



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Mizetam (ezetymib + atorwastatyna)**

we wskazaniu:

zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne 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)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.23.2023

Data ukończenia: 7 grudnia 2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

- 1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)
- 2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACS</b>	ostry zespół wieńcowy ( <i>acute coronary syndrome</i> )
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>Ato</b>	atorwastatyna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>CCD</b>	przewlekła choroba wieńcowa ( <i>chronic coronary disease</i> )
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CHD</b>	chorobą niedokrwienną serca ( <i>coronary heart disease</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów
<b>CUR</b>	współczynnik użyteczności kosztów ( <i>incremental cost-utility ratio</i> )
<b>DCP</b>	procedura zdecentralizowana ( <i>Decentralized Procedure</i> )
<b>eGFR</b>	szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej
<b>Eze</b>	ezetymib
<b>FH</b>	rodzinna hypercholesterolemia ( <i>familial hypercholesterolaemia</i> )
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HDL-C</b>	cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości
<b>HR</b>	iloraz hazardu (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>IS</b>	istotność statystyczna
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDL</b>	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301 z późn zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	liczebność osób ogółem w grupie
<b>n</b>	liczba zdarzeń
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>PCSK9</b>	inhibitory proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny 9
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PTK</b>	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
<b>PTL</b>	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )

<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SPC</b>	lek złożony w postaci pojedynczej tabletki ( <i>single pill combination</i> )
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	24
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>26</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	31
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	32
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł .....	33
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	33

4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	34
4.3.	Komentarz Agencji .....	36
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>37</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	37
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	37
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	38
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	39
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	39
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	40
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	40
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	42
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	42
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	42
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	43
5.4.	Komentarz Agencji.....	43
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>44</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	44
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	44
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	44
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	47
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	48
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	49
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	51
6.4.	Komentarz Agencji .....	51
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>53</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>54</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>55</b>
<b>10.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>56</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>59</b>
<b>12.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>60</b>
<b>13.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>61</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	05.10.2023 PLR.4500.1735.2023.3.DŻY PLR.4500.1736.2023.2.DŻY PLR.4500.1737.2023.2.DŻY
-----------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 10 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421601
  - Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 20 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421564
  - Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 40 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421526

- Wnioskowane wskazanie:

zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i 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

---

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- [redacted]
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 10 mg + 10 mg, tabletki, 30 sztuk – [redacted]
  - 10 mg + 20 mg, tabletki, 30 sztuk – [redacted]
  - 10 mg + 40 mg, tabletki, 30 sztuk – [redacted]
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19  
83-200 Starogard Gdański

---

Wnioskodawca

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19  
83-200 Starogard Gdański

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 05.10.2023 r., znak PLR.4500.1735.2023.3.DŻY, PLR.4500.1736.2023.2.DŻY oraz PLR.4500.1737.2023.2.DŻY (data wpływu do AOTMiT: 05.10.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 10 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421601,
- Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 20 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421564,
- Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 40 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421526,

