -0,20 (-3,08; 2,68) | 0,890 |

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); LDL-C – lipoproteiny niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

* Wartość oszacowana na podstawie 95% CI raportowanego na clinicaltrials.gov.

4.1.2 Względna zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej

W zakresie względnej (procentowej) zmiany poziomu pozostałych parametrów lipidowych (TS, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteina B) w odniesieniu do wartości wyjściowej, w żadnym z badań (EZE10/ATO20, EZE10/ATO40) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – patrz Tab. 9.

Tab. 9. Względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej.

| Bays 2015 | Preparat złożony ezetymib/atorwastatyna | | | Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna | | | Różnica efektu | |
|--------------------------|---|---------|-------|---|---------|-------|---------------------|-----------|
| | N | Średnia | SD* | N | Średnia | SD* | MD (95% CI) | Wartość p |
| TC | | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 353 | -38,1 | 12,46 | 346 | -38,5 | 13,29 | 0,40 (-1,51; 2,31) | 0,682 |
| EZE10/ATO40 | 280 | -43 | 12,81 | 280 | -42,9 | 12,81 | -0,10 (-2,22; 2,02) | 0,926 |
| TG | | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 353 | -28,3 | 41,22 | 346 | -29,9 | 24,67 | 1,60 (-3,42; 6,62) | 0,533 |
| EZE10/ATO40 | 280 | -36,2 | 39,27 | 280 | -36,2 | 23,5 | 0,00 (-5,36; 5,36) | 1,000 |
| HDL-C | | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 353 | 5,4 | 12,46 | 346 | 4,6 | 12,34 | 0,80 (-1,04; 2,64) | 0,394 |
| EZE10/ATO40 | 280 | 2,3 | 12,81 | 280 | 2,6 | 12,81 | -0,30 (-2,42; 1,82) | 0,781 |
| Nie-HDL-C | | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 353 | -50,1 | 15,34 | 346 | -50,2 | 16,13 | 0,10 (-2,23; 2,43) | 0,933 |
| EZE10/ATO40 | 280 | -55,4 | 16,22 | 280 | -55,2 | 15,37 | -0,20 (-2,82; 2,42) | 0,881 |
| Apolipoproteina B | | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 352** | -42,6 | 15,32 | 345** | -43,3 | 15,16 | 0,70 (-1,56; 2,96) | 0,545 |
| EZE10/ATO40 | 278** | -48,7 | 14,46 | 279** | -48,3 | 14,49 | -0,40 (-2,80; 2,00) | 0,745 |

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG – trójglicerydy (ang. *triglycerides*); HDL-C – lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*).

* Przeliczenie 95% CI na wartość odchylenia standardowego; ** Dane ze strony clinicaltrials.gov.

4.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono analizę bezpieczeństwa (produktu złożonego ezetymib/atorwastatyna w odniesieniu do terapii skojarzonej z wykorzystaniem ezetymibu i atorwastatyny dawkowanych osobno) pod względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem – ≥ 1 zdarzenia;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem – zdarzenia określone przez badacza;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- próby wątrobowe;
- zgony;
- pozostałe zdarzenia niepożądane.

Analiza bezpieczeństwa objęła 18 tygodni (2 okresy po 6 tygodni, oraz 1 okres „wyłukania” 6 tygodni). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

4.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w żadnym z badań (EZE10/ATO20, EZE10/ATO40) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – patrz Tab. 10.

Tab. 10. Zdarzenia niepożądane ogółem.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | OR | | RD | | NNTH (95% CI) |
|-------------|------------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------|-----------|------------------|
| | | | OR (95% CI) | Wartość p | RD (95% CI) | Wartość p | |
| EZE10/ATO20 | 94/383 (24,5%) | 103/388 (26,5%) | 0,90 (0,65; 1,24) | 0,524 | -2,00 (-8,16; 4,15) | 0,524 | - |
| EZE10/ATO40 | 91/303 (30,0%) | 86/313 (27,5%) | 1,13 (0,80; 1,61) | 0,483 | 2,56 (-4,59; 9,71) | 0,483 | - |

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*).

4.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

W zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, w żadnym z badań (EZE10/ATO20, EZE10/ATO40) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – patrz Tab. 11.

Tab. 11. Poważne zdarzenia niepożądane.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | OR | | RD | | NNTH (95% CI) |
|-------------|------------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------|-----------|------------------|
| | | | OR (95% CI) | Wartość p | RD (95% CI) | Wartość p | |
| EZE10/ATO20 | 2/383 (0,5%) | 4/388 (1,0%) | 0,50 (0,09; 2,77) | 0,430 | -0,51 (-1,75; 0,73) | 0,420 | - |
| EZE10/ATO40 | 3/303 (1,0%) | 2/313 (0,6%) | 1,56 (0,26; 9,37) | 0,630 | 0,35 (-1,07; 1,77) | 0,628 | - |

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo jakie poważne zdarzenia niepożądane, wystąpiły u pacjentów biorących udział w badaniu Bays 2015a. Niniejsze dane uzyskano ze strony clinicaltrials.gov. W zakresie częstości występowania poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych, w żadnym z badań (EZE10/ATO20, EZE10/ATO40) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – patrz Tab. 12.

Tab. 12. Rodzaje poważnych zdarzeń niepożądanych (clinicaltrials.gov).

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | OR | | RD | | NNTH (95% CI) |
|--|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|------------------------|-----------|------------------|
| | | | OR (95% CI) | Wartość p | RD (95% CI) | Wartość p | |
| Zawał serca | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 1/383 (0,3%) | 0/388 (0,0%) | 3,05 (0,12; 75,04) | 0,496 | 0,26 (-0,46; 0,98) | 0,476 | - |
| EZE10/ATO40 | 0/303 (0,0%) | 1/313 (0,3%) | 0,34 (0,01; 8,46) | 0,513 | -0,32 (-1,21; 0,57) | 0,481 | - |
| Kardiomiopatia stresowa | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 0/383 (0,0%) | 1/388 (0,3%) | 0,34 (0,01; 8,29) | 0,506 | -0,26 (-0,97; 0,46) | 0,479 | - |
| Dodatkowe skurcze komorowe | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 0/383 (0,0%) | 1/388 (0,3%) | 0,34 (0,01; 8,29) | 0,506 | -0,26 (-0,97; 0,46) | 0,479 | - |
| Niestabilna dławica piersiowa | | | | | | | |
| EZE10/ATO40 | 1/303 (0,3%) | 0/313 (0,0%) | 3,11 (0,13; 76,62) | 0,488 | 0,33 (-0,57; 1,23) | 0,474 | - |
| Choroba wieńcowa | | | | | | | |
| EZE10/ATO40 | 0/303 (0,0%) | 1/313 (0,3%) | 0,34 (0,01; 8,46) | 0,513 | -0,32 (-1,21; 0,57) | 0,481 | - |
| Niedokrwiennie zapalenie jelita grubego | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 0/383 (0,0%) | 1/388 (0,3%) | 0,34 (0,01; 8,29) | 0,506 | -0,26 (-0,97; 0,46) | 0,479 | - |
| Hipokaliemia | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 1/383 (0,3%) | 0/388 (0,0%) | 3,05 (0,12; 75,04) | 0,496 | 0,26 (-0,46; 0,98) | 0,476 | - |
| Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego | | | | | | | |
| EZE10/ATO40 | 1/303 (0,3%) | 0/313 (0,0%) | 3,11 (0,13; 76,62) | 0,488 | 0,33 (-0,57; 1,23) | 0,474 | - |
| Sepsa | | | | | | | |
| EZE10/ATO40 | 1/303 (0,3%) | 0/313 (0,0%) | 3,11 (0,13; 76,62) | 0,488 | 0,33 (-0,57; 1,23) | 0,474 | - |
| Rak podstawnomórkowy | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 0/383 (0,0%) | 1/388 (0,3%) | 0,34 (0,01; 8,29) | 0,506 | -0,26 (-0,97; 0,46) | 0,479 | - |
| Rak płaskonabłonkowy | | | | | | | |
| EZE10/ATO40 | 1/303 (0,3%) | 0/313 (0,0%) | 3,11 (0,13; 76,62) | 0,488 | 0,33 (-0,57; 1,23) | 0,474 | - |

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*).

4.2.3 Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem, w żadnym z badań (EZE10/ATO20, EZE10/ATO40) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – patrz Tab. 13.

Tab. 13. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem.*

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | OR | | RD | | NNTH (95% CI) |
|-------------|------------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------|-----------|------------------|
| | | | OR (95% CI) | Wartość p | RD (95% CI) | Wartość p | |
| EZE10/ATO20 | 15/383 (3,9%) | 17/388 (4,4%) | 0,89 (0,44; 1,81) | 0,746 | -0,46 (-3,28; 2,35) | 0,746 | - |
| EZE10/ATO40 | 25/303 (8,3%) | 16/313 (5,1%) | 1,67 (0,87; 3,19) | 0,122 | 3,14 (-0,80; 7,08) | 0,118 | - |

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*).

* Zdarzenia określone przez badacza jako zdarzenia związane z leczeniem.

4.2.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, w żadnym z badań (EZE10/ATO20, EZE10/ATO40) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – patrz Tab. 14.

Tab. 14. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | OR | | RD | | NNTH (95% CI) |
|--|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|------------------------|-----------|------------------|
| | | | OR (95% CI) | Wartość p | RD (95% CI) | Wartość p | |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 6/383 (1,6%) | 10/388 (2,6%) | 0,60 (0,22; 1,67) | 0,330 | -1,01 (-3,02; 1,00) | 0,324 | - |
| EZE10/ATO40 | 5/303 (1,7%) | 8/313 (2,6%) | 0,64 (0,21; 1,98) | 0,438 | -0,91 (-3,17; 1,36) | 0,433 | - |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia związane ze stosowanym leczeniem | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 5/383 (1,3%) | 8/388 (2,1%) | 0,63 (0,20; 1,94) | 0,419 | -0,76 (-2,57; 1,06) | 0,414 | - |
| EZE10/ATO40 | 3/303 (1,0%) | 5/313 (1,6%) | 0,62 (0,15; 2,60) | 0,510 | -0,61 (-2,39; 1,17) | 0,504 | - |
| Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 1/383 (0,3%) | 1/388 (0,3%) | 1,01 (0,06; 16,26) | 0,993 | 0,00 (-0,71; 0,72) | 0,993 | - |
| EZE10/ATO40 | 0/303 (0,0%) | 1/313 (0,3%) | 0,34 (0,01; 8,46) | 0,513 | -0,32 (-1,21; 0,57) | 0,481 | - |

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*).

4.2.5 Próby wątrobowe

W zakresie wyników badań laboratoryjnych (próby wątrobowe), w żadnym z badań (EZE10/ATO20, EZE10/ATO40) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – patrz Tab. 15.

Tab. 15. Próby wątrobowe.*

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | OR | | RD | | NNTH (95% CI) |
|-------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|------------------------|-----------|------------------|
| | | | OR (95% CI) | Wartość p | RD (95% CI) | Wartość p | |
| ALT $\geq 3 \times$ ULN | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 1/383 (0,3%) | 1/388 (0,3%) | 1,01 (0,06; 16,26) | 0,993 | 0,00 (-0,71; 0,72) | 0,993 | - |
| EZE10/ATO40 | 1/303 (0,3%) | 2/313 (0,6%) | 0,51 (0,05; 5,71) | 0,589 | -0,31 (-1,40; 0,78) | 0,580 | - |
| ALT $\geq 5 \times$ ULN | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 0/383 (0,0%) | 1/388 (0,3%) | 0,34 (0,01; 8,29) | 0,506 | -0,26 (-0,97; 0,46) | 0,479 | - |
| EZE10/ATO40 | 1/303 (0,3%) | 0/313 (0,0%) | 3,11 (0,13; 76,62) | 0,488 | 0,33 (-0,57; 1,23) | 0,474 | - |
| AST $\geq 3 \times$ ULN | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 1/383 (0,3%) | 1/388 (0,3%) | 1,01 (0,06; 16,26) | 0,993 | 0,00 (-0,71; 0,72) | 0,993 | - |
| ALT i AST $\geq 3 \times$ ULN | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 0/383 (0,0%) | 1/388 (0,3%) | 0,34 (0,01; 8,29) | 0,506 | -0,26 (-0,97; 0,46) | 0,479 | - |

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginowa; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*); ULN – górna granica normy.

* W zakresie pozostałych parametrów (ALT $\geq 10 \times$ ULN, AST ≥ 5 i $10 \times$ ULN, ALT i AST ≥ 5 i $10 \times$ ULN), w żadnym z badań nie raportowano żadnych przypadków pacjentów z takimi wynikami.

4.2.6 Zgony

W badaniu Bays 2015a nie odnotowano żadnych zgonów – patrz Tab. 16.

Tab. 16. Zgony.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | OR | | RD | | NNTH (95% CI) |
|-------------|------------------------|-----------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|------------------|
| | | | OR (95% CI) | Wartość p | RD (95% CI) | Wartość p | |
| EZE10/ATO20 | 0/383 (0,0%) | 0/0 (0,0%) | - | - | -- | - | - |
| EZE10/ATO40 | 0/303 (0,0%) | 0/313 (0,0%) | - | - | - | - | - |

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*).

4.2.7 Pozostałe zdarzenia niepożądane

W zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych (raportowanych w badaniu Bays 2015a), w żadnym z badań (EZE10/ATO20, EZE10/ATO40) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – patrz Tab. 17.

Tab. 17. Pozostałe zdarzenia niepożądane.

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | OR | | RD | | NNTH (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|------------------|
| | | | OR (95% CI) | Wartość p | RD (95% CI) | Wartość p | |
| Zdarzenia związane z pęcherzykiem żółciowym | | | | | | | |

| Badanie | Interwencja n/N (%) | Komparator n/N (%) | OR | | RD | | NNTH (95% CI) |
|---|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|------------------------|-----------|------------------|
| | | | OR (95% CI) | Wartość p | RD (95% CI) | Wartość p | |
| EZE10/ATO40 | 0/303 (0,0%) | 1/313 (0,3%) | 0,34 (0,01; 8,46) | 0,513 | -0,32 (-1,21; 0,57) | 0,481 | - |
| Zdarzenia związane z przewodem pokarmowym | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 17/383 (4,4%) | 14/388 (3,6%) | 1,24 (0,60; 2,55) | 0,558 | 0,83 (-1,94; 3,60) | 0,558 | - |
| EZE10/ATO40 | 16/303 (5,3%) | 19/313 (6,1%) | 0,86 (0,44; 1,71) | 0,672 | -0,79 (-4,44; 2,86) | 0,672 | - |
| Reakcje alergiczne | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 4/383 (1,0%) | 4/388 (1,0%) | 1,01 (0,25; 4,08) | 0,985 | 0,01 (-1,42; 1,44) | 0,985 | - |
| EZE10/ATO40 | 5/303 (1,7%) | 3/313 (1,0%) | 1,73 (0,41; 7,32) | 0,454 | 0,69 (-1,10; 2,49) | 0,450 | - |
| CK $\geq 10 \times$ ULN | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 1/383 (0,3%) | 0/388 (0,0%) | 3,05 (0,12; 75,04) | 0,496 | 0,26 (-0,46; 0,98) | 0,476 | - |
| CK $\geq 10 \times$ ULN + objawy ze strony mięśni | | | | | | | |
| EZE10/ATO20 | 1/383 (0,3%) | 0/388 (0,0%) | 3,05 (0,12; 75,04) | 0,495 | 0,26 (-0,46; 0,98) | 0,476 | - |

CK – kinaza keratynowa; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*); ULN – górna granica normy.

* W zakresie pozostałych parametrów (ALT $\geq 10 \times$ ULN, AST ≥ 5 i $10 \times$ ULN, ALT i AST ≥ 5 i $10 \times$ ULN), w żadnym z badań nie raportowano żadnych przypadków pacjentów z takimi wynikami.

5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

5.1 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 18). Data ostatniego wyszukiwania: 31.05.2023 r.

Tab. 18. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na) [vigiaccess.org].

| Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA | Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance |
|--|---|
| Choroby krwi i układu limfatycznego | 20 |
| Choroby serca | 72 |
| Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne | 0 |
| Choroby ucha i błędnika | 45 |
| Choroby endokrynologiczne | 5 |
| Choroby oka | 68 |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 510 |
| Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania | 473 |
| Choroby wątroby i dróg żółciowych | 111 |
| Choroby układu odpornościowego | 21 |
| Infekcje i choroby pasożytnicze | 63 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 177 |
| Odchylenia w parametrach badań | 349 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 86 |
| Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 888 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 16 |
| Choroby układu nerwowego | 437 |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy | 0 |
| Kwestie związane z produktem | 45 |
| Choroby psychiczne | 153 |
| Choroby nerek i układu moczowego | 63 |
| Choroby układu rozrodczego i piersi | 52 |
| Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 127 |
| Choroby skóry i tkanki podskórnej | 333 |

| Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA | Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance |
|--|---|
| Zaburzenia społeczne | 2 |
| Procedury chirurgiczne i medyczne | 17 |
| Choroby naczyniowe | 81 |

5.2 ADRReports

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących preparat złożony ezetymib/atorwastatyna odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* [EudraVigilance] prowadzonej przez EMA. Data ostatniego wyszukiwania: 31.05.2023 r.

Tab. 19. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ezetymib/atorwastatynę (dane raportowane z datą odcięcia: 31.05.2023).

| Rodzaj zdarzenia | Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne | Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodów medycznych | Łącznie |
|---|---|--|---------|
| Zaburzenia krwi i układu limfatycznego | 19 | 0 | 19 |
| Zaburzenia serca | 39 | 13 | 52 |
| Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne | 0 | 0 | 0 |
| Zaburzenia ucha i błędnika | 22 | 15 | 37 |
| Zaburzenia endokrynologiczne | 2 | 2 | 4 |
| Zaburzenia oka | 27 | 18 | 45 |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 207 | 92 | 299 |
| Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania | 219 | 90 | 309 |
| Zaburzenia wątroby | 95 | 5 | 100 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 15 | 3 | 18 |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 30 | 15 | 45 |
| Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami | 68 | 70 | 138 |
| Nieprawidłowe wyniki badań | 221 | 51 | 272 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 38 | 20 | 58 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 492 | 150 | 642 |
| Choroby nowotworowe | 5 | 4 | 9 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 139 | 77 | 216 |

| Rodzaj zdarzenia | Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne | Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodów medycznych | Łącznie |
|---|---|--|---------|
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy | 1 | 0 | 1 |
| Problemy związane z produktem | 21 | 20 | 41 |
| Zaburzenia psychiczne | 60 | 44 | 104 |
| Zaburzenia nerek i układu moczowego | 34 | 12 | 46 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | 24 | 10 | 34 |
| Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia | 58 | 35 | 93 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 174 | 40 | 214 |
| Sytuacje społeczne | 1 | 2 | 3 |
| Zabiegi chirurgiczne i medyczne | 13 | 5 | 18 |
| Zaburzenia naczyniowe | 31 | 22 | 53 |
| Łącznie | 1 273 | 353 | 1 626 |

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

W toku przeszukiwań baz danych nie zidentyfikowano prac, które spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. nie zidentyfikowano badania w którym oceniano stosowanie preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna (jedna tabletką) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniu Katzmann 2020 porównano stosowanie preparatów złożonych statyna/ezetymib względem terapii skojarzonej za pomocą oddzielnych składowych preparatu złożonego, tj. statyna + ezetymib w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, przy czym wyniki podano łącznie dla wszystkich analizowanych statyn. Nie wyodrębniono wyników dla preparatu złożonego atorwastatyna/ezetymib. W badaniu nie podano również jaki odsetek pacjentów otrzymywał taki preparat, co uniemożliwiło uwzględnienie tego badania w ramach niniejszej analizy.