we wskazaniu: zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i 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.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.10.2023 r., znak OT.423.0.23.2023.8.AM. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.11.2023 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████ – Ezetymib + atorwastatyna (Mizetam®) w terapii pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest sp. z o. o., Warszawa, listopad 2023;
- ██████████ – Ezetymib + atorwastatyna (Mizetam®) w terapii pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, Analiza efektywności klinicznej, HealthQuest sp. z o. o., Warszawa, listopad 2023;
- ██████████ – Ezetymib + atorwastatyna (Mizetam®) w terapii pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, Analiza ekonomiczna, HealthQuest sp. z o. o., Warszawa, listopad 2023;
- ██████████ – Ezetymib + atorwastatyna (Mizetam®) w terapii pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest sp. z o. o., Warszawa, listopad 2023;
- Odpowiedź na pismo nr OT.423.0.23.2023.8.AM, Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 10 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421601 Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 20 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421564 Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 40 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421526
<b>Kod ATC</b>	C10BA05 Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów
<b>Substancja czynna</b>	ezetymib + atorwastatyna
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i 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.
<b>Dawkowanie</b>	<i>Zalecana dawka produktu Mizetam to jedna tabletkę na dobę. Maksymalna zalecana dawka produktu Mizetam to 10 mg + 80 mg na dobę. Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi. Należy kontynuować przestrzeganie tej diety w okresie stosowania produktu leczniczego Mizetam. Produkt leczniczy Mizetam nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Rozpoczęcie leczenia lub dostosowanie dawki, jeżeli to konieczne, powinno odbywać się jedynie z wykorzystaniem jednoskładnikowych produktów, a po ustaleniu odpowiednich dawek możliwe jest przejście na skojarzenie substancji o ustalonej mocy.</i>
<b>Droga podania</b>	Doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Wysokie stężenie cholesterolu we krwi wynika z wchłaniania jelitowego i biosyntezy endogennego cholesterolu. Mizetam zawiera ezetymib i atorwastatynę, dwie substancje obniżające stężenie lipidów o uzupełniających się mechanizmach działania.</p> <p><u>Ezetymib</u></p> <p>Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest transporter steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelitach. Ezetymib wiąże się z rąbkami szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. (...)</p> <p><u>Atorwastatyna</u></p> <p>(...) Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie biosyntezy cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL.</p> <p>Atorwastatyna zmniejsza syntezę LDL oraz ilość cząsteczek LDL. Działanie atorwastatyny prowadzi do nasilonego i utrzymującego się zwiększenia aktywności receptora LDL i jednocześnie do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza LDL-C u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi. (...)</p> <p>Produkt złożony obniża zatem podwyższony poziom cholesterolu całkowitego (total-C), LDL-C, apolipoproteiny B (Apo B), trójglicerydów (TG) i cholesterolu lipoproteinowego o niskiej gęstości (nie-HDL-C) i zwiększa poziom HDL-C poprzez podwójne hamowanie wchłaniania i syntezy cholesterolu.</p>

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w ChPL Mizetam, oprócz wnioskowanych opakowań jest dostępny również:

- Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 80 mg, tabletki, 30 sztuk.

Źródło: ChPL Mizetam

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Mizetam, 10 mg + 10 mg: pozwolenie nr 25709 Mizetam, 10 mg + 20 mg: pozwolenie nr 25710 Mizetam, 10 mg + 40 mg: pozwolenie nr 25711 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.01.2020 r. (URPL) Data wydania dopuszczenia do obrotu dla wskazania: zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych: brak informacji
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<i>Produkt leczniczy Mizetam wskazany jako leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych 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.</i> <u>Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych</u> <i>Produkt leczniczy Mizetam jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwioną serca (CHD, ang. Coronary Heart Disease) i ostrym zespołem wieńcowym (ACS, ang. 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.</i>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowo aktualizowane raporty dotyczące bezpieczeństwa

Źródło: ChPL Mizetam

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Wnioskowany produkt leczniczy Mizetam został dopuszczony do obrotu w procedurze zdecentralizowanej (ang. Decentralized Procedure, DCP). W styczniu 2020 r. na podstawie decyzji Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Mizetam uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski<sup>1</sup>.

W podsumowaniu planu zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) dla produktu leczniczego Mizetam, oprócz rutynowych środków minimalizacji ryzyka, zwrócono uwagę na istotne zagrożenia, które wymagają użycia specjalnych metod w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania zagrożenia, aby zapewnić bezpieczne przyjmowanie produktu leczniczego. Wśród istotnych zidentyfikowanych zagrożeń, dla których istnieją dostateczne dowody potwierdzające ich związek ze stosowaniem wnioskowanego produktu leczniczego wymieniono uszkodzenie mięśni (rabdomyoliza/miopatia) i zaburzenia czynności wątroby. Wśród brakujących informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Mizetam, które należy zgromadzić, wymieniono stosowanie u dzieci poniżej 18. roku życia oraz u pacjentów z umiarkowanymi lub poważnymi zaburzeniami czynności wątroby<sup>2</sup>.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt Mizetam był oceniany w AOTMiT w 2021 r. (AWA Mizetam OT.4230.18.2021<sup>3</sup>) i uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2021 z dnia 11 października 2021 roku i pozytywną warunkowo<sup>4</sup> rekomendację Prezesa AOTMiT nr 118/2021 z dnia 15 października 2021 r.

Szczegóły dotyczące treści Stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>1</sup> PAR Mizetam – Public Assessment Report: dostępny w materiałach do pobrania na stronie: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

<sup>2</sup> Streszczenie RMP Mizetam – Risk Management Plan dostępne w materiałach do pobrania na stronie: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

<sup>3</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7467-110-2021-zlc>

<sup>4</sup> Rekomendacja pozytywna pod warunkiem ustalenia kosztów leczenia na poziomie porównywalnym do łącznego kosztu leków jednoskładnikowych zawierających substancje czynne wchodzące w skład wnioskowanego produktu.

Tabela 3 Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska/Opinie RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2021 z dnia 11 października 2021 r.<sup>5</sup></b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mizetam (ezetym b + atorwastatyna), 10 mg + 10 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421601;</li> <li>• Mizetam (ezetym b + atorwastatyna), 10 mg + 20 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421564;</li> <li>• Mizetam (ezetym b + atorwastatyna), 10 mg + 40 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421526;</li> </ul> <p>we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj.: leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych 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, jako leków dostępnych w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich za odpłatnością 30%, pod warunkiem, iż ich cena dla pacjenta będzie porównywalna lub niższa od sumy cen leków zawierających osobno substancje czynne wchodzące w skład wnioskowanego leku.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Mizetam nie przynosi dodatkowych korzyści zdrowotnych w stosunku do jego składowych substancji czynnych w postaci preparatów jednoskładnikowych stosowanych łącznie. W tej sytuacji zarówno koszty refundacji, jak i koszty pacjenta związane z miesięcznym leczeniem tym preparatem nie powinny być wyższe od łącznych kosztów ponoszonych na leczenie atorwastatyną i ezetymibem.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 118/2021 z dnia 15 października 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji<sup>6</sup></b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Mizetam (ezetym b + atorwastatyna) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji tj. leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych 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; w ramach istniejącej grupy limitowej, w aptece na receptę (odpłatność <span style="background-color: yellow;">      </span>) <u>pod warunkiem</u> ustalenia kosztów leczenia na poziomie porównywalnym do łącznego kosztu leków jednoskładnikowych zawierających substancje czynne wchodzące w skład wnioskowanego produktu. (...)</p> <p>W kontekście zebranych w procesie oceny informacji należy uznać preparat złożony zawierający ezetym b i atorwastatynę za równoważny z ezetym bem i atorwastatyną stosowanymi w osobnych tabletkach, wobec czego koszt leku Mizetam nie powinien być wyższy niż jednoczesne stosowanie oddzielnych preparatów zawierających te same substancje czynne.</p>

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym z 2021 r., lek Mizetam miał być refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. We wnioskach w opisie zarejestrowanych wskazań oprócz wskazania widniejącego w załączonej do ww. wniosków ChPL, uwzględniono również wskazanie, które na czas pracy nad AWA, było w trakcie rejestracji: „*zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne 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*”. Biorąc pod uwagę powyższą nieścisłość uniemożliwiającą ustalenie stanu faktycznego sprawy, MZ wystosowało do wnioskodawcy pisma dotyczące złożenia przez wnioskodawcę odpowiednich wyjaśnień. W odpowiedzi na wezwanie MZ, dnia 13.09.2021 r. wnioskodawca poinformował, że przedmiotowe wnioski refundacyjne należy rozpatrzyć w oparciu o wskazanie zawarte w aktualnie obowiązującej ChPL złożonej razem z wnioskami o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu. Jednocześnie wspomniano, że kwestia rejestracji dodatkowego wskazania jest na etapie postępowania administracyjnego w URPL, a czas zakończenia przedmiotowego postępowania był trudny do oszacowania. Do dnia zakończenia pracy nad AWA Mizetam 2021, tj. do dnia 30.09.2021 r., nie wydano decyzji związanej z rejestracją dodatkowego wskazania dla leku Mizetam.