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Mizetam®) w populacji pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym. W chwili obecnej Mizetam jest refundowany we wskazaniu:

- leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą, u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu które są podawane w takich samych dawkach.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego o:

- leczenie substytucyjne, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. CHD, Coronary Heart Disease) i ostrym zespołem wieńcowym (ang. ACS, Acute Coronary Syndrome) w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania pierwotnych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. Wykorzystano aktualne narzędzie służące do oceny ryzyka błędu systematycznego – RoB 2 (ang. *risk of bias*) zaprezentowane w Cochrane Handbook v6.

Do dnia 30 maja 2023 roku, w toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano prac dotyczących wnioskowanej populacji. W związku z powyższym zdecydowano o włączeniu do opracowania 1 pracy dotyczącej pacjentów z hipercholesterolemią (badanie Bays 2015). Jedyne zidentyfikowane badanie RCT porównujące preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) z terapią skojarzoną za pomocą dwóch oddzielnych składowych preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna). Zidentyfikowane badanie oceniono pod kątem pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych, wśród których wyodrębniono następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności leczenia:

- pierwszorzędowy punkt końcowy, którym jest względna zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej,
- drugorzędowe punkty końcowe w ramach których są zmiany poziomu pozostałych parametrów lipidowych - TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteiny B.

Pierwszorzędowy punkt końcowy niesie ze sobą pewne zastrzeżenia odnośnie ryzyka błędu systematycznego, które wynikają z analizy populacji per protocol, w ramach której badano

punkt końcowy. Wysokie ryzyko błędu systematycznego zostało przypisane dla drugorzędowych punktów końcowych ze względu na brak raportowanych wyników dla analizy populacji ITT (FAS), w której ten punkt końcowy był oceniany.

W zakresie bezpieczeństwa przeprowadzono analizę dwóch punktów końcowych:


- zdarzenia niepożądane ogółem,
- poważne zdarzenia niepożądane.


Analiza bezpieczeństwa przeprowadzana była w populacji FAS, co miało wpływ na wynik w postaci niskiego ryzyka błędu systematycznego.

Szczegółowe wyniki uzyskane dla poszczególnych porównań podsumowano w poniższych tabelach. Dla żadnego analizowanego punktu końcowego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny.



Skuteczność leczenia





Tab. 20. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - bezpieczeństwo.

| Punkt końcowy | Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji | Względna różnica | Bezwzględna różnica efektów | | Ocena jakości (GRADE) |
|------------------------------|--|--|--|--|---|
| | | OR (95% CI) | Ryzyko w grupie kontrolnej | Różnica ryzyka | |
| Zdarzenia niepożądane ogółem | EZE10/ATO20 - 771 EZE10/ATO40 - 616 (1 RCT) 6 tyg. | EZE10/ATO20: 0,90 (0,65; 1,24) EZE10/ATO40: 1,13 (0,80; 1,61) | EZE10/ATO20: 265/1000 EZE10/ATO40: 275/1000 | EZE10/ATO20: Różnica nieistotna statystycznie: 20 zdarzeń niepożądanych ogółem mniej przy zastosowaniu preparatu złożonego (FDC) (od 82 mniej do 42 więcej) EZE10/ATO40: Różnica nieistotna statystycznie: 11 zdarzeń niepożądanych ogółem mniej przy zastosowaniu preparatu złożonego (FDC) (od 15 mniej do 37 więcej) |  Niska (z powodu braku precyzji i bezpośredniości) |

| Punkt końcowy | Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji | Względna różnica | Bezwzględna różnica efektów | | Ocena jakości (GRADE) |
|-------------------------------|--|---|---|---|--|
| | | OR (95% CI) | Ryzyko w grupie kontrolnej | Różnica ryzyka | |
| Poważne zdarzenia niepożądane | EZE10/ATO20 - 771 EZE10/ATO40 - 616 (1 RCT) 6 tyg. | EZE10/ATO20: 0,50 (0,09; 2,77); EZE10/ATO40: | EZE10/ATO20: 10/1000 EZE10/ATO40: 6/1000 | EZE10/ATO20: Różnica nieistotna statystycznie: 5 poważnych zdarzeń niepożądanych mniej przy zastosowaniu preparatu złożonego (FDC) (od 18 mniej do 8 więcej) EZE10/ATO40: Różnica nieistotna statystycznie: 4 poważnych zdarzeń niepożądanych mniej przy zastosowaniu preparatu złożonego (FDC) (od 1 mniej do 2 więcej) |  Niska (z powodu braku precyzji i bezpośredniości) |

Tab. 21. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne ciągłe.

| Punkt końcowy | Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji | Bezwzględna różnica efektów | | Ocena jakości (GRADE) |
|--|--|--|---|---|
| | | Wynik w grupie kontrolnej | Różnica wyniku MD/WMD (95%CI) | |
| Względna zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej | EZE10/ATO20 - 699 EZE10/ATO40 - 560 (1 RCT) 6 tyg. | EZE10/ATO20 (-53,8) mg/dl EZE10/ATO40 (-58,7) mg/dl | Nieistotna statystycznie zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej przy zastosowaniu preparatu złożonego (FDC): <ul style="list-style-type: none"> EZE10/ATO20: -0,20 (-2,80; 2,40); EZE10/ATO40: -0,20 (-3,08; 2,68) |  Bardzo niska (ze względu na pewne ryzyko błędu systematycznego, brak precyzji, brak bezpośredniości) |
| Względna zmiana poziomu TC | EZE10/ATO20 - 699 EZE10/ATO40 - 560 699/560 (1 RCT) 6 tyg. | EZE10/ATO20 (-38,5) mg/dl EZE10/ATO40 (-42,9) mg/dl | Nieistotna statystycznie zmiana poziomu TC w odniesieniu do wartości wyjściowej zastosowaniu preparatu złożonego (FDC): <ul style="list-style-type: none"> EZE10/ATO20: 0,40 (-1,51; 2,31); |  Bardzo niska (ze względu na wysokie ryzyko błędu systematycznego, brak precyzji, brak bezpośredniości) |

| Punkt końcowy | Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji | Bezwzględna różnica efektów | | Ocena jakości (GRADE) |
|---|---|--|--|---|
| | | Wynik w grupie kontrolnej | Różnica wyniku MD/WMD (95%CI) | |
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • EZE10/ATO40: -0,10 (-2,22; 2,02) | |
| Względna zmiana poziomu TG | EZE10/ATO20 - 699 EZE10/ATO40 - 560 (1 RCT) 6 tyg. | EZE10/ATO20 (-29,9) mg/dl EZE10/ATO40 (-36,2) mg/dl | Nieistotna statystycznie zmiana poziomu TG w odniesieniu do wartości wyjściowej przy zastosowaniu preparatu złożonego (FDC): <ul style="list-style-type: none"> • EZE10/ATO20: 1,60 (-3,42; 6,62); • EZE10/ATO40: 0,00 (-5,36; 5,36) |  Bardzo niska (ze względu na wysokie ryzyko błędu systematycznego, brak precyzji, brak bezpośredniości) |
| Względna zmiana poziomu HDL-C | EZE10/ATO20 - 699 EZE10/ATO40 - 560 (1 RCT) 6 tyg. | EZE10/ATO20 (4,6) mg/dl EZE10/ATO40 (2,6) mg/dl | Nieistotna statystycznie zmiana poziomu HDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej przy zastosowaniu preparatu złożonego (FDC): <ul style="list-style-type: none"> • EZE10/ATO20: 0,80 (-1,04; 2,64); • EZE10/ATO40: -0,30 (-2,42; 1,82) |  Bardzo niska (ze względu na wysokie ryzyko błędu systematycznego, brak precyzji, brak bezpośredniości) |
| Względna zmiana poziomu Nie- HDL-C | EZE10/ATO20 - 699 EZE10/ATO40 - 560 (1 RCT) 6 tyg. | EZE10/ATO20 (-50,2) mg/dl EZE10/ATO40 (-55,2) mg/dl | Nieistotna statystycznie zmiana poziomu Nie-HDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej przy zastosowaniu preparatu złożonego (FDC): <ul style="list-style-type: none"> • EZE10/ATO20: 0,10 (-2,23; 2,43); • EZE10/ATO40: -0,20 (-2,82; 2,42) |  Bardzo niska (ze względu na wysokie ryzyko błędu systematycznego, brak precyzji, brak bezpośredniości) |
| Względna zmiana poziomu Apolipoproteiny B | EZE10/ATO20 - 699 EZE10/ATO40 - 560 (1 RCT) 6 tyg. | EZE10/ATO20 (-43,3) mg/dl EZE10/ATO40 (-48,3) mg/dl | Nieistotna statystycznie zmiana poziomu Apolipoproteiny B w odniesieniu do wartości wyjściowej przy zastosowaniu preparatu złożonego (FDC): <ul style="list-style-type: none"> • EZE10/ATO20: 0,70 (-1,56; 2,96); • EZE10/ATO40: -0,40 (-2,80; 2,00) |  Bardzo niska (ze względu na wysokie ryzyko błędu systematycznego, brak precyzji, brak bezpośredniości) |

W zakresie badań efektywności praktycznej i opracowań wtórnych, żadna z prac nie spełniła wszystkich założonych kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

Nie mniej należy podkreślić, że zidentyfikowano 3 badania efektywności praktycznej dotyczące stosowania ezetymibu i statyn w postaci preparatu złożonego (FDC).

Badanie Barlett 2017 było retrospektywnym badaniem kohortowym danych dotyczących recept. Celem tego badania było porównanie przestrzegania zaleceń i wytrwałości w obu grupach pacjentów. Zidentyfikowano dwie kohorty: pierwsza - osoby otrzymujące ezetymib + statyny w postaci dwóch oddzielnych tabletek (SPC), druga - osoby, które otrzymały ezetymib + statyny w postaci preparatu złożonego (FDC). Łącznie 3651 osób rozpoczęło leczenie ezetymibem SPC, a 5740 ezetymibem FDC. Wskaźniki utrzymywania się wynosiły dla ezetymibu SPC 49,1% vs. FDC 62,4%; współczynnik ryzyka (HR) = 1,81 (95% CI 1.76-1.90). Wskaźniki wytrwałości w leczeniu dwoma dowolnymi lekami obniżającymi stężenie lipidów w ciągu jednego roku były podobne: ezetymib SPC 65,2% i FDC 65%. W tym badaniu FDC miały niewielki wpływ na przestrzeganie zaleceń lub wytrwałość w stosowaniu skojarzonej terapii obniżającej stężenie lipidów u osób, które przyjmowały statyny. Wytrwałość w stosowaniu podwójnej terapii była podobna w obu kohortach.

W badaniu Katzmann 2020 przeprowadzono retrospektywną analizę elektronicznej dokumentacji medycznej pacjentów ambulatoryjnych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym leczonych przez lekarzy ogólnych i kardiologów, którym przepisano LLT (terapia obniżająca poziom lipidów) w Niemczech w latach 2013-2018. Przeanalizowano dane od 311 242 pacjentów. Dodanie ezetymibu u pacjentów, którym już przepisano statynę, zmniejszyło stężenie LDL-C o dodatkowe 23,8% (32,3±38,4 mg/dl), z większą redukcją w przypadku FDC - redukcja 28,4% (40,0±39,1 mg/dL) - w porównaniu z oddzielnymi tabletkami 19,4% (27,5±33,8 mg/dL); $p < 0,0001$.

W badaniu Rea 2021 tym wzięło udział łącznie 256 012 pacjentów (w wieku 40-80 lat) z regionu Lombardia (Włochy). Pacjentów nowo leczonych statynami w latach 2011-2013 obserwowano do 2018 r., aby zidentyfikować tych którym dodano ezetymib. 2881 i 5351 pacjentów, którzy rozpoczęli przyjmowanie kombinacji dwóch lub jednej tabletki odpowiednio, statyny i ezetymibu, zidentyfikowano i dopasowano do oceny skłonności. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w ciągu 1 roku mierzono jako stosunek liczby dni, w których lek był dostępny i dni obserwacji (odsetek dni obserwacji PDC). W porównaniu z osobami, którym przepisano kombinację dwóch tabletek, osoby którym przepisano kombinację jednej tabletki miały o 87% (75-99%) większe szanse na przestrzeganie zaleceń i 79% (72-84%) niższe prawdopodobieństwo słabego przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Korzyści te były widoczne we wszystkich warstwach wieku, płci i profilu klinicznego. Ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych zmniejszyło się o 55% u pacjentów z wysokim poziomem przestrzegania zaleceń w porównaniu do tych z niskim poziomem przestrzegania zaleceń. Niniejsze badanie sugeruje, że jednodawkowa postać statyny i ezetymibu poprawia przestrzeganie zaleceń i wytrwałość w terapii lekami obniżającymi stężenie lipidów we wszystkich grupach wiekowych i na różnych poziomach ryzyka sercowo-naczyniowego.

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

7.2.1 Ograniczenia analizy

- Analizę przeprowadzono w innej populacji niż populacja wnioskowana. Wnioskowane wskazania brzmi: *leczenie substytucyjne, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą*

niedokrwienną serca (ang. CHD, Coronary Heart Disease) i ostrym zespołem wieńcowym (ang. ACS, Acute Coronary Syndrome) w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, podczas gdy jedyne zidentyfikowane badanie dotyczyło pacjentów z hipercholesterolemią.

- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania w którym oceniano stosowanie preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna (jedna tabletką) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniu Katzmann 2020 porównano stosowanie preparatów złożonych statyna/ezetymib względem terapii skojarzonej za pomocą oddzielnych składowych preparatu złożonego, tj. statyna + ezetymib w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, przy czym wyniki podano łącznie dla wszystkich analizowanych statyn. Nie wyodrębniono wyników dla preparatu złożonego atorwastatyna/ezetymib. W badaniu nie podano również jaki odsetek pacjentów otrzymywał taki preparat, co uniemożliwiło uwzględnienie tego badania w ramach niniejszej analizy. W badaniu Rea 2021 porównano stosowanie preparatów złożonych statyna/ezetymib względem terapii skojarzonej za pomocą oddzielnych składowych preparatu złożonego, tj. statyna + ezetymib w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Zaobserwowano poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych u pacjentów, którym przepisano kombinację statyny i ezetymibu w jednej tabletkę, jak również zmniejszyło się ryzyko śmiertelnych i niezakończonych zgonem zdarzeń sercowo-naczyniowych.
- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, dotyczącego porównania preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna względem terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – brak możliwości porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi wynikami (większość zidentyfikowanych opracowań wtórnych odnosiła się do badań porównujących terapię skojarzoną względem monoterapii atorwastatyną i ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia została wykluczona z niniejszej analizy).

7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- Niewielką liczbę badań włączonych do analizy skuteczności w zakresie porównania terapii złożonej względem terapii skojarzonej – zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna, w którym charakterystyka wejściowa pacjentów nie w pełni odpowiadała wnioskowanej populacji:
 - Do badania Bays 2015a kwalifikowano pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią zarówno leczonych jak i nieleczonych statynami przed włączeniem do badania. W kryteriach włączenia nie wspomniano nic na temat rekrutacji pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, nie mniej populację objęto również pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym co może wskazywać, że u części pacjentów rozpoznano również chorobę wieńcową. Jak omówiono w ramach analizy problemu decyzyjnego, występowanie hipercholesterolemii jest

niekwestionowanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (zwłaszcza choroby niedokrwiennej serca) zarówno u mężczyzn, jak i kobiet [Modrzejewski 2010; Wong 1991]. Wyniki badań epidemiologicznych, jak również badań oceniających zmiany angiograficzne lub objawy kliniczne potwierdziły znaczenie cholesterolu frakcji LDL w patogenezie miażdżycy [Modrzejewski 2010]. Mając na uwadze te ograniczenia, populację włączoną do badania Bays 2015 można uznać za częściowo reprezentatywną dla populacji wnioskowanej.

- W badaniu Bays 2015 nie oceniano „twardych” punktów końcowych. Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu Bays 2015 była zmiana poziomu cholesterolu LDL – surogat. Okres obserwacji w badaniu Bays 2015 był stosunkowo krótki, tj. 6 tygodni, czyli niewystarczający do oceny skuteczności zastosowanego leczenia w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych. Przy czym należy podkreślić, że w ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, wykazano, że w przypadku hipercholesterolemii, zmiana poziomu LDL jest preferowaną oraz wiarygodną miarą efektywności, która w bezpośredni sposób związana jest z twardymi punktami końcowymi, tj. udowodniono, że obniżenie poziomu LDL-C zapobiega zdarzeniom sercowo-naczyniowym [CTT, APD Mizetam]. Ponadto zmiana poziomu LDL-C stanowiła również podstawowy punkt końcowy oceniany we wnioskach dla innych preparatów złożonych zawierających połączenie ezetymibu i statyny [AWA Atozet, AWA Ezheron Duo].
- Analizę skuteczności w badaniu Bays 2015 przedstawiono dla populacji *per protocol*, tj. analiza zgodna z protokołem, z której wykluczono pacjentów z określonymi odchyleniami od protokołu. W przypadku względnej zmiany poziomu LDL-C (pierwszorzędowy punkt końcowy) analizę przeprowadzono również w populacji FAS, tj. całej analizowanej populacji. W publikacji nie podano wyników analizy FAS, ale zaznaczono, że w populacji tej uzyskano adekwatne wyniki jak w populacji PP.
- W badaniu Bays 2015 oceniano preparat złożony stosowany w dwóch różnych dawkach: ezetymib 10 mg/atorwastatyna 20 mg i ezetymib 10 mg/atorwastatyna 40 mg. Powyżej wymienione dawki porównano z terapią skojarzoną za pomocą dwóch oddzielnych tabletek ezetymibu i atorwastatyny podawanych w adekwatnych dawkach jak te w preparacie złożonym. W ramach niniejszego wniosku, oprócz powyżej wymienionych prezentacji preparatu Mizetam® (10/20 i 10/40 mg), uwzględniono również prezentację 10 mg/10 mg, dla której nie zidentyfikowano żadnych badań. Przy czym należy podkreślić, że wnioski płynące z porównania preparatów złożonych 10/20 mg i 10/40 mg, będą również adekwatne dla dawki 10 mg/10 mg.
- W badaniu Bays 2015 zmiany poziomu parametrów lipidowych były raportowane bez podania parametrów zmienności. W celu obliczenia własnych statystyk przyjęto parametry zmienności raportowane na stronie clinicaltrials.gov.