Lek Mizetam jest aktualnie refundowany w jednym z analizowanych w 2021 r. wskazań tj.: *Leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych 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*. Natomiast wskazanie:

<sup>5</sup>  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/110/SRP/U\\_46\\_269\\_11102021\\_s\\_118\\_Mizetam\\_ezetimibum+atorvastatinum\\_w\\_re\\_f\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/110/SRP/U_46_269_11102021_s_118_Mizetam_ezetimibum+atorvastatinum_w_re_f_zacz.pdf)

<sup>6</sup>  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/110/REK/2021\\_10\\_15\\_BP\\_Rekomendacja\\_nr\\_118\\_2021\\_Mizetam\\_publkacja\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/110/REK/2021_10_15_BP_Rekomendacja_nr_118_2021_Mizetam_publkacja_BIP_REOPTR.pdf)

„zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne 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” jest przedmiotem aktualnie toczącego się postępowania.

Ponadto w 2023 r. w AOTMiT toczyło się postępowanie (raport AOTMiT nr: OT.422.0.20.2023) dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmiany wskazania refundacyjnego dla leków zawierających substancję ezetimibum ze wskazania:

- *Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej na:*
- *Leczenie uzupełniające w trakcie leczenia statyną lub włączane jednocześnie ze statyną w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego lub kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako co najmniej duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.*

Populację docelową określono na podstawie danych literaturowych. Prognoza wskazała na zwiększanie się liczby bezwzględnej pacjentów, u których może dojść do suboptymalnej kontroli stężenia lipidów na terapii z wykorzystaniem wyłącznie statyn. W ramach oszacowań populacji wykazano, że udział ezetimibu wykazuje tendencję wzrostową, a według dopasowania trendów udziały mogą zawierać się między 13% a 24%. Przeprowadzona przez analityków Agencji analiza wpływu na budżet wykazała, że rozszerzenie kryterium refundacyjnego zgodnie z propozycją może zwiększyć populację korzystającą z realizacji recept na produkty jednoskładnikowe zawierające ezetimib nawet o 80%. Koszty dodatkowego obciążenia mogą wahać między 1,5 mln zł a 9,1 mln zł i mogą przyrastać w latach kolejnych. Rada Przejrzystości zaopiniowała wniosek pozytywnie (Opinia Rady Przejrzystości nr 185/2023 z dnia 20 listopada 2023 roku<sup>7</sup>). Ponadto w Opinii zaznaczono, że: „Rada jest zdania, że leczenie ezetimibem powinno być również finansowane w przypadku stwierdzenia nietolerancji rozumianej jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).”

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek wydawany w aptece na receptę
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa „48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

<sup>7</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2023\\_RP/20112023\\_protokol\\_RP\\_46\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2023_RP/20112023_protokol_RP_46_BIP_REOPTR.pdf)

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i 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.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Nie dotyczy

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane dla technologii lekowej Mizetam obejmuje m.in. „zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne 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”.

Wskazanie wnioskowane jest zgodne z zarejestrowanym.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Lek Mizetam jest aktualnie refundowany we wskazaniu: *leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych 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 (odpłatność 30%; UCZ 20,41 PLN dla 3 prezentacji leku tj.: 10 mg + 10 mg, 10 mg + 20 mg i 10 mg + 40 mg)<sup>8</sup>.*

W przypadku objęcia refundacją leku Mizetam we wnioskowanym wskazaniu, będzie on dostępny dla pacjentów w aptece na receptę. Warto zaznaczyć, że refundowane produkty lecznicze zawierające ezetymib i atorwastatynę są uwzględnione poza katalogiem A1 również w katalogu D obwieszczenia MZ, tym samym są wydawane bezpłatnie osobom powyżej 65. roku życia w ramach wskazania obecnie objętego refundacją, czyli „Leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych 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.

W przypadku objęcia refundacją leku Mizetam prawdopodobnie będzie on również dostępny bezpłatnie dla pacjentów w wieku powyżej 65. r.ż. we wnioskowanym wskazaniu.

Proponowany poziom odpłatności leku Mizetam jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, ponieważ wnioskowany lek wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a jednocześnie miesięczny koszt jego stosowania, przy

#### Grupa limitowa

Wnioskowane jest zakwalifikowanie produktu leczniczego Mizetam do istniejącej grupy limitowej – 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego. W uzasadnieniu wnioskodawca wskazuje, że wniosek refundacyjny dotyczy *rozszerzenia zakresu wskazań, w których wnioskowana technologia jest objęta refundacją, co nie zmienia zasadności refundacji w ramach tej grupy limitowej.*

Aktualnie w ramach grupy limitowej 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego refundowane są następujące substancje czynne: ezetymib, ezetymib + rozuwastatyna, ezetymib + atorwastatyna.

Założenie o włączeniu leku Mizetam do grupy limitowej 48.0 jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

<sup>8</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r.

<sup>9</sup>

## Instrument dzielenia ryzyka

### 3.2. Problem zdrowotny

#### Definicja

Choroba niedokrwienna serca, ChNS (ICD-10: I20 - I25) to pojęcie obejmujące wszystkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego, bez względu na jego powód. Najczęstszą (>98% przypadków) przyczyną choroby niedokrwiennej serca jest miażdżyca tętnic wieńcowych, czyli choroba wieńcowa. W chorobie wieńcowej blaszka miażdżycowa rozwija się w tętnicy przez wiele lat. Wraz z jej powiększaniem się do mięśnia sercowego dopływa coraz mniej krwi, co powoduje jego niedokrwienie i niedotlenienie.

W zależności od tego, jak szybko rozwija się choroba wieńcowa i jak duży jest niedobór tlenu wyróżnia się dwie główne postaci:

- przewlekłe zespoły wieńcowe, czyli stan, w którym niedokrwienie występujące najczęściej pod wpływem wzrostu obciążenia mięśnia sercowego (np. podczas wysiłku fizycznego, stresu) lub o niewielkim nasileniu i choroba rozwija się stosunkowo wolno;
- ostre zespoły wieńcowe, w których przebiegu niedobór tlenu jest duży, często dochodzi do prawie całkowitego przerwania dopływu krwi do mięśnia sercowego, a niedokrwienie gwałtownie narasta i stanowi bezpośrednie zagrożenie życia. Do tej grupy należą zawały serca.

Źródło: mp.pl 62029

Hipercholesterolemia (ICD-10: E78.0) i hiperlipidemia mieszana (ICD-10: E78.2) należą do zaburzeń lipidowych określanych mianem dyslipidemii. Dyslipidemia to stan, w którym stężenia którejkolwiek z frakcji lipidów i/lub lipoprotein w osoczu przekraczają wartości uznane za pożądaną.

Hipercholesterolemię definiuje się jako występowanie w osoczu stężenia cholesterolu całkowitego (ang. total cholesterol, TC)  $\geq 5,0$  mmol/l (190 mg/dl), w przypadku cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) nie sprecyzowano stężenia w osoczu określającego hipercholesterolemię. Można jednak przyjąć za nieprawidłowe u osób zdrowych stężenie LDL-C  $\geq 3,0$  mmol/l (115 mg/dl), ponieważ mniejsze wartości uznano za docelowe u osób, u których ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest małe.

Źródło: AWA Mizetam 2021

#### Epidemiologia

Częstość występowania choroby wieńcowej w Polsce to 20–40/1000. Zazwyczaj pojawia się po 40. roku życia u mężczyzn i 50. roku życia u kobiet. Częstość występowania dławicy piersiowej zwiększa się u obu płci wraz z wiekiem (wynosi 5–7% i 10–12% u kobiet oraz 4–7% i 12–14% u mężczyzn, odpowiednio w wieku 45–64 lat i 65–84 lat).