7.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, dotyczącego porównania preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna względem terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – brak możliwości porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi wynikami (większość zidentyfikowanych opracowań wtórnych odnosiła się do badań porównujących terapię skojarzoną względem monoterapii atorwastatyną i ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia została wykluczona z niniejszej analizy). Brak opracowań wtórnych może wynikać z niewielkiej liczby badań porównujących preparat złożony z terapią skojarzoną za pomocą oddzielnych produktów preparatu złożonego (tj. tylko jedno badanie, Bays 2015).

7.4 Siła dowodów

Przegląd badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatem złożonym wskazuje na umiarkowaną ocenę siły dowodów – prezentowane dane pochodzą z 1 badania klinicznego, w którym łącznie uczestniczyło 734 pacjentów, w tym 367 leczonych preparatem złożonym. W analizie zastosowano liczne punkty końcowe z zakresu efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa, z których: zdarzenia niepożądane ogółem oraz poważne zdarzenia niepożądane charakteryzują się niskim ryzykiem błędu systematycznego, a punkt końcowy - względna zmiana poziomu LDL-C - posiada pewne zastrzeżenia odnośnie ryzyka błędu systematycznego. Natomiast resztę analizowanych punktów końcowych cechuje wysokie ryzyko błędu systematycznego. Aspektem mogącym ograniczyć siłę dowodów płynącą z niniejszego badania, jest charakterystyka wejściowa pacjentów, która nie odpowiada wnioskowanej populacji.

Nie mniej jednak brak jest podstaw do podważenia wiarygodności wyników otrzymanych z badania Bays 2015a, ponieważ nieuzasadnione wydaje się, aby preparat złożony był mniej skuteczny od terapii skojarzonej substancjami czynnymi wchodzącymi w skład tego preparatu złożonego podawanymi oddzielnie. Ponadto, przyjmowanie preparatów złożonych zwiększa poziom dostosowywania się pacjentów do zaleceń lekarza (ang. *compliance*) oraz zwiększa wygodę pacjenta. Badanie Rea 2021 sugeruje, że jednodawkowa postać statyny i ezetymibu poprawia przestrzeganie zaleceń i wytrwałość w terapii lekami obniżającymi stężenie lipidów na różnych poziomach ryzyka sercowo-naczyniowego.

Ponadto oceniane we włączonym do niniejszej analizy badaniu punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia choroby sercowo-naczyniowej. Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu Bays 2015 była zmiana poziomu cholesterolu LDL – surogat. W ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, wykazano, że w przypadku hipercholesterolemii, zmiana poziomu LDL jest preferowaną oraz wiarygodną miarą efektywności, która w bezpośredni sposób związana jest z twardymi punktami końcowymi, tj. udowodniono, że obniżenie poziomu LDL-C zapobiega zdarzeniom sercowo-naczyniowym [CTT, APD Mizetam].

Tab. 22. Ocena siły dowodów (GRADE evidence profile) dla dawki EZE10/ATO20.

| Ocena jakości dowodów | | | | | | | Podsumowanie wyników | | |
|--|------------------------------|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|--|-----------------------|------------------------|
| Liczba badań (rodzaj) | Ryzyko błędu systematycznego | Niespójność | Bezpośredniość | Brak precyzji | Błąd publikacji | Czynniki podwyższające jakość dowodów | Wyniki | Waga punktu końcowego | Jakość dowodów ogółem |
| Względna zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej | | | | | | | | | |
| 1 (RCT) | Pewne ograniczenia (-1) | Brak (0) | Niewielkie (-1) | Niewielkie (-1) | Brak (0) | Brak (0) | MD (95% CI) -0,20 (-2,80; 2,40) p=0,878 | Krytyczna (7) | ⊕○○○ (bardzo niska) |
| Względna zmiana poziomu TC | | | | | | | | | |
| 1 (RCT) | Wysokie (-2) | Brak (0) | Niewielkie (-1) | Niewielkie (-2) | Brak (0) | Brak (0) | MD (95% CI) 0,40 (-1,51; 2,31) p=0,682 | Wysoka (6) | ⊕○○○ (bardzo niska) |
| Względna zmiana poziomu TG | | | | | | | | | |
| 1 (RCT) | Wysokie (-2) | Brak (0) | Niewielkie (-1) | Niewielkie (-2) | Brak (0) | Brak (0) | MD (95% CI) 1,60 (-3,42; 6,62) p=0,533 | Wysoka (6) | ⊕○○○ (bardzo niska) |
| Względna zmiana poziomu HDL-C | | | | | | | | | |
| 1 (RCT) | Wysokie (-2) | Brak (0) | Niewielkie (-1) | Niewielkie (-2) | Brak (0) | Brak (0) | MD (95% CI) 0,80 (-1,04; 2,64) p=0,394 | Wysoka (6) | ⊕○○○ (bardzo niska) |
| Względna zmiana poziomu Nie-HDL-C | | | | | | | | | |
| 1 (RCT) | Wysokie (-2) | Brak (0) | Niewielkie (-1) | Niewielkie (-2) | Brak (0) | Brak (0) | MD (95% CI) 0,10 (-2,23; 2,43) p=0,933 | Wysoka (6) | ⊕○○○ (bardzo niska) |
| Względna zmiana poziomu Apolipoproteiny B | | | | | | | | | |
| 1 (RCT) | Wysokie (-2) | Brak (0) | Niewielkie (-1) | Niewielkie (-2) | Brak (0) | Brak (0) | MD (95% CI) 0,70 (-1,56; 2,96) p=0,545 | Wysoka (6) | ⊕○○○ (bardzo niska) |
| Bezpieczeństwo leczenia | | | | | | | | | |
| Zdarzenia niepożądane ogółem | | | | | | | | | |
| 1 (RCT) | Niskie (0) | Brak (0) | Niewielkie (-1) | Niewielkie (-1) | Brak (0) | Brak (0) | OR (95% CI) 0,90 (0,65; 1,24) p=0,524 RD (95% CI) -0,51 (-1,75; 0,73) p=0,420 | Wysoka (6) | ⊕⊕○○ (niska) |
| Poważne zdarzenia niepożądane | | | | | | | | | |
| 1 (RCT) | Niskie (0) | Brak (0) | Niewielkie (-1) | Niewielkie (-1) | Brak (0) | Brak (0) | OR (95% CI) 0,50 (0,09; 2,77) p=0,430 RD (95% CI) -0,51 (-1,75; 0,73) p=0,420 | Krytyczna (7) | ⊕⊕○○ (niska) |

Tab. 23. Ocena siły dowodów (GRADE evidence profile) dla dawki EZE10/ATO40.

| Ocena jakości dowodów | | | | | | | Podsumowanie wyników | | |
|--|------------------------------|------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|---|-----------------------|------------------------|
| Liczba badań (rodzaj) | Ryzyko błędu systematycznego | Niepójność | Bezpośredniość | Brak precyzji | Błąd publikacji | Czynniki podwyższające jakość dowodów | Wyniki | Waga punktu końcowego | Jakość dowodów ogółem |
| Względna zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej | | | | | | | | | |
| 1 (RCT) | Pewne ograniczenia (-1) | Brak (0) | Niewielkie (-1) | Niewielkie (-1) | Brak (0) | Brak (0) | MD (95% CI) -0,20 (-3,08; 2,68) p=0,890 | Krytyczna (7) | ⊕○○○ (bardzo niska) |
| Względna zmiana TC | | | | | | | | | |
| 1 (RCT) | Wysokie (-2) | Brak (0) | Niewielkie (-1) | Niewielkie (-2) | Brak (0) | Brak (0) | MD (95% CI) -0,10 (-2,22; 2,02) p=0,926 | Wysoka (6) | ⊕○○○ (bardzo niska) |
| Względna zmiana TG | | | | | | | | | |
| 1 (RCT) | Wysokie (-2) | Brak (0) | Niewielkie (-1) | Niewielkie (-2) | Brak (0) | Brak (0) | MD (95% CI) 0,00 (-5,36; 5,36) p=1,000 | Wysoka (6) | ⊕○○○ (bardzo niska) |
| Względna zmiana HDL-C | | | | | | | | | |
| 1 (RCT) | Wysokie (-2) | Brak (0) | Niewielkie (-1) | Niewielkie (-2) | Brak (0) | Brak (0) | MD (95% CI) -0,30 (-2,42; 1,82) p=0,781 | Wysoka (6) | ⊕○○○ (bardzo niska) |
| Względna zmiana Nie-HDL-C | | | | | | | | | |
| 1 (RCT) | Wysokie (-2) | Brak (0) | Niewielkie (-1) | Niewielkie (-2) | Brak (0) | Brak (0) | MD (95% CI) -0,20 (-2,82; 2,42) p=0,881 | Wysoka (6) | ⊕○○○ (bardzo niska) |
| Względna zmiana Apolipoproteiny B | | | | | | | | | |
| 1 (RCT) | Wysokie (-2) | Brak (0) | Niewielkie (-1) | Niewielkie (-2) | Brak (0) | Brak (0) | MD (95% CI) -0,40 (-2,80; 2,00) p=0,745 | Wysoka (6) | ⊕○○○ (bardzo niska) |
| Bezpieczeństwo leczenia | | | | | | | | | |
| Zdarzenia niepożądane ogółem | | | | | | | | | |
| 1 (RCT) | Niskie (0) | Brak (0) | Niewielkie (-1) | Niewielkie (-1) | Brak (0) | Brak (0) | OR (95% CI) 1,13 (0,80; 1,61) p=0,483 RD (95% CI) 2,56 (-4,59; 9,71) p=0,483 | Wysoka (6) | ⊕⊕○○ (niska) |
| Poważne zdarzenia niepożądane | | | | | | | | | |
| 1 (RCT) | Niskie (0) | Brak (0) | Niewielkie (-1) | | Brak (0) | Brak (0) | OR (95% CI) 1,56 (0,26; 9,37) p=0,630 RD (95% CI) 0,35 (-1,07; 1,77) p=0,628 | Krytyczna (7) | ⊕⊕○○ (niska) |

8 Wnioski

Podsumowując, na podstawie wyników uzyskanych z badania Bays 2015, wykazano, że zastosowanie preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna stanowi równie skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w porównaniu z terapią skojarzoną za pomocą obecnie refundowanych produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna). Mimo braku dowodów klinicznych należy wnioskować, że w leczeniu wnioskowanej populacji pacjentów połączeniem ezetymib + atorwastatyna będzie równie skuteczne co leczenie preparatami jednoskładnikowymi ezetymibu i atorwastatyny. Ponadto, należy podkreślić, że przyjmowanie preparatów złożonych zwiększa poziom dostosowywania się pacjentów do zaleceń lekarza oraz zwiększa wygodę pacjenta.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 30.05.2023.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|-----------|
| #1 | "Atorvastatin"[Mesh] | 7 388 |
| #2 | Atorvastatin[Text Word] | 11 204 |
| #3 | Atorvastatin Calcium[Text Word] | 328 |
| #4 | Liptonorm[Text Word] | 2 |
| #5 | Lipitor[Text Word] | 225 |
| #6 | Atorvastatin Calcium Hydrate[Text Word] | 1 |
| #7 | Atorvastatin Calcium Anhydrous[Text Word] | 3 |
| #8 | Atorvastatin Calcium Trihydrate[Text Word] | 7 |
| #9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 11 255 |
| #10 | Ezetimibe[MeSH Terms] | 2 541 |
| #11 | Ezetimibe[Text Word] | 4 352 |
| #12 | Ezetimib[Text Word] | 38 |
| #13 | Ezetrol[Text Word] | 25 |
| #14 | Zetia[Text Word] | 50 |
| #15 | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 | 4 366 |
| #16 | #9 AND #15 | 511 |
| #17 | randomized controlled trial[pt] | 594 750 |
| #18 | controlled clinical trial[pt] | 685 157 |
| #19 | randomized[tiab] | 659 771 |
| #20 | clinical trials as topic[mesh:noexp] | 200 971 |
| #21 | randomly[tiab] | 409 932 |
| #22 | trial[ti] | 285 726 |
| #23 | #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 | 1 485 861 |
| #24 | animals [mh] NOT humans [mh] | 5 123 812 |
| #25 | #23 NOT #24 | 1 371 969 |
| #26 | #16 AND #25 | 195 |

Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 30.05.2023.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|---|-------|
| #1 | MeSH descriptor: [Atorvastatin] explode all trees | 2099 |
| #2 | Atorvastatin | 5 969 |

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|-------|
| #3 | Atorvastatin Calcium | 1 159 |
| #4 | Liptonorm | 4 |
| #5 | Lipitor | 183 |
| #6 | Atorvastatin Calcium Hydrate | 2 |
| #7 | Atorvastatin Calcium Anhydrous | 0 |
| #8 | Atorvastatin Calcium Trihydrate | 6 |
| #9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 5 982 |
| #10 | MeSH descriptor: [Ezetimibe] explode all trees | 901 |
| #11 | Ezetimibe | 1 945 |
| #12 | Ezetimib | 42 |
| #13 | Ezetrol | 49 |
| #14 | Zetia | 29 |
| #15 | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 | 1 958 |
| #16 | #9 AND #15 | 470 |

Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 30.05.2023.

| Identyfikator zapytania | 'atorvastatin plus ezetimibe'/exp OR 'atorvastatin plus ezetimibe' | Wynik |
|-------------------------|--|--------|
| #1 | 'atorvastatin plus ezetimibe'/exp OR 'atorvastatin plus ezetimibe' | 142 |
| #2 | 'atorvastatin'/exp OR 'atorvastatin' | 45 891 |
| #3 | 'ezetimibe'/exp OR 'ezetimibe' | 14 399 |
| #4 | #2 AND #3 | 5 045 |
| #5 | #1 OR #4 | 5 045 |
| #6 | #5 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de) | 1 107 |

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 30.05.2023.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|---|--------|
| #1 | "Atorvastatin"[Mesh] | 7 388 |
| #2 | Atorvastatin[Text Word] | 11 204 |
| #3 | Atorvastatin Calcium[Text Word] | 328 |
| #4 | Liptonorm[Text Word] | 2 |
| #5 | Lipitor[Text Word] | 225 |
| #6 | Atorvastatin Calcium Hydrate[Text Word] | 1 |
| #7 | Atorvastatin Calcium Anhydrous[Text Word] | 3 |

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|--------|
| #8 | Atorvastatin Calcium Trihydrate[Text Word] | 7 |
| #9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 11 255 |
| #10 | Ezetimibe[MeSH Terms] | 2 541 |
| #11 | Ezetimibe[Text Word] | 4 352 |
| #12 | Ezetimib[Text Word] | 38 |
| #13 | Ezetrol[Text Word] | 25 |
| #14 | Zetia[Text Word] | 50 |
| #15 | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 | 4 366 |
| #16 | #9 AND #15 | 511 |
| #17 | fixed-dose combination*[Text Word] | 4 256 |
| #18 | fixed dose combination*[Text Word] | 4 256 |
| #19 | FDC[Text Word] | 2 909 |
| #20 | single pill combination*[Text Word] | 399 |
| #21 | single-pill combination*[Text Word] | 399 |
| #22 | SPC[Text Word] | 6 740 |
| #23 | #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 | 13 211 |
| #24 | #16 AND #23 | 21 |

Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 30.05.2023.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|---|-------|
| #1 | MeSH descriptor: [Atorvastatin] explode all trees | 2 099 |
| #2 | Atorvastatin | 5 969 |
| #3 | Atorvastatin Calcium | 1 159 |
| #4 | Liptonorm | 4 |
| #5 | Lipitor | 183 |
| #6 | Atorvastatin Calcium Hydrate | 2 |
| #7 | Atorvastatin Calcium Anhydrous | 0 |
| #8 | Atorvastatin Calcium Trihydrate | 6 |
| #9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 5 982 |
| #10 | MeSH descriptor: [Ezetimibe] explode all trees | 901 |
| #11 | Ezetimibe | 1 945 |
| #12 | Ezetimib | 42 |
| #13 | Ezetrol | 49 |
| #14 | Zetia | 29 |
| #15 | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 | 1 958 |
| #16 | #9 AND #15 | 470 |
| #17 | fixed-dose combination*[Text Word] | 4 715 |
| #18 | fixed dose combination*[Text Word] | 9 363 |

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|--------|
| #19 | FDC[Text Word] | 1 354 |
| #20 | single pill combination*[Text Word] | 829 |
| #21 | single-pill combination*[Text Word] | 265 |
| #22 | SPC[Text Word] | 522 |
| #23 | #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 | 10 496 |
| #24 | #16 AND #23 | 23 |

Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 30.05.2023.

| Identyfikator zapytania | 'atorvastatin plus ezetimibe'/exp OR 'atorvastatin plus ezetimibe' | Wynik |
|-------------------------|--|--------|
| #1 | 'atorvastatin plus ezetimibe'/exp OR 'atorvastatin plus ezetimibe' | 142 |
| #2 | 'atorvastatin'/exp OR 'atorvastatin' | 45 891 |
| #3 | 'ezetimibe'/exp OR 'ezetimibe' | 14 399 |
| #4 | #2 AND #3 | 5 045 |
| #5 | #1 OR #4 | 5 045 |
| #6 | 'fixed dose combination'/exp OR 'fixed dose combination' | 6 128 |
| #7 | 'single pill combination'/exp OR 'single pill combination' | 557 |
| #8 | #6 OR #7 | 6 634 |
| #9 | #5 AND #8 | 54 |

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 30. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 30.05.2023.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|--------|
| #1 | "Atorvastatin"[Mesh] | 7 388 |
| #2 | Atorvastatin[Text Word] | 11 204 |
| #3 | Atorvastatin Calcium[Text Word] | 328 |
| #4 | Liptonorm[Text Word] | 2 |
| #5 | Lipitor[Text Word] | 225 |
| #6 | Atorvastatin Calcium Hydrate[Text Word] | 1 |
| #7 | Atorvastatin Calcium Anhydrous[Text Word] | 3 |
| #8 | Atorvastatin Calcium Trihydrate[Text Word] | 7 |
| #9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 11 255 |
| #10 | Ezetimibe[MeSH Terms] | 2 541 |
| #11 | Ezetimibe[Text Word] | 4 352 |
| #12 | Ezetimib[Text Word] | 38 |

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|---------------------------------|-------|
| #13 | Ezetrol[Text Word] | 25 |
| #14 | Zetia[Text Word] | 50 |
| #15 | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 | 4 366 |
| #16 | #9 AND #15 | 511 |
| #17 | #16 Filters: Review | 66 |

Tab. 31. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 30.05.2023.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|---|-------|
| #1 | MeSH descriptor: [Atorvastatin] explode all trees | 2 099 |
| #2 | Atorvastatin | 5 969 |
| #3 | Atorvastatin Calcium | 1 159 |
| #4 | Liptonorm | 4 |
| #5 | Lipitor | 183 |
| #6 | Atorvastatin Calcium Hydrate | 2 |
| #7 | Atorvastatin Calcium Anhydrous | 0 |
| #8 | Atorvastatin Calcium Trihydrate | 6 |
| #9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 5 982 |
| #10 | MeSH descriptor: [Ezetimibe] explode all trees | 901 |
| #11 | Ezetimibe | 1 945 |
| #12 | Ezetimib | 42 |
| #13 | Ezetrol | 49 |
| #14 | Zetia | 29 |
| #15 | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 | 1 958 |
| #16 | #9 AND #15 AND Review | 16 |

Tab. 32. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 30.05.2023.

| Identyfikator zapytania | 'atorvastatin plus ezetimibe'/exp OR 'atorvastatin plus ezetimibe' | Wynik |
|-------------------------|--|--------|
| #1 | 'atorvastatin plus ezetimibe'/exp OR 'atorvastatin plus ezetimibe' | 142 |
| #2 | 'atorvastatin'/exp OR 'atorvastatin' | 45 891 |
| #3 | 'ezetimibe'/exp OR 'ezetimibe' | 14 399 |
| #4 | #2 AND #3 | 5 045 |
| #5 | #1 OR #4 | 5 045 |
| #6 | #5 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) | 270 |

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

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

Tab. 33. Spis badań włączonych do przeglądu.

| Oznaczenie | Publikacja |
|--|--|
| Badania pierwotne | |
| Bays 2015 | Bays HE, Chen E, Tomassini JE, McPeters G, Polis AB, Triscari J. Fixed-dose combination Ezetimibe+Atorvastatin lowers LDL-C equivalent to co-administered components in randomized trials: use of a dose-response model. <i>Fundam Clin Pharmacol.</i> 2015 Apr;29(2):209-18. doi: 10.1111/fcp.12096. Epub 2015 Feb 27 |
| Opracowania wtórne | |
| Brak, żadne badanie nie spełniło kryteriów włączenia do analizy. | |
| Badania efektywności praktycznej | |
| Brak, żadne badanie nie spełniło kryteriów włączenia do analizy. | |

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 34. Prace wykluczone z przeglądu – badania pierwotne.

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|--------------|--|--|
| Qian 2022 | Juying Qian, MD, PhD1; Zhanquan Li, MM2; Xuelian Zhang, MD3; Jiyan Chen, MD, PhD4; Chunhua Ding, MD, PhD5; Ping Yang, MD, PhD6; Yan Liu, MM7; Miao Shi, MD8; Xinru Ren, MSc8; and Junbo Ge, MD, PhD1, on behalf of the Phase III Study Investigators. Efficacy and Tolerability of Ezetimibe/Atorvastatin Fixed-dose Combination Versus Atorvastatin Monotherapy in Hypercholesterolemia: A Phase III, Randomized, Active-controlled Study in Chinese Patients. Volume 44, Issue 10, P1282-1296, October 2022. | Niewłaściwa populacja. Populacja azjatycka, która jest bardziej wrażliwa na działanie statyn. Ponadto ocenianą populację stanowili pacjenci stosujący przed włączeniem do badania monoterapię statyną, natomiast wnioskowana populacja dotyczy pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie ezetymib i atorwastatinę podawane w formie osobnych produktów leczniczych. |
| Tan 2021 | Huilian Tan, Ling Liu, Qinghou Zheng, Dahong Zhang, Qian Liu, Dong Cui, Lei Gao, Zhen Wang, Wen-Lei Wang, Jun Liu. Effects of Combined Lipid-Lowering Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Variability and Cardiovascular Adverse Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. Adv Ther (2021) 38:3389-3398. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatiną. |
| Chun Oh 2021 | Pyung Chun Oh, MD, PhD, Albert Youngwoo Jang, MD, Kyungeun Ha, MD, Minsu Kim, MD, Jeonggeun Moon, MD, PhD, Soon Yong Suh, MD, PhD, Kyoungsoon Lee, MD, PhD, Seung Hwan Han, MD, PhD, and Woong Chol Kang, MD, PhD. Effect of Atorvastatin (10 mg) and Ezetimibe (10 mg) Combination Compared to Atorvastatin (40 mg) Alone on Coronary Atherosclerosis. Volume 154, P22-28, September 01, 2021 | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatiną. |
| Arimura 2012 | Arimura, Miura S, Ike A, Sugihara M, Iwata A, Nishikawa H, Kawamura A, Saku, K. Comparison of the efficacy and safety of statin and statin/Ezetimibe therapy after coronary stent implantation in patients with stable angina. J Cardiol. 2012 Aug;60(2):111-8. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatiną. |
| Assmann 2008 | Assmann G, Kannenberg F, Ramey DR, Musliner TA, Gutkin SW, Veltri EP. Effects of Ezetimibe, simvastatin, Atorvastatin, and Ezetimibe-statin therapies on non-cholesterol sterols in patients with primary hypercholesterolemia. Curr Med Res Opin. 2008 Jan;24(1):249-59. | Analiza post-hoc wykluczonego badania Ballantyne 2003. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-----------------|--|--|
| Azar 2010 | Azar RR, Badaoui G, Sarkis A, Azar M, Aydanian H, Harb S, Achkouty G, Kassab R. Effect of Ezetimibe/Atorvastatin combination on oxidized low density lipoprotein cholesterol in patients with coronary artery disease or coronary artery disease equivalent. <i>Am J Cardiol.</i> 2010 Jul 15;106(2):193-7. | Dodatkowa publikacja do wykluczonego badania Azar 2010. |
| Azar 2011 | Azar M, Valentin E, Badaoui G, Kassab R, Sarkis A, Azar RR. Comparison of the effects of combination Atorvastatin (40 mg) + Ezetimibe (10 mg) versus Atorvastatin (40 mg) alone on secretory phospholipase A2 activity in patients with stable coronary artery disease or coronary artery disease equivalent. <i>Am J Cardiol.</i> 2011 Jun 1;107(11):1571-4. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną. |
| Ballantyne 2003 | Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP; Ezetimibe Study Group. Effect of Ezetimibe coadministered with Atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. <i>Circulation.</i> 2003 May 20;107(19):2409-15. Epub 2003 Apr 28. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną oraz placebo. |
| Ballantyne 2004 | Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, Strony J, Alizadeh J, Suresh R, Veltri EP. Long-term safety and tolerability profile of Ezetimibe and Atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia. <i>Int J Clin Pract.</i> 2004 Jul;58(7):653-8. | Dodatkowa publikacja do wykluczonego badania Ballantyne 2003, tj. kontynuacja. |
| Barbosa 2013 | Barbosa SP, Lins LC, Fonseca FA, Matos LN, Aguirre AC, Bianco HT, Amaral JB, França CN, Santana JM, Izar MC. Effects of Ezetimibe on markers of synthesis and absorption of cholesterol in high-risk patients with elevated C-reactive protein. <i>Life Sci.</i> 2013 May 2;92(14-16):845-51 | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną lub monoterapia ezetymibem. |
| Bays 2010a | Bays H, Conard S, Leiter LA, Bird S, Jensen E, Hanson ME, Shah A, Tereshakovec AM. Are post-treatment low-density lipoprotein subclass pattern analyses potentially misleading? <i>Lipids Health Dis.</i> 2010 Nov 30;9:136. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną. |
| Bays 2010b | Bays HE, Conard SE, Leiter LA, Bird SR, Lowe RS, Tereshakovec AM. Influence of age, gender, and race on the efficacy of adding Ezetimibe to Atorvastatin vs. Atorvastatin up-titration in patients at moderately high or high risk for coronary heart disease. <i>Int J Cardiol.</i> 2011 Dec 1;153(2):141-7. | Analiza post-hoc wykluczonych badań Conard 2008 i Leiter 2008 |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-----------------|---|---|
| Bays 2013 | Bays HE, Averna M, Majul C, Muller-Wieland D, De Pellegrin A, Giezek H, Lee R, Lowe RS, Brudi P, Triscari J, Farnier M. Efficacy and safety of Ezetimibe added to Atorvastatin versus Atorvastatin uptitration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2013 Dec 15;112(12):1885-95. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną lub monoterapia rozuwastatyną. |
| Bays 2015b | Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, Robinson J, Zhao J, Hanotin C, Donahue S. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Aug;100(8):3140-8. | Niewłaściwa interwencja. W badaniu uwzględniono następujące ramiona leczenia: alirokumab + atorwastatyna, atorwastatyna + ezetymib stosowane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną lub rozuwastatyną. |
| Bennett 2004 | Bennett S, Sager P, Lipka L, Melani L, Suresh R, Veltri E; Ezetimibe Study Group. Consistency in efficacy and safety of Ezetimibe coadministered with statins for treatment of hypercholesterolemia in women and men. J Womens Health (Larchmt). 2004 Dec;13(10):1101-7. | Zbiorcza analiza danych z 4 badań klinicznych, z czego tylko 1 dotyczyło skojarzenia ezetymibu z atorwastatyną. |
| Ben-Yehuda 2011 | Ben-Yehuda O, Wenger NK, Constance C, Zieve F, Hanson ME, Lin JX, Shah AK, Jones-Burton C, Tershakovec AM. The comparative efficacy of Ezetimibe added to Atorvastatin 10 mg versus uptitration to Atorvastatin 40 mg in subgroups of patients aged 65 to 74 years or greater than or equal to 75 years. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną. |
| Blagden 2007 | Blagden MD, Chipperfield R. Efficacy and safety of Ezetimibe co-administered with Atorvastatin in untreated patients with primary hypercholesterolaemia and coronary heart disease. Curr Med Res Opin. 2007 Apr;23(4):767-75. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną. |
| Blom 2014 | Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Engl J Med. 2014 May 8;370(19):1809-19. | Niewłaściwa interwencja, w badaniu nie uwzględniono ramienia wnioskowanej interwencji (atorwastatyna + ezetymib w jednej tabletkce). Ponadto randomizacja dotyczyła przydzielenia pacjentów do grupy ewolokumabu lub placebo. Okres kiedy pacjenci stosowali atorwastatynę + ezetymib lub samą monoterapię atorwastatyną nie podlegał randomizacji. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|---------------------|---|---|
| Bulut 2005 | Bulut D, Hanefeld C, Bulut-Streich N, Graf C, Mügge A, Spiecker M. Endothelial function in the forearm circulation of patients with the metabolic syndrome--effect of different lipid-lowering regimens. <i>Cardiology</i> . 2005;104(4):176-80. | Niewłaściwy projekt badania, tj. nierandomizowane, niekontrolowane badanie. |
| Conard 2008 | Conard SE, Bays HE, Leiter LA, Bird SR, Rubino J, Lowe RS, Tomassini JE, Tershakovec AM. Efficacy and safety of Ezetimibe added on to Atorvastatin (20 mg) versus uptitration of Atorvastatin (to 40 mg) in hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. <i>Am J Cardiol</i> . 2008 Dec 1;102(11):1489-94. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną. |
| Conard 2010 | Conard S, Bays H, Leiter LA, Bird S, Lin J, Hanson ME, Shah A, Tershakovec AM. Ezetimibe added to Atorvastatin compared with doubling the Atorvastatin dose in patients at high risk for coronary heart disease with diabetes mellitus, metabolic syndrome or neither. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2010 Mar;12(3):210-8. | Analiza post-hoc do wykluczonego badania Leiter 2008. |
| Constance 2014 | Constance C, Ben-Yehuda O, Wenger NK, Zieve F, Lin J, Hanson ME, Lowe RS, Tershakovec AM. Atorvastatin 10 mg plus Ezetimibe versus titration to Atorvastatin 40 mg: attainment of European and Canadian guideline lipid targets in high-risk subjects ≥ 65 years. <i>Lipids Health Dis</i> . 2014 Jan 13;13:13. | Analiza post-hoc wykluczonego badania Zieve 2010. |
| Cruz-Fernández 2005 | Cruz-Fernández JM, Bedarida GV, Adgey J, Allen C, Johnson-Levonas AO, Massaad R. Efficacy and safety of Ezetimibe co-administered with ongoing Atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. <i>Int J Clin Pract</i> . 2005 Jun;59(6):619-7. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną. |
| Dai 2017 | Dai YY, Zhang HS, Zhang XG, Guan QG, Gao Y, Li YZ, Zhang YL, Jia DL, Sun YX, Qi GX, Tian W. Statin-ezetimibe versus statin lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. <i>J Thorac Dis</i> . 2017 May;9(5):1345-1352. | Niewłaściwy projekt badania, tj. nierandomizowane badanie. |
| Davidson 2004 | Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, Melani L, Sager PT, Lipka L, Strony J, Suresh R, Veltri E; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. <i>Int J Clin Pract</i> . 2004 Aug;58(8):746-55. | Zbiorcza analiza danych z 4 badań klinicznych, z czego tylko 1 (wykluczone z niniejszej analizy badanie Ballantyne 2003) dotyczyło skojarzenia ezetymibu z atorwastatyną. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-----------------|--|---|
| Davies 2005 | Davies GM, Cook JR, Erbey J, Alemao E, Veltri EP. Projected coronary heart disease risk benefit with ezetimibe. <i>Atherosclerosis</i> . 2005 Apr;179(2):375-8. | Zbiorcza analiza danych z 4 badań klinicznych, z czego tylko 1 (wykluczone badanie Ballantyne 2003) dotyczyło skojarzenia ezetymibu z atorwastatyną. |
| Derdemezis 2008 | Derdemezis C, Filippatos T, Tselepis A, Mikhailidis D, Elisaf M. Effects of Ezetimibe, either alone or in combination with Atorvastatin, on serum visfatin levels: a pilot study. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2008 Aug;9(11):1829-37. | Niewłaściwy projekt badania, tj. nierandomizowane badanie. |
| Ebisawa 2015 | Ebisawa S, Izawa A, Ueki Y, Hioki H, Minamisawa M, Hashizume N, Abe N, Kashima Y, Miura T, Takeuchi T, Motoki H, Okada A, Miyashita Y, Koyama J, Ikeda U. Impact of combination therapy with statin and ezetimibe on secondary prevention for post-acute myocardial infarction patients in the statin era. <i>Int J Cardiol Heart Vasc</i> . 2015 Aug 1;8:154-160. | Niewłaściwa interwencja, brak ramienia wnioskowanej interwencji, tj. atorwastatyny + ezetymibu stosowanych w jednej tabletkie. Ponadto w badaniu wykorzystywano atorwastatynę i prawastatynę, a wyniki prezentowano łącznie dla obu statyn. |
| Ferreira 2015 | Ferreira CE, França CN, Izar MC, Camargo LM, Roman RM, Fonseca FA. High-intensity statin monotherapy versus moderate-intensity statin plus ezetimibe therapy: effects on vascular biomarkers. <i>Int J Cardiol</i> . 2015 Feb 1;180:78-9. doi | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną. |
| Fujisue 2021 | Fujisue K, Yamanaga K, Nagamatsu S, Shimomura H, Yamashita T, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakaino N, Miyazaki T, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Sakamoto K, Izumiya Y, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H, Tsujita K. Effects of Statin Plus Ezetimibe on Coronary Plaques in Acute Coronary Syndrome Patients with Diabetes Mellitus: Sub-Analysis of PRECISE-IVUS Trial. <i>J Atheroscler Thromb</i> . 2021 Feb 1;28(2):181-193. doi: 10.5551/jat.54726. | Dodatkowa publikacja do wykluczonego z niniejszej analizy badania PRECISE-IVUS Trial (Tsujita 2015b). |
| Fujisue 2018 | Fujisue K, Nagamatsu S, Shimomura H, Yamashita T, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Sakamoto K, Izumiya Y, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H, Tsujita K. Impact of statin-ezetimibe combination on coronary atheroma plaque in patients with and without chronic kidney disease - Sub-analysis of PRECISE-IVUS trial. <i>Int J Cardiol</i> . 2018 Oct 1;268:23-26. | Dodatkowa publikacja do wykluczonego z niniejszej analizy badania PRECISE-IVUS Trial (Tsujita 2015b). |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|---------------|---|---|
| Gagné 2002a | Gagné C, Bays H.E, Weiss S.R, Mata P, Quinto K, Melino M, Cho M, Musliner T.A, Gumbiner B. Efficacy and safety of Ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia American Journal of Cardiology (2002) 90:10 (1084-1091). Date of Publication: 15 Nov 2002. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną. |
| Gagné 2002b | Gagné C, Gaudet D, Bruckert E; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of Ezetimibe coadministered with Atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation. 2002 May 28;105(21):2469-75. | Niewłaściwa interwencja, brak ramienia wnioskowanej interwencji, tj. atorwastatyny + ezetymibu stosowanych w jednej tabletkie. Ponadto w badaniu wykorzystywano atorwastatynę i simwastatynę, a wyniki prezentowano łącznie dla obu statyn. |
| Geiss 2005 | Geiss HC, Otto C, Hund-Wissner E, Parhofer KG. Effects of Ezetimibe on plasma lipoproteins in severely hypercholesterolemic patients treated with regular LDL-apheresis and statins. Atherosclerosis. 2005 May;180(1):107-12. Epub 2004 Dec 29. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny lub simwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną lub simwastatyną. |
| González 2007 | González CA, Rubio-Guerra AF, Pavia A, Redding FJ, Cervantes JL, Zacarias JL, Yza R, Carranza J, Fernández P, Morales E, Robles FJ, Leyva JL, Rodríguez L. Effectiveness and safety of ezetimibe added to statin therapy in patients with primary dyslipidaemia not achieving the LDL-C treatment goal on statin monotherapy. Clin Drug Investig. 2007;27(5):333-7. | Niewłaściwy projekt badania, tj. nierandomizowane, niekontrolowane badanie. |
| Gómez 2007 | Gómez FJ, Moreira Andrés MN, Bohigas Roldán C, Herranz Puebla M. Beneficial effects of adding Ezetimibe to maximum-dose statins on serum lipid control in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrinologia y Nutricion (2007) 54:3 (139-144). Date of Publication: March 2007. | Publikacja w języku hiszpańskim. |
| Hamdan 2011 | Hamdan R, Hajj F, Kadry Z, Kassab R, Salame E, Aboujaoude S, Azar R, Badaoui G. Benefit and tolerability of the coadministration of Ezetimibe and Atorvastatin in acute coronary syndrome patients. J Med Liban. 2011 Apr-Jun;59(2):65-9. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|---------------|---|--|
| Her 2010 | Her AY, Kim JY, Kang SM, Choi D, Jang Y, Chung N, Manabe I, Lee SH. Effects of Atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg, and Atorvastatin/Ezetimibe 5 mg/5 mg on lipoproteins and glucose metabolism. <i>J Cardiovasc Pharmacol Ther.</i> 2010 Jun;15(2):167-74. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną lub rozuwastatyną. Ponadto w badaniu oceniano ezetymib w niezarejestrowanej dawce (tj. 5 mg). |
| Hiro 2014 | Hiro T, Hirayama A, Ueda Y, Komatsu S, Matsuoka H, Takayama T, Ishihara M, Hayashi T, Saito S, Kodama K; ZIPANGU investigators. Rationale and design of a randomized clinical study to investigate the effect of Ezetimibe, a cholesterol absorption inhibitor, on the regression of intracoronary plaque evaluated by non-obstructive angiography and ultrasound: The ZIPANGU study. <i>J Cardiol.</i> 2014 Dec;64(6):501-7. | Protokół do wykluczonego z niniejszej analizy badania ZIPANGU (Ueda 2017). |
| Hougaard 2016 | Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P, Antonsen L, Junker A, Veien K, Jensen LO. Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial: Intravascular ultrasound with iMap: the OCTIVUS trial. <i>Cardiovasc Revasc Med.</i> 2017 Mar;18(2):110-117. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną. |
| Hougaard 2019 | Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P, Maehara A, Antonsen L, Junker A, Mintz GS, Jensen LO. Influence of Ezetimibe on Plaque Morphology in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Assessed by Optical Coherence Tomography: An OCTIVUS Sub-Study. <i>Cardiovasc Revasc Med.</i> 2020 Nov;21(11):1417-1424. | Dodatkowa publikacja do wykluczonego z niniejszej analizy badania Hougaard 2016. |
| Inazawa 2013 | Inazawa T, Sakamoto K, Kohro T, Iijima R, Kitazawa T, Hirano T, Kawamura M, Tagami M, Tanaka A, Mori Y, Yamazaki T, Shiba T; RESEARCH Study Group. RESEARCH (Recognized effect of Statin and ezetimibe therapy for achieving LDL-C Goal), a randomized, doctor-oriented, multicenter trial to compare the effects of higher-dose statin versus ezetimibe-plus-statin on the serum LDL-C concentration of Japanese type-2 diabetes patients design and rationale. <i>Lipids Health Dis.</i> 2013 Oct 5;12:142. | Niewłaściwa interwencja, brak ramienia wnioskowanej interwencji, tj. atorwastatyny + ezetymibu stosowanych w jednej tabletkie. Ponadto wyniki prezentowane łącznie dla pitawastatyny i atorwastatyny (brak informacji jaki odsetek populacji stosował poszczególne statyny). |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|------------------|--|---|
| Jackowska 2016 | Jackowska P, Pytel E, Koter-Michalak M, Olszewska-Banaszczyk M, Legeza A, Broncel M. The Effect of Combined Ezetimibe/Atorvastatin Therapy vs. Atorvastatin Monotherapy on the Erythrocyte Membrane Structure in Patients with Coronary Artery Disease: A Pilot Study. <i>Adv Clin Exp Med</i> . 2016 May-Jun;25(3):433-9. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną. |
| Jackowska 2019 | Jackowska P, Chałubiński M, Łuczak E, Wojdan K, Gorzelak-Pabis P, Olszewska-Banaszczyk M, Broncel M. The influence of statin monotherapy and statin-ezetimibe combined therapy on FoxP3 and IL 10 mRNA expression in patients with coronary artery disease. <i>Adv Clin Exp Med</i> . 2019 Sep;28(9):1243-1248. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną lub monoterapię rozuwastatyną. |
| Japaridze 2016 | Japaridze L, Sadunishvili M, Megreladze I. COMBINATION THERAPY EFFECTIVENESS OF EZETIMIBE AND ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME. <i>Georgian Med News</i> . 2016 Mar;(252):15-22. | Brak dostępu do pełnego tekstu, z abstraktu wynika, że w badaniu oceniano ezetymib + atorwastatynę podawane w oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną. |
| Japaridze 2017 | Japaridze L, Sadunishvili M. The short-term effect of atorvastatin plus ezetimibe therapy versus atorvastatin monotherapy on clinical outcome in acute coronary syndrome patients by gender. <i>Kardiol Pol</i> . 2017;75(8):770-778. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną. |
| Kalogirou 2007 | Kalogirou M, Tsimihodimos V, Saougos V, Lagos K, Tselepis A.D, Elisaf M. Effect of Ezetimibe on lipoprotein subfraction concentrations: The role of Atorvastatin pretreatment. <i>Archives of Medical Science</i> (2007) 3:4 (344-350). Date of Publication: December 2007. | Niewłaściwy projekt badania, tj. nierandomizowane badanie. |
| Kanat 2009 | Kanat M, Serin E, Tunckale A, Yildiz O, Sahin S, Bolayirli M, Arinc H, Dirican A, Karagoz Y, Altuntas Y, Celebi H, Oguz A. A multi-center, open label, crossover designed prospective study evaluating the effects of lipid lowering treatment on steroid synthesis in patients with Type 2 diabetes (MODEST Study). <i>J Endocrinol Invest</i> . 2009 Nov;32(10):852-6. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencją stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną. |
| Koshelskaya 2017 | Koshelskaya O.A, Sushkova A.S, Zhuravleva O.A, Vinnizkaya I.V, Brazovskaya N.G, Kravchenko E.S, Suslova T.E, Karpov R.S. Prediction of basal glycaemia dynamics during treatment with 6-month lipidlowering therapy in patients at high risk of cardiovascular disease. <i>Diabetes Mellitus</i> (2017) 20:5 (374-383). Date of Publication: 2017. | Publikacja w języku rosyjskim. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|---------------|---|---|
| Kovarnik 2012 | Kovarnik T, Mintz GS, Skalicka H, Kral A, Horak J, Skulec R, Uhrova J, Martasek P, Downe RW, Wahle A, Sonka M, Mrazek V, Aschermann M, Linhart A. Virtual histology evaluation of atherosclerosis regression during Atorvastatin and Ezetimibe administration: HEAVEN study <i>Circ J.</i> 2012;76(1):176-83. Epub 2011 Nov 10. | Niewłaściwa interwencja, brak ramienia wnioskowanej interwencji, tj. atorwastatyny + ezetymibu stosowanych w jednej tabletkie. Ponadto terapia standardowa nie była ograniczona wyłącznie do atorwastatyny (uwzględniono wiele rodzajów statyn, a wyniki prezentowano łącznie). |
| Kovarnik 2016 | Kovarnik T, Chen Z, Wahle A, Zhang L, Skalicka H, Kral A, Lopez JJ, Horak J, Sonka M, Linhart A. Pathologic Intimal Thickening Plaque Phenotype: Not as Innocent as Previously Thought. A Serial 3D Intravascular Ultrasound Virtual Histology Study. <i>Rev Esp Cardiol (Engl Ed).</i> 2017 Jan;70(1):25-33. | Dodatkowa publikacja do wykluczonego z niniejszej analizy badania Kovarnik 2012. |
| Krempf 2015 | Krempf M, Simpson RJ Jr, Ramey DR, Brudi P, Giezek H, Tomassini JE, Lee R, Farnier M. Patient and physician factors influence decision-making in hypercholesterolemia: a questionnaire-based survey. <i>Lipids Health Dis.</i> 2015 May 19;14:45. | Dodatkowa publikacja do wykluczonego badania Bays 2013. |
| Lee 2011 | Lee SH, Kang SM, Park S, Jang Y, Chung N, Choi D. The effects of statin monotherapy and low-dose statin/Ezetimibe on lipoprotein-associated phospholipase A ₂ . <i>Clin Cardiol.</i> 2011 Feb;34(2):108-12. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną. Ponadto w badaniu oceniano ezetymib w niezarejestrowanej dawce (tj. 5 mg). |