Prawdopodobieństwo występowania choroby wieńcowej zwiększa obecność czynników ryzyka, takich jak: predyspozycje genetyczne (wczesne – u mężczyzn poniżej 55. r.ż., u kobiet poniżej 60. r.ż. – występowanie w rodzinie choroby niedokrwiennej serca lub chorób innych tętnic na podłożu miażdżycy), wiek (mężczyźni od 45. r.ż., kobiety od 55. r.ż.), płeć (większe ryzyko u mężczyzn niż u kobiet przed menopauzą), nieprawidłowe odżywianie, mała aktywność fizyczna, zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu, zwiększone stężenie triglicerydów (TG), stan przedcukrzycowy lub cukrzyca, nadwaga i otyłość, nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, obecność miażdżycy tętnic mózgowych lub obwodowych, zmiany w spoczynkowym (rutynowym) EKG i nieprawidłowa funkcja lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym.

Źródło: mp.pl 62029

Najnowsze analizy epidemiologiczne, pochodzące z wielośrodkowego badania stanu zdrowia ludności WOBASZ II, wskazują, że w latach 2013-2014 hipercholesterolemia występowała u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet pochodzących z reprezentatywnej grupy dorosłych Polaków. Zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi Głównego Urzędu Statystycznego, pod koniec grudnia 2020 r. liczebność dorosłych kobiet i mężczyzn w Polsce wynosiła odpowiednio 16 378 481 i 14 932 893 osób. Biorąc pod uwagę odsetek występowania hipercholesterolemii w badaniu WOBASZ II, przekłada się to na około 22 mln przypadków hipercholesterolemii ogółem w populacji dorosłych w Polsce.

Poniżej przedstawiono częstość występowania poszczególnych typów hipercholesterolemii pierwotnej oraz hiperlipidemii:

- hipercholesterolemia wielogenowa: 1/10–20 osób;
- hipercholesterolemia rodzinna: postać homozygotyczna 1/160 tys.– 1 mln osób; postać heterozygotyczna 1/200–500 osób;
- rodzinna mieszana hiperlipidemia: 1/100–200 osób.

Źródło: AWA Mizetam 2021

### Rokowanie

Rokowanie w chorobie wieńcowej zależy od etapu zaawansowania rozpoznania, od wieku pacjenta i chorób współistniejących. Około 1% pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową umiera w ciągu roku trwania choroby, natomiast u około 2% pojawia się zawał mięśnia sercowego.

Źródło: [ikard.pl](http://ikard.pl)

Należy zwrócić uwagę, że u ok. 65% populacji hipercholesterolemia pozostaje nierozpoznana, a tylko 8% pacjentów jest skutecznie leczonych. Chorzy nieleczący hipercholesterolemią mają bardzo złe rokowania. Zaburzenia gospodarki cholesterolowej są najczęściej występującym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wskutek utrzymywania się wysokiego stężenia cholesterolu przez całe życie, bardzo wcześnie dochodzi do rozwoju miażdżycy i jej powikłań, w tym zgonu (np. zawał mięśnia sercowego) w młodym wieku. Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę przedwczesnych zgonów w Europie (4 mln rocznie) – z czego 31% stanowią zgony u mężczyzn i 26% u kobiet poniżej 65 r.ż.

Wśród jednostek chorobowych związanych z układem krążenia na pierwszym miejscu wymienia się chorobę niedokrwinną serca (ChNS), która jest szerokim pojęciem i obejmuje wszystkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego bez względu na patomechanizm. Według danych Map Potrzeb Zdrowotnych w Polsce z 2019 r. chorobę niedokrwinną serca rozpoznaje się corocznie u 85 753 osób (223,1 na 100 tys. osób), natomiast chorobowość wynosi 1 491 616 (3 880,9 na 100 tys. osób). Liczba zgonów spowodowanych chorobą niedokrwinną serca w 2019 roku wyniosła 97 188 (252,9 na 100 tys. osób).

Źródło: AWA Mizetam 2021

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

### Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano 1 opinię ekspercką: od prof. dr hab. n. med. Krystiana Wita, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii. Liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia lekiem Mizetam we wnioskowanym wskazaniu wskazana przez eksperta wynosi 30 000 pacjentów.