| Lee 2012 | Lee SH, Park S, Kang SM, Jang Y, Chung N, Choi D. Effect of Atorvastatin monotherapy and low-dose Atorvastatin/Ezetimibe combination on fasting and postprandial triglycerides in combined hyperlipidemia. <i>J Cardiovasc Pharmacol Ther.</i> 2012 Mar;17(1):65-71. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną. Ponadto w badaniu oceniano ezetymib w niezarejestrowanej dawce (tj. 5 mg). |
| Lee 2017 | Lee CJ, Choi S, Cheon DH, Kim KY, Cheon EJ, Ann SJ, Noh HM, Park S, Kang SM, Choi D, Lee JE, Lee SH. Effect of two lipid-lowering strategies on high-density lipoprotein function and some HDL-related proteins: a randomized clinical trial. <i>Lipids Health Dis.</i> 2017 Feb 28;16(1):49. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|---|---|
| Leiter 2008 | Leiter LA, Bays H, Conard S, Bird S, Rubino J, Hanson ME, Tomassini JE, Tershakovec AM. Efficacy and safety of Ezetimibe added on to Atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of Atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. <i>Am J Cardiol.</i> 2008 Dec 1;102(11):1495-501. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną. |
| Lins 2014 | Lins LC, França CN, Fonseca FA, Barbosa SP, Matos LN, Aguirre AC, Bianco HT, do Amaral JB, Izar MC. Effects of Ezetimibe on endothelial progenitor cells and microparticles in high-risk patients. <i>Cell Biochem Biophys.</i> 2014 Sep;70(1):687-96. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną. |
| Lipka 2004 | Lipka L, Sager P, Strony J, Yang B, Suresh R, Veltri E, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of coadministration of Ezetimibe and statins in elderly patients with primary hypercholesterolaemia. <i>Drugs Aging.</i> 2004;21(15):1025-32. | Zbiorcza analiza danych z 4 badań klinicznych, z czego tylko 1 (wykluczone badanie Ballantyne 2003) dotyczyło skojarzenia ezetymibu z atorwastatyną. |
| Liu 2017 | Liu Z, Hao H, Yin C, Chu Y, Li J, Xu D. Therapeutic effects of atorvastatin and ezetimibe compared with double-dose atorvastatin in very elderly patients with acute coronary syndrome. <i>Oncotarget.</i> 2017 Jun 20;8(25):41582-41589. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną. |
| Liu 2018 | Liu C, Liu Q, Xiao X. Effectiveness and safety of combinational therapy compared with intensified statin monotherapy in patients with coronary heart disease. <i>Exp Ther Med.</i> 2018 Jun;15(6):4683-4688. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną. |
| Lou 2014 | Luo P, Wang L.X, Zhu H.H, Du S, Wu S.L, Han Y.G, Wang G.G. Effects of Atorvastatin in combination with Ezetimibe on carotid atherosclerosis in elderly patients with hypercholesterolemia <i>Genetics and Molecular Research</i> (2014) 13:2 (2377-2384). Date of Publication: 3 Apr 2014. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną. |
| Luo 2016 | Luo P, Wang L, Zhu H, Du S, Wang G, Ding S. Impact of Atorvastatin Combined with Ezetimibe for the Treatment of Carotid Atherosclerosis in Patients with Coronary Heart Disease. <i>Acta Cardiol Sin.</i> 2016 Sep;32(5):578-585. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|---------------|---|---|
| Malina 2015 | Malina DM, Fonseca FA, Barbosa SA, Kasma SH, Machado VA, França CN, Borges NC, Moreno RA, Izar MC. Additive effects of plant sterols supplementation in addition to different lipid-lowering regimens. <i>J Clin Lipidol.</i> 2015 Jul-Aug;9(4):542-52. | Niewłaściwa interwencja. W badaniu uwzględniono następujące ramiona leczenia: atorwastatyna + ezetymib stosowane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną lub ezetymibem. |
| Matsue 2013 | Matsue Y, Matsumura A, Suzuki M, Hashimoto Y, Yoshida M. Differences in action of Atorvastatin and Ezetimibe in lowering low-density lipoprotein cholesterol and effect on endothelial function: randomized controlled trial. <i>Circ J.</i> 2013;77(7):1791-8. Epub 2013 Apr 19. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną. |
| Meng 2020 | Meng PN, Yin DL, Lu WQ, Xu T, You W, Wu ZM, Wu XQ, Ye F. Intensive statin versus low-dose statin + ezetimibe treatment for fibrous cap thickness of coronary vulnerable plaques. <i>Chin Med J (Engl).</i> 2020 Oct 20;133(20):2415-2421. | Niewłaściwy projekt badania, tj. nierandomizowane badanie. |
| Moro 2007 | Moro J, Almenar L, Martínez-Dolz L, Izquierdo M, Agüero J, Sánchez-Lazaro I, Ortiz V, Salvador A. Ezetimibe in heart transplantation: initial experience. <i>Transplant Proc.</i> 2007 Sep;39(7):2389-92. | Niewłaściwy projekt badania, tj. nierandomizowane, niekontrolowane badanie. |
| Nakajima 2014 | Nakajima N, Miyauchi K, Yokoyama T, Ogita M, Miyazaki T, Tamura H, Nishino A, Yokoyama K, Okazaki S, Kurata T, Suwa S, Daida H. Effect of combination of Ezetimibe and a statin on coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome: ZEUS trial (Ezetimibe Ultrasound Study) <i>IJC Metabolic and Endocrine</i> (2014) 3 (8-13). Date of Publication: June 2014. | Niewłaściwy projekt badania, tj. nierandomizowane badanie. |
| Nakamura 2012 | Nakamura T, Hirano M, Kitta Y, Fujioka D, Saito Y, Kawabata K, Obata JE, Watanabe Y, Watanabe K, Kugiyama K. A comparison of the efficacy of combined ezetimibe and statin therapy with doubling of statin dose in patients with remnant lipoproteinemia on previous statin therapy. <i>J Cardiol.</i> 2012 Jul;60(1):12-7. | Niewłaściwa interwencja, brak ramienia wnioskowanej interwencji, tj. atorwastatyny + ezetymibu stosowanych w jednej tabletkie. Ponadto wyniki dla wszystkich statyn łącznie, brak wyodrębnionych wyników dla atorwastatyny (w skojarzeniu ATV przyjmowało ok. 7% pacjentów, a w monoterapii 20%). |
| Nicholls 2017 | Nicholls SJ, Ray KK, Ballantyne CM, Beacham LA, Miller DL, Ruotolo G, Nissen SE, Riesmeyer JS; ACCENTUATE Investigators. Comparative effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition, statin or ezetimibe on lipid factors: The ACCENTUATE trial. <i>Atherosclerosis.</i> 2017 Jun;261:12-18. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.008. | Niewłaściwa interwencja, brak ramienia wnioskowanej interwencji, tj. atorwastatyny + ezetymibu stosowanych w jednej tabletkie. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|---------------------------|---|---|
| Okada 2011 | Okada K, Kimura K, Iwahashi N, Endo T, Himeno H, Fukui K, Kobayashi S, Shimizu M, Iwasawa Y, Morita Y, Wada A, Shigemasa T, Mochida Y, Shimizu T, Sawada R, Uchino K, Umemura S. Clinical usefulness of additional treatment with Ezetimibe in patients with coronary artery disease on statin therapy. - From the viewpoint of cholesterol metabolism. - . Circ J. 2011;75(10):2496-504. Epub 2011 Aug 2. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny/rozuwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną lub rozuwastatyną. |
| Okada 2012 | Okada K, Iwahashi N, Endo T, Himeno H, Fukui K, Kobayashi S, Shimizu M, Iwasawa Y, Morita Y, Wada A, Shigemasa T, Mochida Y, Shimizu T, Sawada R, Uchino K, Umemura S, Kimura K. Long-term effects of Ezetimibe-plus-statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels as compared with double-dose statin therapy in patients with coronary artery disease. Atherosclerosis. 2012 Oct;224(2):454-6. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny/rozuwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną lub rozuwastatyną. |
| Olszewska-Banaszczyk 2017 | Olszewska-Banaszczyk M, Jackowska P, Gorzelak-Pabiś P, Pytel E, Koter-Michalak M, Broncel M. Comparison of the effects of rosuvastatin monotherapy and atorvastatin-ezetimibe combined therapy on the structure of erythrocyte membranes in patients with coronary artery disease. Pharmacol Rep. 2018 Apr;70(2):258-262. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię rozuwastatyną. |
| Ostad 2009 | Ostad MA, Eggeling S, Tschentscher P, Schwedhelm E, Böger R, Wenzel P, Meinertz T, Munzel T, Warnholtz A. Flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease is enhanced by high dose Atorvastatin compared to combined low dose Atorvastatin and Ezetimibe: results of the CEZAR study. Atherosclerosis. 2009 Jul;205(1):227-32. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|--------------|--|---|
| Padhy 2013 | Padhy BM, Yadav R, Gupta YK. Hypolipidaemic and anti-inflammatory effects of fixed dose combination of Atorvastatin plus Ezetimibe in Indian patients with dyslipidaemia. Singapore Med J. 2013 Feb;54(2):90-5. | Niewłaściwa populacja. Populacja azjatycka, która jest bardziej wrażliwa na działanie statyn. Ponadto ocenianą populację stanowili pacjenci, u których wcześniej nie stosowano leczenia statynami/ezetymibem lub pacjenci stosujący niskie dawki statyn przed włączeniem do badania, natomiast wnioskowana populacja dotyczy pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie ezetymib i atorwastatinę podawane w formie osobnych produktów leczniczych. Ponadto w badaniu Padhy 2013 wyniki uzyskane w zakresie ocenianych parametrów lipidowych (TC, LDL-C, HDL-C, VLDL-C, TG, Ox-LDL-C) raportowano jako ich względną (procentową) zmianę w odniesieniu do wartości wyjściowej bez przedstawienia parametrów zmienności (SD/SE/95% przedziału ufności), dlatego też nie można ich było wykorzystać w celu przedstawienia własnych statystyk. |
| Pandey 2011 | Shekhar Pandey A, Bissonnette S, Boukas S, Rampakakis E, Sampalis JS. Effectiveness and tolerability of ezetimibe co-administered with statins versus statin dose-doubling in high-risk patients with persistent hyperlipidemia: The EZE(STAT)2 trial. | Niewłaściwa interwencja, brak ramienia wnioskowanej interwencji, tj. atorwastatyny + ezetymibu stosowanych w jednej tabletkie. Ponadto spośród wszystkich statyn atorwastatinę w trakcie badania przyjmowało ok. 50% pacjentów, brak wyodrębnionych wyników dla tej substancji. |
| Pearson 2005 | Pearson T, Denke M, McBride P, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness of the addition of ezetimibe to ongoing statin therapy in modifying lipid profiles and attaining low-density lipoprotein cholesterol goals in older and elderly patients: subanalyses of data from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Geriatr Pharmacother. 2005 Dec;3(4):218-28. | Dodatkowa publikacja do wykluczonego z niniejszej analizy badania Pearson 2005a. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-----------------|---|---|
| Pearson 2005a | Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community-based, randomized trial of Ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the Ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2005 May;80(5):587-95. | Niewłaściwa interwencja. W badaniu uwzględniono następujące ramiona leczenia: statyna + ezetymib stosowane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię statyną. |
| Pearson 2006 | Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Gazzara RA, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness of ezetimibe added to ongoing statin therapy in modifying lipid profiles and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients of different races and ethnicities: a substudy of the Ezetimibe add-on to statin for effectiveness trial. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2006 Sep;81(9):1177-85. | Dodatkowa publikacja do wykluczonego z niniejszej analizy badania Pearson 2005a. |
| Piorkowski 2007 | Piorkowski M, Fischer S, Stellbaum C, Jaster M, Martus P, Morguet AJ, Schultheiss HP, Rauch U. Treatment with Ezetimibe plus low-dose Atorvastatin compared with higher-dose Atorvastatin alone: is sufficient cholesterol-lowering enough to inhibit platelets? <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2007 Mar 13;49(10):1035-42. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną. |
| Pisciotta 2007 | Pisciotta L, Fasano T, Bellocchio A, Bocchi L, Sallo R, Fresa R, Colangeli I, Cantafora A, Calandra S, Bertolini S. Effect of ezetimibe coadministered with statins in genotype-confirmed heterozygous FH patients. <i>Atherosclerosis.</i> 2007 Oct;194(2):e116-22. | Niewłaściwy projekt badania, tj. nierandomizowane, niekontrolowane badanie. |
| Pytel 2016 | Pytel E, Bukowska B, Koter-Michalak M, Olszewska-Banaszczyk M, Gorzelak-Pabiś P, Broncel M. Effect of intensive lipid-lowering therapies on cholinesterase activity in patients with coronary artery disease. <i>Pharmacol Rep.</i> 2017 Feb;69(1):150-155. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną lub monoterapię rozuwastatyną. |
| Pytel 2016b | Pytel E, Jackowska P, Chwatko G, Olszewska-Banaszczyk M, Koter-Michalak M, Kubalczyk P, Broncel M. Intensive statin therapy, used alone or in combination with ezetimibe, improves homocysteine level and lipid peroxidation to a similar degree in patients with coronary artery diseases. <i>Pharmacol Rep.</i> 2016 Apr;68(2):344-8. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną lub monoterapię rozuwastatyną. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|--------------------|--|--|
| Robinson 2014a | Robinson JG, Colhoun HM, Bays HE, Jones PH, Du Y, Hanotin C, Donahue S. Efficacy and safety of alirocumab as add-on therapy in high-cardiovascular-risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with Atorvastatin (20 or 40 mg) or rosuvastatin (10 or 20 mg): design and rationale of the ODYSSEY OPTIONS Studies. Clin Cardiol. 2014 Oct;37(10):597-604. | Protokół do wykluczonego z niniejszej analizy badania ODYSSEY OPTIONS (Bays 2015b). |
| Robinson 2014b | Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or Ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA. 2014 May 14;311(18):1870-82. | Niewłaściwa interwencja, brak ramienia wnioskowanej interwencji, tj. atorwastatyny + ezetymibu stosowanych w jednej tabletkie. |
| Robinson 2014c | Robinson JG, Rogers WJ, Nedergaard BS, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R. Rationale and design of LAPLACE-2: a phase 3, randomized, double-blind, placebo- and Ezetimibe-controlled trial evaluating the efficacy and safety of evolocumab in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. Clin Cardiol. 2014 Apr;37(4):195-203. | Protokół do wykluczonego z niniejszej analizy badania LAPLACE-2 (Robinson 2014b). |
| Sakamoto 2017 | Sakamoto K, Kawamura M, Watanabe T, Ashidate K, Kohro T, Tanaka A, Mori Y, Tagami M, Hirano T, Yamazaki T, Shiba T; RESEARCH Study Group. Effect of ezetimibe add-on therapy over 52 weeks extension analysis of prospective randomized trial (RESEARCH study) in type 2 diabetes subjects. Lipids Health Dis. 2017 Jun 24;16(1):122. doi: 10.1186/s12944-017-0508-4. | Dodatkowa publikacja do wykluczonego z niniejszej analizy badania Inazawa 2013. |
| Sakamoto 2015 | Sakamoto K, Kawamura M, Kohro T, Omura M, Watanabe T, Ashidate K, Horiuchi T, Hara H, Sekine N, Chin R, Tsujino M, Hiyoshi T, Tagami M, Tanaka A, Mori Y, Inazawa T, Hirano T, Yamazaki T, Shiba T; RESEARCH Study Group. Effect of Ezetimibe on LDL-C Lowering and Atherogenic Lipoprotein Profiles in Type 2 Diabetic Patients Poorly Controlled by Statins. PLoS One. 2015 Sep 23;10(9):e0138332. | Dodatkowa publikacja do wykluczonego z niniejszej analizy badania Inazawa 2013. |
| Schmidt-Lucke 2010 | Schmidt-Lucke C, Fichtlscherer S, Rössig L, Kämper U, Dimmeler S. Improvement of endothelial damage and regeneration indexes in patients with coronary artery disease after 4 weeks of statin therapy. Atherosclerosis. 2010 Jul;211(1):249-54 | Niewłaściwy projekt badania, tj. nierandomizowane badanie. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|---------------|---|--|
| Stein 2004 | Stein E, Stender S, Mata P, Sager P, Ponsonnet D, Melani L, Lipka L, Suresh R, Maccubbin D, Veltri E; Ezetimibe Study Group. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of Ezetimibe co-administered with Atorvastatin. <i>Am Heart J.</i> 2004 Sep;148(3):447-55. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną. |
| Tamalawy 2018 | El-Tamalawy MM, Ibrahim OM, Hassan TM, El-Barbari AA. Effect of Combination Therapy of Ezetimibe and Atorvastatin on Remnant Lipoprotein Versus Double Atorvastatin Dose in Egyptian Diabetic Patients. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2018 Jan;58(1):34-41. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną. |
| Teramoto 2017 | Teramoto T, Kiyosue A, Iimura T, Takita Y, Riesmeyer JS, Murakami M. Efficacy and Safety of the Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitor Evacetrapib in Combination With Atorvastatin in Japanese Patients With Primary Hypercholesterolemia. <i>Circ J.</i> 2017 Dec 25;82(1):183-191. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano, ewacetrapib + atorwastatynę oraz atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach jak również monoterapię atorwastatyną. |
| Teramoto 2012 | Teramoto T, Sawada T, Iwamoto K, Daida H. Clinical Efficacy and Tolerability of Ezetimibe in Combination With Atorvastatin in Japanese Patients With Hypercholesterolemia-Ezetimibe Phase IV Randomized Controlled Trial in Patients With Hypercholesterolemia. <i>Curr Ther Res Clin Exp.</i> 2012 Feb;73(1-2):16-40. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną lub monoterapię rozuwastatyną. |
| Tsujita 2015a | Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Ono T, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakaino N, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H; PRECISE-IVUS study investigators. Plaque REgression with Cholesterol absorption Inhibitor or Synthesis inhibitor Evaluated by IntraVascular UltraSound (PRECISE-IVUS Trial): Study protocol for a randomized controlled trial. <i>J Cardiol.</i> 2015 Oct;66(4):353-8. | Protokół do wykluczonego z niniejszej analizy badania PRECISE-IVUS Trial (Tsujita 2015b). |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|----------------|--|---|
| Tsujiata 2015b | Tsujiata K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakaino N, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H; PRECISE-IVUS Investigators. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2015 Aug 4;66(5):495-507. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną. |
| Tsujiata 2016 | Tsujiata K, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakaino N, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H; PRECISE-IVUS Investigators. Lipid profile associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome: Subanalysis of PRECISE-IVUS trial. <i>Atherosclerosis.</i> 2016 Aug;251:367-372. | Dodatkowa publikacja do wykluczonego z niniejszej analizy badania PRECISE-IVUS Trial (Tsujiata 2015b). |
| Tsujiata 2016a | Tsujiata K, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakaino N, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H; PRECISE-IVUS Investigators. Synergistic effect of ezetimibe addition on coronary atheroma regression in patients with prior statin therapy: Subanalysis of PRECISE-IVUS trial. <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2016 Sep;23(14):1524-8. | Dodatkowa publikacja do wykluczonego z niniejszej analizy badania PRECISE-IVUS Trial (Tsujiata 2015b). |
| Ueda 2017 | Ueda Y, Hiro T, Hirayama A, Komatsu S, Matsuoka H, Takayama T, Ishihara M, Hayashi T, Saito S, Kodama K; ZIPANGU Investigators. Effect of Ezetimibe on Stabilization and Regression of Intracoronary Plaque - The ZIPANGU Study. <i>Circ J.</i> 2017 Oct 25;81(11):1611-1619. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną. |
| Uemura 2012 | Uemura Y, Watarai M, Ishii H, Koyasu M, Takemoto K, Yoshikawa D, Shibata R, Matsubara T, Murohara T. Atorvastatin 10 mg plus Ezetimibe 10mg compared with Atorvastatin 20 mg: impact on the lipid profile in Japanese patients with abnormal glucose tolerance and coronary artery disease. <i>J Cardiol.</i> 2012 Jan;59(1):50-6. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|--|---|
| Wang 2017 | Wang J, Ai XB, Wang F, Zou YW, Li L, Yi XL. Efficacy of ezetimibe combined with atorvastatin in the treatment of carotid artery plaque in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease. <i>Int Angiol.</i> 2017 Oct;36(5):467-473. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną. |
| Wu 2018 | Wu NQ, Guo YL, Zhu CG, Gao Y, Zhao X, Sun D, Sun J, Xu RX, Liu G, Dong Q, Li JJ. Comparison of statin plus ezetimibe with double-dose statin on lipid profiles and inflammation markers. <i>Lipids Health Dis.</i> 2018 Nov 23;17(1):265. | Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną. |
| Yang 2009 | Yang H, Liang W, Hu W, Gu J, Zhang D.D, Lu G.P. Effects of Atorvastatin on levels of serum lipid and metalloproteinases. <i>Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)</i> (2009) 29:10 (1233-1236). Date of Publication: 25 Oct 2009. | Brak dostępu do pełnego tekstu. |
| Yokote 2017 | Yokote K, Kanada S, Matsuoka O, Sekino H, Imai K, Tabira J, Matsuoka N, Chaudhuri S, Teramoto T. Efficacy and Safety of Bococizumab (RN316/PF-04950615), a Monoclonal Antibody Against Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, in Hypercholesterolemic Japanese Subjects Receiving a Stable Dose of Atorvastatin or Treatment-Naive - Results From a Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study. <i>Circ J.</i> 2017 Sep 25;81(10):1496-1505. | Niewłaściwa interwencja, brak ramienia wnioskowanej interwencji, tj. atorwastatyny + ezetymibu stosowanych w jednej tabletkce. |
| Yokote 2019 | Yokote K, Suzuki A, Li Y, Matsuoka N, Teramoto T. Pharmacokinetics and exploratory efficacy biomarkers of bococizumab, an anti-PCSK9 monoclonal antibody, in hypercholesterolemic Japanese subjects ^{SEP} . <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> 2019 Dec;57(12):575-589. | Dodatkowa publikacja do wykluczonego z niniejszej analizy badania Yokote 2017. |
| Yu 2012 | Yu CC, Lai WT, Shih KC, Lin TH, Lu CH, Lai HJ, Hanson ME, Hwang JJ. Efficacy, safety and tolerability of ongoing statin plus Ezetimibe versus doubling the ongoing statin dose in hypercholesterolemic Taiwanese patients: an open-label, randomized clinical trial. <i>BMC Res Notes.</i> 2012 May 23;5:251. | Niewłaściwa interwencja, brak ramienia wnioskowanej interwencji, tj. atorwastatyny + ezetymibu stosowanych w jednej tabletkce. Ponadto wyniki dla wszystkich statyn łącznie, brak wyodrębnionych wyników dla atorwastatyny. |
| Zieve 2010 | Zieve F, Wenger NK, Ben-Yehuda O, Constance C, Bird S, Lee R, Hanson ME, Jones-Burton C, Tershakovec AM. Safety and efficacy of Ezetimibe added to Atorvastatin versus up titration of Atorvastatin to 40 mg in Patients > or = 65 years of age (from the ZETia in the ELDerly [ZETELD] study). <i>Am J Cardiol.</i> 2010 Mar 1;105(5):656-63. | Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną. |

Badania efektywności praktycznej

Tab. 35. Prace wykluczone z przeglądu – badania efektywności praktycznej.

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|---------------|---|--|
| Rea 2021 | Federico Rea, Laura Savare, Giovanni Corrao, Giuseppe Mancia. Adherence to Lipid-Lowering Treatment by Single-Pill Combination of Statin and Ezetimibe. <i>Adv Ther</i> (2021) 38:5270-5285 | W grupie pacjentów przyjmującej preparat złożony stosowana była kombinacja simwastatyny/rozuwastatyny i ezetymibu. Brak kombinacji atorwastatyna/ezetymib. |
| Katzmann 2020 | Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, Fraas U, Smieszek T, Zappacosta S, Laufs U. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. <i>Clin Res Cardiol</i> . 2020 Sep 19. | Brak wyodrębnionych wyników dla pacjentów stosujących preparat złożony atorwastatyna/ezetymib. W badaniu analizowano dane łącznie dla wszystkich statyn, tj. dane dla preparatów złożonych statyna/ezetymib. Nie podano jaki odsetek pacjentów otrzymywał preparat złożony atorwastatyna/ezetymib. |
| Ma 2019 | Ma YB, Chan P, Zhang Y, Tomlinson B, Liu Z. Evaluating the efficacy and safety of atorvastatin + ezetimibe in a fixed-dose combination for the treatment of hypercholesterolemia. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2019 Jun;20(8):917-928. | Brak cech badania efektywności praktycznej. Publikacja Ma 2019 ma charakter przeglądu, w ramach którego omówiono farmakokinetykę, farmakodynamikę, skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo monoterapii atorwastatyną, monoterapii ezetymibem oraz terapii złożonej ezetymib/atorwastatyna. W Ma 2019 nie powołano się na żadne badania dotyczące efektywności praktycznej. |
| Tunceli 2010 | Tunceli K, Sajjan SG, Ramey DR, Neff DR, Tershakovec AM, Hu XH, Tomassini JE, Foody JM. Switching from high-efficacy lipid-lowering therapies to simvastatin and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in coronary heart disease/coronary heart disease-equivalent patients. <i>J Clin Lipidol</i> . 2010 Nov-Dec;4(6):491-500. | Brak wyników dla pacjentów stosujących preparat złożony atorwastatyna/ezetymib. W badaniu uwzględniono pacjentów stosujących preparat złożony simwastatyna/ezetymib. W przypadku atorwastatyny uwzględniono jedynie pacjentów stosujących monoterapię atorwastatyną. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|--------------|---|--|
| Lynch 2010 | Lynch JT, Cooke CE, Rosen J, Gandhi S, Bullano MF. Managing dyslipidemia in primary care with restricted access to lipid-modifying therapy. <i>Am Health Drug Benefits</i> . 2010 Sep;3(5):340-9. | Brak wyników dla pacjentów stosujących preparat złożony atorwastatyna/ezetymib. W badaniu uwzględniono pacjentów stosujących preparat złożony simwastatyna/ezetymib. W przypadku atorwastatyny uwzględniono jedynie pacjentów stosujących monoterapię atorwastatyną. |
| Ha 2019 | Ha D, Lee YJ, Chun Y, Shin JY. Comparison of signal detection between statin and statin/ezetimibe fixed-dose combination using the Korea Adverse Events Reporting System Database, 2005 - 2016. <i>Int J Clin Pharmacol Ther</i> . 2019 Oct;57(10):489-499. | Brak wyodrębnionych wyników dla pacjentów stosujących preparat złożony atorwastatyna/ezetymib. W badaniu analizowano dane łącznie dla wszystkich statyn, tj. dane dla preparatów złożonych statyna/ezetymib. Jedynie 9% pacjentów stosowało atorwastatynę/ezetymib w jednej tabletkie. |
| Barlett 2017 | Bartlett LE, Pratt N, Roughead EE. Does tablet formulation alone improve adherence and persistence: a comparison of ezetimibe fixed dose combination versus ezetimibe separate pill combination? <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 2017 Jan;83(1):202-210. | Brak wyników dla pacjentów stosujących preparat złożony atorwastatyna/ezetymib. W badaniu uwzględniono pacjentów stosujących preparat złożony simwastatyna/ezetymib. |

Opracowania wtórne

Tab. 36. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania wtórne.