Tabela 6. Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej na podstawie opinii eksperckiej

Wskazanie	prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii		
	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Dorośli pacjenci z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nie-rodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu które są podawane w takich samych dawkach.	600 000	60 000	50%
Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwinną 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.	30 000	6 000	50%

<b>Wskazanie</b>	<b>prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii</b>
<b>Źródło</b>	PTKARDIO <sup>10</sup> , Analizy MZ <sup>11</sup> badania NATPOL i WOBASZ II własne szacunki

### Dane NFZ

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: I20, I21, I22, I23, I24, I25 (wraz z podkodami, rozpoznania dot. chorób sercowo-naczyniowych) wyniosła: 1 790 247 w 2018 r., 1 799 160 w 2019 r., 1 623 382 w 2020 r., 1 633 607 w 2021 r., 1 669 478 w 2022 r. i 1 301 381 w 2023 r. (dane za pierwsze półrocze). Natomiast z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: E78.0, E78.2 (rozpoznania dot. hiperlipidemii) wyniosła: 130 016 w 2018 r., 146 758 w 2019 r., 128 162 w 2020 r., 179 108 w 2021 r., 218 895 w 2022 r. i 157 06 w 2023 r. (dane za pierwsze półrocze).

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów w latach 2018-2023 (pierwsze półrocze) w oparciu o dane NFZ.

**Tabela 7 Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentów dorosłych (≥ 18 r.ż.) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym (wraz z podkodami) ICD-10: I20, I21, I22, I23, I24, I25, E78.0, E78.2**

Rozpoznanie główne i/lub współistniejące ICD-10 <sup>^</sup>	Lata					
	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
I20, I21, I22, I23, I24, I25	1 790 247	1 799 160	1 623 382	1 633 607	1 669 478	1 301 381
E78.0, E78.2	130 016	146 758	128 162	179 108	218 895	157 706
<b>Suma**</b>	<b>1 895 978</b>	<b>1 917 748</b>	<b>1 725 815</b>	<b>1 779 622</b>	<b>1 847 942</b>	<b>1 436 618</b>

\* dane za 2023 dotyczą wyłącznie okresu styczeń-czerwiec

<sup>^</sup> I20 – choroba niedokrwienna serca; C21 – ostry zawał mięśnia sercowego; I22 – ponowny zawał serca; I23 – niektóre pow. klania występujące w czasie ostrego zawału mięśnia sercowego; I24 – inne ostre postaci choroby niedokrwiennej serca, nie obejmuje: dusznica bolesna (I20.-), przejściowe niedokrwienie mięśnia sercowego noworodków (P29.4); I25 – przewlekła choroba niedokrwienna serca; E78.0 – czysta hipercholesterolemia; E78.2 – hiperlipidemia mieszana

\*\* indywidualne numery PESEL

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym (wraz z podkodami) ICD-10: I20, I21, I22, I23, I24, I25, E78.0, E78.2 stosująca atorwastatynę wyniosła: 1 450 032 w 2018 r., 1 448 097 w 2019 r., 1 353 647 w 2020 r., 1 366 101 w 2021 r. oraz 1 364 725 w 2022 r.

**Tabela 8 Liczby pacjentów dorosłych ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg następujących kodów ICD-10 (wraz z podkodami): I20, I21, I22, I23, I24, I25, E78.0, E78.2 stosujących atorwastatynę.**

Substancja czynna	Rozpoznanie główne i/lub współistniejące ICD-10	Lata				
		2018	2019	2020	2021	2022
atorwastatyna	I20, I21, I22, I23, I24, I25	1 366 790	1 356 321	1 271 616	1 251 791	1 230 902
	E78.0, E78.2	99 263	110 635	100 391	137 246	161 391
	<b>Suma**</b>	<b>1 450 032</b>	<b>1 448 097</b>	<b>1 353 647</b>	<b>1 366 101</b>	<b>1 364 725</b>

\*\* indywidualne numery PESEL

Zgodnie z danymi NFZ atorwastatynę oraz ezetymib w dwóch tabletkach sfinansowano u: 10 712 pacjentów w 2018 r., 17 407 w 2019 r., 16 314 w 2020 r., 19 752 w 2021 r. oraz 26 174 w 2022 r., z tym, że należy podkreślić, iż refundacja obejmowała prawdopodobnie jedynie pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (ezetymib nie jest refundowany w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym). Tym samym nie można określić liczebności populacji wskazanej we wniosku na podstawie danych NFZ.