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|---------------|---|--|
| Abramson 2011 | Abramson BL, Benlian P, Hanson ME, Lin J, Shah A, Tershakovec AM. Response by sex to statin plus ezetimibe or statin monotherapy: a pooled analysis of 22,231 hyperlipidemic patients. <i>Lipids Health Dis</i> . 2011 Aug 22;10:146. | Brak cech przeglądu systematycznego, tj. brak informacji na temat przeszukanych baz danych. Ponadto w przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania, w którym oceniano preparat złożony ezetimib/atorwastatyna. |
| Adams 2015 | Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid lowering efficacy of atorvastatin. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2012 Dec 12;12. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetimib/atorwastatyna. Przegląd dotyczył wyłącznie samej atorwastatyny. |
| Ai 2018 | Ai C, Zhang S, He Q, Shi J. Comparing the combination therapy of ezetimibe and atorvastatin with atorvastatin monotherapy | W przeglądzie uwzględniono tylko jedno badania w którym oceniano preparat złożony |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------------|---|--|
| | for regulating blood lipids: a systematic review and meta-analyse. Lipids Health Dis. 2018 Oct 17;17(1):239. | ezetymib/atorwastatyna, tj. badanie Padhy 2013 (wykluczone z niniejszej analizy ze względu na niewłaściwy komparator, tj. monoterapię atorwastatyną). Brak jakichkolwiek wniosków dotyczących porównania preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna względem terapii skojarzonej za pomocą poszczególnych składowych preparatu złożonego. Celem przeglądu Ai 2018 było porównanie terapii skojarzonej z monoterapią statyną. |
| Ambegaonkar 2014 | Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB, Tomassini JE, Tershakovec AM. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. Atherosclerosis. 2014 Dec;237(2):829-37. | Brak cech przeglądu systematycznego, tj. brak informacji na temat przeszukanych baz danych. Ponadto w przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania, w którym oceniano preparat złożony ezetymib/atorwastatyna. |
| Angelopoulos 2009 | Angelopoulos J, Krassakopoulos N, Nathanson R, Boukas S, Sampalis J.S. Co-administration of Ezetimibe and a statin in management of dyslipidemias: A meta-analysis of clinical trials. Archives of Medical Science (2009) 5:3 (347-363). Date of Publication: 2009. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| Ara 2008 | Ara R, Tumor I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, Paisley S, Chilcott J. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2008 May;12(21):iii, xi-xiii, 1-212. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-----------------|--|---|
| Ballantyne 2002 | Ballantyne CM. Ezetimibe: Efficacy and safety in clinical trials European Heart Journal, Supplement (2002) 4:J (J9-J18). Date of Publication: Dec 2002. | Brak cech przeglądu systematycznego, tj. brak informacji na temat przeszukanych baz danych. Ponadto w przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania, w którym oceniano preparat złożony ezetymib/atorwastatyna. |
| Chen 2012 | Chen MH, Ibrahim JG, Shah AK, Lin J, Yao H. Meta-analysis methods and models with applications in evaluation of cholesterol-lowering drugs. Stat Med. 2012 Dec 10;31(28):3597-616. | Brak cech przeglądu systematycznego, tj. brak informacji na temat przeszukanych baz danych. Ponadto w przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania, w którym oceniano preparat złożony ezetymib/atorwastatyna. |
| Davidson 2004 | Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, Melani L, Sager PT, Lipka L, Strony J, Suresh R, Veltri E; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. Int J Clin Pract. 2004 Aug;58(8):746-55. | Brak cech przeglądu systematycznego, tj. brak informacji na temat przeszukanych baz danych. Ponadto w przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania, w którym oceniano preparat złożony ezetymib/atorwastatyna. |
| Ferreira 2016 | Ferreira AM, Marques da Silva P. Defining the Place of Ezetimibe/Atorvastatin in the Management of Hyperlipidemia. Am J Cardiovasc Drugs. 2017 Jun;17(3):169-181. | Brak cech przeglądu systematycznego, tj. brak informacji na temat przeszukanych baz danych. Ponadto w przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania, w którym oceniano preparat złożony ezetymib/atorwastatyna. |
| Gotto 2006 | Gotto AM Jr, Farmer JA. Drug insight: the role of statins in combination with ezetimibe to lower LDL cholesterol. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2006 Dec;3(12):664-72. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| Gupta 2010 | Gupta A, Guyomard V, Zaman MJ, Rehman HU, Myint PK. Systematic review on evidence of the effectiveness of cholesterol- | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|--|---|
| | lowering drugs. Adv Ther. 2010 Jun;27(6):348-64. doi: 10.1007/s12325-010-0033-6. | W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| Guyton 2011 | Guyton JR, Betteridge DJ, Farnier M, Leiter LA, Lin J, Shah A, Johnson-Levonas AO, Brudi P. Achievement of recommended lipid and lipoprotein levels with combined ezetimibe/statin therapy versus statin alone in patients with and without diabetes. Diab Vasc Dis Res. 2011 Apr;8(2):160-72. | Brak cech przeglądu systematycznego, tj. brak informacji na temat przeszukanych baz danych. Ponadto w przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania, w którym oceniano preparat złożony ezetymib/atorwastatyna. |
| Hsu 2020 | Hsu HY, Lin CJ, Lee YS, Wu TH, Chien KL. Efficacy of more intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2020 Jul 13;20(1):334. doi: 10.1186/s12872-020-01567-1. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w których oceniano monoterapię atorwastatyną. |
| Husain 2015 | Husain NE, Hassan AT, Elmadhoun WM, Ahmed MH. Evaluating the safety of Liptruzet (ezetimibe and atorvastatin): what are the potential benefits beyond low-density lipoprotein cholesterol-lowering effect? Expert Opin Drug Saf. 2015;14(9):1445-55. | Brak cech przeglądu systematycznego, tj. przegląd wykonano tylko w jednej bazie danych (MEDLINE), brak sprecyzowanych danych odnośnie do metodyki przeglądu (tj. rodzaju poszukiwanych badań, uwzględnionej populacji). W przypadku preparatu złożonego w opracowaniu Ma 2019 uwzględniono badanie Bays 2015, przy czym wyniki z tego badania przedstawiono jedynie w formie opisu (jedno zdanie), bez podania jakichkolwiek danych ilościowych (omówienie skuteczności preparatu złożonego w porównaniu do terapii skojarzonej poszczególnymi składnikami preparatu złożonego nie stanowiło celu przeglądu). |
| Hwang 2020 | Hwang SD, Kim K, Kim YJ, Lee SW, Lee JH, Song JH. Effect of statins on cardiovascular complications in chronic kidney disease | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|------------------|---|---|
| | patients: A network meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2020 May 29;99(22):e20061. | W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w których oceniano monoterapię atorwastatyną. |
| Kashani 2008 (2) | Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, Mann DL, Wang Y, Foody JM. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. <i>Am J Cardiol</i> . 2008 Jun 1;101(11):1606-13. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| Kinlay 2007 | Kinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2007 May 22;49(20):2003-9. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| Leiter 2011 | Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, Guyton JR, Lin J, Shah A, Johnson-Levonas AO, Brudi P. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2011 Jul;13(7):615-28. | Brak cech przeglądu systematycznego, tj. brak informacji na temat przeszukanych baz danych. Ponadto w przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania, w którym oceniano preparat złożony ezetymib/atorwastatyna. |
| Lorenzi 2018 | Lorenzi M, Ambegaonkar B, Baxter CA, Jansen J, Zoratti MJ, Davies G. Ezetimibe in high-risk, previously treated statin patients: a systematic review and network meta-analysis of lipid efficacy. <i>Clin Res Cardiol</i> . 2019 May;108(5):487-509. | W przeglądzie uwzględniono tylko jedno badania w którym oceniano preparat złożony ezetymib/atorwastatyna, tj. badanie Padhy 2013 (wykluczone z niniejszej analizy ze względu na niewłaściwy komparator, tj. monoterapię atorwastatyną). Brak jakichkolwiek wniosków dotyczących porównania preparatu złożonego |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|---|--|
| | | ezetymib/atorwastatyna względem terapii skojarzonej za pomocą poszczególnych składowych preparatu złożonego. Celem przeglądu Lorenzi 2018 było porównanie terapii skojarzonej z monoterapią statyną. |
| Luo 2015 | Luo L, Yuan X, Huang W, Ren F, Zhu H, Zheng Y, Tang L. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: a meta-analysis. Intern Med J. 2015 May;45(5):546-57. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| Ma 2019 | Ma YB, Chan P, Zhang Y, Tomlinson B, Liu Z. Evaluating the efficacy and safety of atorvastatin + ezetimibe in a fixed-dose combination for the treatment of hypercholesterolemia. Expert Opin Pharmacother. 2019 Jun;20(8):917-928. | Brak cech przeglądu systematycznego, tj. przegląd wykonano tylko w jednej bazie danych (PubMed), brak sprecyzowanych danych odnośnie do metodyki przeglądu (tj. rodzaju poszukiwanych badań, uwzględnionej populacji). Celem opracowania Ma 2019 był opis farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz skuteczności klinicznej preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna jak i poszczególnych komponentów preparatu złożonego. W przypadku preparatu złożonego w opracowaniu Ma 2019 uwzględniono badanie Bays 2015, przy czym wyniki z tego badania przedstawiono jedynie w formie opisu (jedno zdanie), bez podania jakichkolwiek danych ilościowych (omówienie skuteczności preparatu złożonego w porównaniu do terapii skojarzonej poszczególnymi składnikami preparatu złożonego nie stanowiło celu przeglądu). |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|------------------|--|---|
| Mauro 2003 | Mauro VF, Tuckerman CE. Ezetimibe for management of hypercholesterolemia. <i>Ann Pharmacother.</i> 2003 Jun;37(6):839-48. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetimib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapię skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetimibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| Miao 2019 | Miao XY, Liu HZ, Jin MM, Sun BR, Tian H, Li J, Li N, Yan ST. A comparative meta-analysis of the efficacy of statin-ezetimibe co-therapy versus statin monotherapy in reducing cardiovascular and cerebrovascular adverse events in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci.</i> 2019 Mar;23(5):2302-2310. d | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetimib/atorwastatyna. |
| Mikhailidis 2007 | Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, Davies GM, Catapano AL. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2007 Aug;23(8):2009-26. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetimib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapię skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetimibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| Mikhailidis 2011 | Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, Sibbring GC, Tershakovec AM, Davies GM, Tunceli K. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2011 Jun;27(6):1191-210. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetimib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapię skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetimibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|---------------|---|---|
| Navarese 2018 | Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, Tantry U, Kubica J, Raggi P, Gurbel PA. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018 Apr 17;319(15):1566-1579. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. |
| Reiner 2010 | Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. Fundamental and Clinical Pharmacology (2010) 24:1 (19-28). | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| Rosenson 2013 | Rosenson RS, Underberg JA. Systematic review: Evaluating the effect of lipid-lowering therapy on lipoprotein and lipid values. Cardiovasc Drugs Ther. 2013 Oct;27(5):465-79. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. |
| Sahebkar 2015 | Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Guerrero-Romero F3, Golledge J, Watts GF. Effect of statin therapy on plasma proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) concentrations: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2015 Nov;17(11):1042-55. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. |
| Santee 2012 | Santee J, Lindsey C, Pace H. Relative efficacy of antilipemic agents in non-high-density lipoprotein cholesterol reduction. J Pharm Pract. 2012 Aug;25(4):447-56. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| Sharma 2009 | Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M, Yazdi F, Tsertsvadze A, Moher D. Systematic review: comparative effectiveness and harms of | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-----------------|---|---|
| | combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. <i>Ann Intern Med.</i> 2009 Nov 3;151(9):622-30. | m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| Slim 2008 | Slim H, Thompson PD. Ezetimibe-related myopathy: A systematic review. <i>J Clin Lipidol.</i> 2008 Oct;2(5):328-34. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| Strandberg 2014 | Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. <i>JAMA.</i> 2014 Sep 17;312(11):1136-44. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. |
| Toth 2017 | Toth PP, Worthy G, Gandra SR, Sattar N, Bray S, Cheng LI, Bridges I, Worth GM, Dent R, Forbes CA, Deshpande S, Ross J, Kleijnen J, Stroes ESG. Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2017 Oct 2;6(10):e005367. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. |
| Vargo 2014 | Vargo R, Adewale A, Behm MO, Mandema J, Kerbusch T. Prediction of clinical irrelevance of PK differences in atorvastatin using PK/PD models derived from literature-based meta-analyses. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2014 Jul;96(1):101-9. | Brak cech przeglądu systematycznego, tj. brak informacji na temat przeszukanych baz danych. Ponadto w przeglądzie omówiono badania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach. |
| Vavlukis 2018 | Vavlukis M, Vavlukis A. Adding ezetimibe to statin therapy: latest evidence and clinical implications. <i>Drugs Context.</i> 2018 Jul 9;7:212534. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. |
| Wang 2018 | Wang S, Xiu J, Liao W, Liao Y, Bin J. Relative Effect of Current Intensive Lipid-Lowering Drugs on Cardiovascular Outcomes | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|---|---|
| | in Secondary Prevention - A Meta-Analysis of 12 Randomized Trials. <i>Circ J.</i> 2019 May 24;83(6):1356-1367. | |
| Wilson 2018 | Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT. Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2019 Jun 25;73(24):3210-3227. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. |
| Yu 2020 | Yu M, Liang C, Kong Q, Wang Y, Li M. Efficacy of combination therapy with ezetimibe and statins versus a double dose of statin monotherapy in participants with hypercholesterolemia: a meta-analysis of literature. <i>Lipids Health Dis.</i> 2020;19(1):1. Published 2020 Jan 4. doi:10.1186/s12944-019-1182-5 | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. |
| Zhu 2020 | Zhu Y, Hu H, Yang J, Yao Q, Xu H, Yu Y, Liu T, Lin S. The efficacy and safety of statin in combination with ezetimibe compared with double-dose statin in patients with high cardiovascular risk: A meta-analysis. <i>Bosn J Basic Med Sci.</i> 2020 May 1;20(2):169-182. | Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. |

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. Poszukiwano badań RCT, zawierających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna, które spełniałyby kryteria włączenia opisane w rozdziale 2.2, tj. poszukiwano badań, w których preparat złożony porównano z terapią skojarzoną za pomocą ezetymibu i atorwastatyny podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach. Podczas przeszukiwania posłużono się następującymi słowami kluczowymi: *ezetimibe/atorvastatin*, *ezetimibe + atorvastatin*, *atorvastatin/ezetimibe*, *atorvastatin + ezetimibe*. Pod uwagę wzięto jedynie badania zakończone z opublikowanymi wynikami. W przypadku rejestru clinicaltrialsregister.eu, nie zidentyfikowano żadnego badania spełniającego założone kryteria włączenia. W trakcie przeszukiwania rejestru clinicaltrials.gov, zidentyfikowano wszystkie badania uwzględnione w ramach niniejszej analizy. Nie zidentyfikowano żadnego nowego badania, które spełniłoby kryteria włączenia do analizy.

clinicaltrials.gov

Tab. 37. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

| NCT | Nazwa badania | Interwencja | Komparator | Wyniki na stronie rejestru | Zidentyfikowane publikacje |
|-------------|---|------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|---|
| NCT01370603 | A Study to Evaluate the Effectiveness of Ezetimibe/Atorvastatin 10 mg/40 mg Combination Tablet Compared to Marketed Ezetimibe 10 mg and Atorvastatin 40 mg Tablets in Participants With High Cholesterol (MK-0653C-190 AM1) | Ezetymib 10 mg/Atorwastatyna 40 mg | Ezetymib 10 mg + Atorwastatyna 40 mg | Tak | Bays HE, Chen E, Tomassini JE, McPeters G, Polis AB, Triscari J. Fixed-dose combination ezetimibe+atorvastatin lowers LDL-C equivalent to co-administered components in randomized trials: use of a dose-response model. <i>Fundam Clin Pharmacol.</i> 2015 Apr;29(2):209-18. doi: 10.1111/fcp.12096. Epub 2015 Feb 27. |
| NCT01370590 | A Study to Evaluate the Effectiveness of Ezetimibe/Atorvastatin 10 mg/20 mg Combination Tablet Compared to Marketed Ezetimibe 10 mg and Atorvastatin 20 mg Tablets in Participants With High Cholesterol (MK-0653C-185 AM1) | Ezetymib 10 mg/Atorwastatyna 20 mg | Ezetymib 10 mg + Atorwastatyna 20 mg | Tak | |

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

Tab. 38. Kryteria włączenia i wykluczenia.

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------|---|--|
| Bays 2015 | <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni wieku od 18 do 80 lat; • Hipercholesterolemia; • Pacjenci z niskim, umiarkowanym i umiarkowanym do wysokiego ryzykiem (ryzyko oceniane zgodnie z wytycznymi NCEP ATP III) nieleczeni statynami z LDL-C w zakresie od 130 do 300 mg/dL (pacjenci z niskim ryzykiem), od 100 do 300 mg/dL (pacjenci z umiarkowanym ryzykiem) oraz od 100 do 275 mg/dL (pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego ryzykiem) lub pacjenci przyjmujący obecnie statyny lub ezetymib w skojarzeniu ze statynami z LDL-C w przedziale zdefiniowanym dla pacjentów naiwnych, mogący przerwać dotychczasowe leczenie. | <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci wysokiego ryzyka (CHD lub ekwiwalent ryzyka CHD); • Co najmniej 2-krotne przekroczenie prawidłowego poziomu aminotransferaz wątrobowych (ALT, AST); • Kinaza kreatyninowa (CK) \geq 3 razy powyżej poziomu prawidłowego; • TG >400 mg/dL; • Miopatia lub rabdomioliza w wyniku leczenia statynami lub ezetymibem; • Nadwrażliwość lub nietolerancja atorwastatyny lub ezetymibu; • Zastoinowa niewydolność serca (klasa III NYHA), niekontrolowane zaburzenia rytmu serca, homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna lub afereza LDL; • Częściowe obejście jelita krętego, bypass żołądka, lub inne istotne zaburzenia wchłaniania jelitowego; • Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; • Istotna klinicznie choroba nerek. |

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; LDL-C – lipoproteiny niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); NCEP ATP III – *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*; NYHA – *New York Heart Association*; TG – trójglicerydy (ang. *triglycerides*).

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 39. Wyjściowe dane demograficzne.

| Parametr | | Bays 2015 | | | |
|--|--------------------------|--|---|---|---|
| | | Badanie I | | Badanie II | |
| | | terapia skojarzona Ezetymib 10 mg/d +Atorwastatyna 20 mg/d N=203* | preparat złożony Ezetymib 10 mg/d /Atorwastatyna 20 mg/d N=203** | terapia skojarzona Ezetymib 10 mg/d + Atorwastatyna 40 mg/d N=164* | preparat złożony Ezetymib 10 mg/d /Atorwastatyna 40 mg/d N=164** |
| Płeć , mężczyźni [n (%)] | | 77 (37,9) | 81 (39,9) | 70 (42,7) | 72 (43,9) |
| Rasa [n (%)] | Biała | 167 (82,3) | 174 (85,7) | 138 (84,1) | 130 (79,3) |
| | Czarna | 28 (13,8) | 26 (12,8) | 25 (15,2) | 28 (17,1) |
| | Inna | 8 (3,9) | 3 (1,5) | 1 (0,6) | 6 (3,7) |
| | Hiszpańska lub Latynoska | 32 (15,8) | 27 (13,3) | 15 (9,1) | 15 (9,1) |
| Czas trwania hipercholesterolemii [lata, średnia (± SD)] | | 7,7 (±6,9) | 7,4 (±6,8) | 8,4 (± 7,4) | 8,6 (± 8,0) |
| Wiek [lata, średnia (± SD)] | | 55,5 (±9,9) | 56,6 (±8,9) | 54,7 (±9,1) | 56,1 (±9,6) |
| BMI kg/m ² [średnia (± SD)] | | 30,4 (±6,0) | 29,8 (±5,5) | 30,2 (±4,8) | 29,7 (±5,6) |
| Parametry profilu lipidowego mg/dl [średnia (± SD)] | LDL-C | 161,1 (±29,3) | 163,0 (±34,2) | 163,8 (±32,0) | 160,4 (±28,7) |
| | TC | 244,9 (± 34,3) | 248,0 (±38,3) | 251,4 (± 38,6) | 245,2 (±32,8) |
| | TG | 139,0 (±96,7)*** | 138,5 (±99,5)*** | 145,0 (±90,2)*** | 135,0 (±84,7)*** |
| | HDL-C | 53,0 (±14,2) | 53,7 (±14,3) | 53,9 (±13,5) | 54,5 (±14,0) |
| | Non-HDL-C | 191,9 (±33,5) | 194,4 (±36,5) | 197,6 (±37,2) | 190,6 (±31,4) |
| | Apo-B | 126,7 (±20,1) | 128,7 (±21,7) | 129,9 (±23,2) | 126,1 (±19,4) |

LDL-C – lipoproteiny niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG – trójglicerydy (ang. *triglycerides*); HDL-C – lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); Apo-B – Apolipoproteina B (ang. *Apolipoprotein B*);

* Pacjenci z tego ramienia w okresie II przyjmowali Ezetymib/Atorwastatyna FDC (*fixed doses combination*); ** Pacjenci z tego ramienia w II okresie przyjmowali terapię skojarzoną Ezetymib + Atorwastatyna; *** Mediana ±SD.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 40. Przyczyny nieukończenia badania.

| Parametr | Bays 2015 | | | | | | | |
|--|--------------------|-----------|---------------------|---------|---------------------|-----------|----------------------|---------|
| | Badanie I, okres I | | Badanie I, okres II | | Badanie II, okres I | | Badanie II, okres II | |
| | E10/A20 | E10 + A20 | E10 + A20 | E10/A20 | E10/A40 | E10 + A40 | E10 + A40 | E10/A40 |
| Liczba randomizowanych pacjentów [n] | 203 | 203 | 186 | 181 | 164 | 164 | 150 | 141 |
| Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n] | 353* | 346* | 353* | 346* | 280* | 280* | 280* | 280* |
| Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n] | 383* | 388* | 383* | 388* | 303* | 313* | 303* | 313* |
| Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie | 11 (5,4) | 16 (7,9) | 2 (1,1) | 1 (0,6) | 10 (6,1) | 14 (8,5) | 4 (2,7) | 3 (2,1) |
| Przyczyny przerwania leczenia [n (%)], wartości procentowe podano w stosunku do liczby randomizowanych pacjentów | | | | | | | | |
| Pacjenci straceni z obserwacji | 2 (0,9) | 2 (0,9) | * | - | - | 2 (1,2) | - | 2 (1,4) |
| Działania niepożądane | 4 (2,0) | 8 (3,9) | 1 (0,5) | 1(0,6) | 3 (1,8) | 5 (3,0) | 4 (2,7) | 1 (0,7) |
| Wycofanie z badania na żądanie pacjenta | 2 (0,9) | 4 (2,0) | 1 (0,5) | - | 5 (3,0) | 5 (3,0) | - | 1 (0,7) |
| Niezgodność/ odstępstwa od protokołu | 2 (0,9) | 2 (0,9) | - | - | 2 (1,2) | 2 (1,2) | - | - |
| Inne | 1 (0,5) | - | - | - | - | - | - | - |

A – atorwastatyna; E – ezetylib.

* Populacja przedstawiona łącznie dla okresu I i II. W przypadku analizy skuteczności wyniki przedstawiono w populacji *per protocol*, tj. analiza zgodna z protokołem, z której wykluczono pacjentów z określonymi odchyleniami od protokołu.

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 41. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

| Punkt końcowy | Komentarz |
|---|--|
| Skuteczność – punkty uwzględnione w analizie | |
| Pierwszorzędowy punkt końcowy | Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia. |
| Drugorzędowe punkty końcowe | Względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych (TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteiny B) w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia |
| Skuteczność – punkty nieuwzględnione w analizie | |
| W analizie uwzględniono wszystkie możliwe punkty raportowane w badaniu Bays 2015. | |
| Bezpieczeństwo | |
| Punkty końcowe z zakresu analizy bezpieczeństwa | <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem – zdarzenia określone przez badacza; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • próby wątrobowe; • pozostałe zdarzenia niepożądane. |

LDL-C – lipoproteiny niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG – trójglicerydy (ang. *triglycerides*); HDL-C – lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*).

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 42. Metodyka badań.

| Badanie | Bays 2015 | |
|--|---|---|
| Metoda badania | Wielośrodkowe, randomizowane badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby (pacjenci przyjmujący preparat złożony otrzymywali dodatkowo placebo celem zaślepienia) | |
| Typ badania | 2 badania w układzie naprzemiennym (<i>crossover studies</i>) | |
| Lokalizacja ośrodków | EZE10/ATO20: w 57 ośrodkach badania przesiewowe, w 54 ośrodkach randomizacja | EZE10/ATO40: w 56 ośrodkach badania przesiewowe, w 45 ośrodkach randomizacja |
| Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.) | <p>Okres 1 – 203 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 203 pacjentów leczonych preparatem złożonym;</p> <p>Okres 2 – 192 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 187 pacjentów leczonych preparatem złożonym;</p> <p>Analiza skuteczności – 346 pacjentów stosujących terapię skojarzoną, 353 pacjentów leczonych preparatem złożonym, dane podane łącznie dla okresu I i II.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa – 388 pacjentów stosujących terapię skojarzoną, 383 pacjentów leczonych preparatem złożonym, dane podane łącznie dla okresu I i II.</p> | <p>Okres 1 – 164 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 164 pacjentów leczonych preparatem złożonym;</p> <p>Okres 2 – 154 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 150 pacjentów leczonych preparatem złożonym;</p> <p>Analiza skuteczności – 280 pacjentów stosujących terapię skojarzoną, 280 pacjentów leczonych preparatem złożonym, dane podane łącznie dla okresu I i II.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa – 313 pacjentów stosujących terapię skojarzoną, 303 pacjentów leczonych preparatem złożonym, dane podane łącznie dla okresu I i II.</p> |
| Czas obserwacji | 2 x 6 tygodni (każdą z interwencji stosowano 6 tygodni) | 2 x 6 tygodni (każdą z interwencji stosowano 6 tygodni) |
| Populacja | Dorośli pacjenci z hipercholesterolemią | |
| Porównywane interwencje | ezetymib 10 mg/atorwastatyna 20 mg (preparat złożony) + placebo ezetymib 10 mg + atorwastatyna 20 mg | ezetymib 10 mg/atorwastatyna 40 mg (preparat złożony) + placebo ezetymib 10 mg + atorwastatyna 40 mg |
| Szczegółowy protokół leczenia | Opisany | |
| Metody statystyczne | Opisane | |
| Uzasadnienie liczebności próby | Tak | |
| Udział sponsora | Opisany, badanie finansowane przez Merck & Co. | |
| Analiza ITT | Analiza skuteczności: nie; Analiza bezpieczeństwa: tak Analiza skuteczności: <i>per protocol</i> (PP) Analiza bezpieczeństwa: wszyscy, którzy dostali co najmniej 1 dawkę leku | |
| Hipoteza | W badaniu sprawdzano równowagę testowanych grup. | |

Aneks 10. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 43. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

| Badanie | Populacja | Porównanie | Horyzont | Dane | | | |
|---------|-----------|------------|----------|-------------|---|----------|---|
| | | | | Interwencja | | Kontrola | |
| | | | | n | N | n | N |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Tab. 44. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

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

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

Aneks 11. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Mizetam®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (*European Medicines Agency, EMA*);
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL);
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*);
- holenderskiej bazy Lareb;
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA*);
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (*Therapeutic Goods Administration, TGA*).

Data ostatniego wyszukiwania: 2023.07.18.

Na żadnej z wyżej wymienionych stron nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa produktu Mizetam®. Na stronie FDA, zidentyfikowano dwa komunikaty, które również dotyczyły preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę, tj. preparatu Liptruzet. W lipcu-sierpniu 2018 roku na stronie FDA pojawił się komunikat o występowaniu rhabdomyolizy, spowodowanej interakcją pomiędzy tikagrelorem a niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA (w tym atorwastatyną) [FDA 2018]. W kwietniu/czerwcu 2019 roku, pojawił się komunikat o występowaniu miopatii martwiczej o podłożu immunologicznym po podaniu inhibitorów reduktazy HMG-CoA (w tym na liście leków wymieniony był również produkt złożony Liptruzet) [FDA 2019]. W styczniu/marcu 2022 roku pojawił się komunikat o występowaniu reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, zapalenia mięśnia o podłożu immunologicznym oraz liszaja płaskiego po podaniu inhibitorów reduktazy HMG-CoA (w tym na liście leków wymieniony był również produkt złożony Liptruzet) [FDA 2022].

Na stronie Lareb zidentyfikowano przegląd zgłaszanych zdarzeń niepożądanych dla preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę, tj. preparatu Atozet [Lareb 2023].

Ucho : 1

Układ pokarmowy: 5

Zaburzenia ogólne i związane z podawaniem preparatu: 2

Wątroba i drogi żółciowe: 1

Urazy i zatrucia: 1

Tkanka mięśniowo-szkieletowa i łączna: 5

Układ nerwowy: 1

Układ oddechowy i piersiowy: 1

Skóra i tkanka podskórna: 1

Poniżej zawarto informacje dotyczące specjalnych ostrzeżeń oraz środków ostrożności dotyczących stosowania produktu leczniczego Mizetam® – informacje przedstawione w ChPL [ChPL Mizetam].

Miopatia i (lub) rabdomioliza

Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu zgłaszano przypadki występowania miopatii i rabdomiolizy. Większość pacjentów, u których wystąpiła rabdomioliza, przyjmowała statyny jednocześnie z ezetymibem. Rabdomioliza występowała jednak bardzo rzadko podczas stosowania ezetymibu w monoterapii oraz bardzo rzadko podczas stosowania ezetymibu z innymi lekami, których podawanie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia rabdomiolizy.

Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, niekiedy oddziałuje na mięśnie szkieletowe, wywołując ból mięśni, zapalenie mięśni oraz miopatię, mogące prowadzić do rabdomiolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu, który charakteryzuje się wyraźnie podwyższonym poziomem fosfokinazy kreatynowej (przekraczająca ponad 10-krotnie GGN), mioglobinemią i mioglobinurią, co może prowadzić do niewydolności nerek. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki immunozależnej miopatii martwiczej (z ang. *Immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w czasie lub po leczeniu statynami, w tym atorwastatyną. Kliniczne objawy IMNM charakteryzują się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem stężenia kinazy kreatynowej w surowicy, które utrzymują się pomimo przerwania leczenia statynami.

Przed rozpoczęciem leczenia

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu Mizetam pacjentom z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy. W następujących przypadkach należy oznaczyć aktywność CPK przed rozpoczęciem leczenia:

- zaburzenia czynności nerek;
- niedoczynność tarczycy;
- przypadki dziedzicznych zaburzeń mięśni w wywiadzie u pacjenta lub występujące w jego rodzinie;
- występujące w wywiadzie toksyczne działanie na mięśnie podczas stosowania statyn lub fibratów;
- występująca w wywiadzie choroba wątroby i (lub) spożywanie znacznych ilości alkoholu;

- w przypadku osób w podeszłym wieku (wiek >70 lat), należy rozważyć konieczność wykonania takiego badania w oparciu o inne istniejące czynniki predysponujące do wystąpienia rabdomiolizy;
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężeń w osoczu, takie jak interakcje oraz stosowanie w szczególnych grupach pacjentów, w tym subpopulacjach genetycznych.

W powyższych przypadkach należy rozważyć spodziewane korzyści leczenia i związane z tym ryzyko. Zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Jeśli aktywność CPK w punkcie początkowym jest istotnie podwyższona (przekracza >5-krotnie GGN), nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiar aktywności fosfokinazy kreatynowej

Aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym lub jeśli istnieją jakiegokolwiek inne, możliwe przyczyny powodujące zwiększenie aktywności CPK, ponieważ te czynniki utrudniają interpretację wyniku badania. Jeżeli aktywność CPK w punkcie początkowym jest istotnie podwyższona (przekracza >5-krotnie GGN), należy wykonać kolejny pomiar po upływie 5-7 dni w celu potwierdzenia wyników.

W trakcie leczenia

- Pacjentów trzeba poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia bólu, skurczów lub osłabienia mięśni, w szczególności jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka, lub jeśli objawy podmiotowe i przedmiotowe dotyczące mięśni utrzymują się po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Mizetam.
- Jeśli takie objawy wystąpią podczas stosowania produktu leczniczego Mizetam, u pacjenta należy oznaczyć poziom CPK. Jeśli aktywność będzie istotnie zwiększona (przekraczająca 5-krotnie GGN), należy przerwać leczenie.
- Jeśli objawy ze strony mięśni są ciężkie i powodują codzienny dyskomfort, nawet przy aktywności CPK ≤ 5-krotności GGN, należy rozważyć zakończenie leczenia.
- W przypadku ustąpienia objawów i powrotu aktywności CPK do zakresu wartości prawidłowych można rozważyć ponowne rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Mizetam lub wprowadzenie innego produktu zawierającego statynę w najmniejszej dawce, przy jednoczesnym uważnym monitorowaniu.
- Stosowanie produktu leczniczego Mizetam należy przerwać w przypadku wystąpienia istotnego klinicznie zwiększenia aktywności CPK (przekraczającego >10-krotnie GGN) bądź w sytuacji rozpoznania lub podejrzenia rabdomiolizy.

Jednoczesne przyjmowanie z innymi produktami

Ze względu na to, że składnikiem produktu leczniczego Mizetam jest atorwastatyna, ryzyko rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, np. silne inhibitory CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz niektóre inhibitory proteazy wirusa HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir,

typranawir z rytonawirem, itp.). Ryzyko miopatii może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem), erytromycyny lub ezetymibu. Jeśli to możliwe, należy rozważyć inne (niepowodujące interakcji) metody leczenia zamiast stosowania tych produktów leczniczych. W przypadku gdy jednoczesne podanie wyżej wymienionych leków z produktem Mizetam, jest konieczne, należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany z takim leczeniem. Jeżeli pacjenci przyjmują produkty lecznicze, które zwiększają stężenie atorwastatyny w osoczu, zalecana jest mniejsza maksymalna dawka produktu Mizetam. Ponadto, w przypadku stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy rozważyć mniejszą dawkę początkową produktu Mizetam oraz prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego takich pacjentów.

Produktu Mizetam nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na cały okres leczenia kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (także prowadzących do zgonu) wśród pacjentów leczonych kwasem fusydowym w skojarzeniu ze statynami. Pacjentowi należy zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni, niezwłocznie zgłosił się do lekarza.

Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od daty podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest przedłużone ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Mizetam i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych, pod ścisłym nadzorem lekarza.

Enzymy wątrobowe

W czasie kontrolowanych badań klinicznych, u pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i statynę, zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (≥ 3 -krotność górnego zakresu wartości prawidłowych [GGN]). Zaleca się wykonywanie testów określających czynność wątroby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, a następnie okresowo powtarzać. W przypadku pacjentów, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia wątroby, należy przeprowadzić badania czynnościowe wątroby. Pacjenci, u których dojdzie do zwiększenia aktywności aminotransferaz, powinni być pod obserwacją do momentu ustąpienia nieprawidłowości. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz powyżej 3-krotności GGN zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego Mizetam.

Produkt leczniczy Mizetam należy stosować z zachowaniem ostrożności w przypadku pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobą wątroby w wywiadzie.

Niewydolność wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Mizetam u pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim ze względu na nieznaną wpływ zwiększonego narażenia na ezetymib.

Fibraty

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu w skojarzeniu z fibratami. Z tego względu jednoczesne leczenie produktem Mizetam jest przeciwwskazane.

Cyklosporyna

Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Mizetam w trakcie stosowania cyklosporyny. U pacjentów stosujących jednocześnie produkt leczniczy Mizetam i cyklosporynę należy monitorować stężenie cyklosporyny.

Leki przeciwzakrzepowe

W przypadku włączenia produktu Mizetam do leczenia warfaryną, czy innym kumarynowym antykoagulantem lub fluinidionem, należy odpowiednio monitorować wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

Profilaktyka udaru mózgu poprzez agresywne zmniejszenie stężenia cholesterolu (ang. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL*)

W analizie post-hoc, dotyczącej podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca (CHD), u których doszło niedawno do udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwinnego (TIA), stwierdzono większą częstość występowania krwotocznego udaru mózgu w przypadku pacjentów, u których rozpoczęto leczenie z użyciem atorwastatyny w dawce 80 mg w porównaniu z grupą placebo. Zwiększone ryzyko było szczególnie zauważalne w przypadku pacjentów z udarem krwotocznym lub zatokowym w wywiadzie, w momencie włączenia do badania.

W przypadku pacjentów po udarze krwotocznym lub zatokowym stosunek korzyści do ryzyka stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg jest niepewny, a przed rozpoczęciem leczenia należy dokładnie rozważyć ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego.

Śródmiąższowa choroba płuc

W przypadku niektórych statyn, zwłaszcza w czasie długotrwałego leczenia, zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc. Do objawów może należeć duszność, nieproduktywny kaszel oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). W przypadku podejrzenia, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że statyny są lekami zwiększającymi stężenie glukozy we krwi; u niektórych pacjentów, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia cukrzycy w przyszłości, może dojść do rozwoju hiperglikemii wymagającej zastosowania odpowiedniego leczenia cukrzycy. Jednak zmniejszenie zagrożenia chorobami naczyniowymi podczas stosowania statyn przewyższa to ryzyko, dlatego nie powinno być ono powodem przerwania leczenia statynami. U pacjentów z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo 5,6-6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie) należy prowadzić obserwację kliniczną i monitorować parametry biochemiczne zgodnie z krajowymi wytycznymi.

Spis rysunków

| | |
|---|----|
| Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) -diagram Prisma [Moher 2009]. | 18 |
| Rys. 2. Selekcja prac z zakresu efektywności praktycznej - diagram Prisma [Moher 2009]. | 19 |
| Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram Prisma [Moher 2009]. | 20 |
| Rys. 4. Podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych domenach. | 26 |

Spis tabel

| | |
|---|----|
| Tab. 1. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - bezpieczeństwo. | 6 |
| Tab. 2. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne ciągle..... | 7 |
| Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. | 9 |
| Tab. 4. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym. | 12 |
| Tab. 5. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym. | 13 |
| Tab. 6. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym..... | 14 |
| Tab. 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy. | 22 |
| Tab. 8. Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej. | 30 |
| Tab. 9. Względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej..... | 31 |
| Tab. 10. Zdarzenia niepożądane ogółem. | 32 |
| Tab. 11. Poważne zdarzenia niepożądane. | 32 |
| Tab. 12. Rodzaje poważnych zdarzeń niepożądanych (clinicaltrials.gov)..... | 33 |
| Tab. 13. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem.* | 34 |
| Tab. 14. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania..... | 34 |
| Tab. 15. Próby wątrobowe.* | 35 |
| Tab. 16. Zgony. | 35 |
| Tab. 17. Pozostałe zdarzenia niepożądane. | 35 |
| Tab. 18. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na) [vigiaccess.org]..... | 37 |
| Tab. 19. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ezetymib/atorwastatynę (dane raportowane z datą odcięcia: 31.05.2023)..... | 38 |
| Tab. 20. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - bezpieczeństwo. | 42 |
| Tab. 21. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne ciągle. | 43 |
| Tab. 22. Ocena siły dowodów (GRADE evidence profile) dla dawki EZE10/ATO20. | 49 |
| Tab. 23. Ocena siły dowodów (GRADE evidence profile) dla dawki EZE10/ATO40. | 50 |
| Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 30.05.2023. | 52 |
| Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 30.05.2023. | 52 |
| Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 30.05.2023..... | 53 |
| Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 30.05.2023. | 53 |

| | |
|---|----|
| Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 30.05.2023. | 54 |
| Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 30.05.2023. | 55 |
| Tab. 30. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 30.05.2023. | 55 |
| Tab. 31. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 30.05.2023. | 56 |
| Tab. 32. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 30.05.2023..... | 56 |
| Tab. 33. Spis badań włączonych do przeglądu..... | 57 |
| Tab. 34. Prace wykluczone z przeglądu – badania pierwotne. | 58 |
| Tab. 35. Prace wykluczone z przeglądu – badania efektywności praktycznej..... | 76 |
| Tab. 36. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania wtórne. | 77 |
| Tab. 37. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov. | 87 |
| Tab. 38. Kryteria włączenia i wykluczenia. | 88 |
| Tab. 39. Wyjściowe dane demograficzne..... | 89 |
| Tab. 40. Przyczyny nieukończenia badania. | 91 |
| Tab. 41. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej..... | 92 |
| Tab. 42. Metodyka badań. | 93 |
| Tab. 43. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych. | 94 |
| Tab. 44. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych. | 94 |

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- APD Mizetam** Mizetam® (ezetymib/atorwastatyna) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2023.
- AWA Atozet** <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4640-140-2016-zlc>, dostęp online: 2023.07.18.
- AWA Ezechron Duo** <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5719-179-2018-zlc>, dostęp online: 2023.07.18.
- ChPL Mizetam** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mizetam®
- CTT** Fulcher J, O'Connell R, Voysey M et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomized trials. *Lancet* 2015; 385: 1397-1405.
- EudraVigilance** <https://www.adrreports.eu/pl/search.html>, dostęp online: 2023.05.31.
- FDA 2018** <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>, dostęp online: 2023.07.18.
- FDA 2019** <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>, dostęp online: 2023.07.18.
- FDA 2022** <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>, dostęp online: 2023.07.18.
- Lareb 2023** <https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=C10BA05&drug=EZETIMIB%2FATORVASTATINE>, dostęp online: 2023.07.18.
- Modrzejewski 2010** Modrzejewski W, Musiał W. Stare i nowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego – jak zahamować epidemię miażdżycy? Część I. Klasyczne czynniki ryzyka. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 2, 106-114.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009 Aug 18;151(4):264-9.
- Vigiaccess** <http://vigiaccess.org/>, dostęp online: 2023.05.31.
- Wong 1991** Wong N.D., Wilson P.W.F., Kannel W.B. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 687-693.