<sup>10</sup> <https://ptkardio.pl/aktualnosci/693-2023-rokiem-wa-ki-z-hipercholesterolemia-rok-swiadomosci-zaburzen-lipidowych>

<sup>11</sup> <http://analizy.mz.gov.pl>



Natomiast rozuwastatynę i ezetymib w jednej tabletkie sfinansowano u: 19 451 w 2019 r., 66 263 w 2020 r., 127 218 w 2021 r., 205 956 w 2022 r. Warto zaznaczyć, że leki zawierające rosuwastatynę i ezetymib w jednej tabletkie są refundowane od 09.2019 r. zgodnie z Obwieszczeniem MZ we wskazaniach: zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii, czyli w populacji zbliżonej do wnioskowanej i obecnie refundowanej dla technologii lekowej Mizetam.

**Tabela 9 Liczebność populacji wg danych NFZ – liczba pacjentów dorosłych, u których zastosowano poszczególne substancje czynne**

Substancja czynna	2018	2019	2020	2021	2022
atorwastatyna	2 366 312	2 366 664	2 223 361	2 269 085	2 325 556
atorwastatyna i ezetymib (w jednej tabletkie)**	3 992	13	16	41	8 567 <sup>^</sup>
atorwastatyna i ezetymib (w dwóch tabletkach)	10 712	17 407	16 314	19 752	26 174
ezetymib	36 722	58 518	56 987	69 343	89 211
lowastatyna	6 278	5 221	4 322	3 613	3 018
rozuwastatyna	2 100 608	2 290 951	2 228 905	2 479 097	2 726 468
rozuwastatyna i ezetymib (w jednej tabletkie)*	100	19 451	66 263	127 218	205 956
rozuwastatyna i ezetymib (w dwóch tabletkach)	17 905	25 871	22 769	26 887	33 523
symwastatyna	760 629	655 279	551 274	491 622	424 436

<sup>^</sup> w tym Mizetam zrefundowano u 8 537 pacjentów

\*\* w 2018 r. na liście leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem MZ znajdował się lek Atozet zawierający atorwastatynę i ezetymib w jednej tabletkie we wskazaniu hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przeszkórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej.

Leki zawierające atorwastatynę i ezetymib w jednej tabletkie w okresie od 01.2019 r. do 30.04.2022 r. nie znajdowały się na liście leków refundowanych. Od 1.05.2022 r. na liście refundacyjnej znalazł się lek Mizetam zawierający omawiane substancje we wskazaniu: leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetym bu, które są podawane w takich samych dawkach.

\*leki zawierające rosuwastatynę i ezetymib w jednej tabletkie są refundowane od 09.2019 r. zgodnie z Obwieszczeniem MZ we wskazaniach: zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 21-22.11.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, <https://ptkardio.pl/>
- Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (European Society of Cardiology), <https://www.escardio.org/>
- Amerykańskie Kolegium Kardiologii (American College of Cardiology), <https://www.acc.org/>
- Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (American Heart Association), <https://www.heart.org/>
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence), <https://www.nice.org.uk/>
- Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2020-2023.

Odnaleziono 8 dokumentów wytycznych dotyczących:

- leczenia dyslipidemii w Polsce (wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego – PTK 2022);

- prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej (wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego – PTK 2021<sup>12</sup>);
- postępowania z pacjentami z przewlekłą chorobą wieńcową (wytyczne amerykańskich stowarzyszeń AHA / ACC / ACCP / ASPC / NLA / PCNA 2023);
- roli terapii niestatynowych w obniżaniu poziomu cholesterolu LDL w kontroli ryzyka miażdżycowych chorób sercowo-naczyniowych (wytyczne American College of Cardiology – ACC 2022);
- leczenia hipolipemizującego do roku po ostrym zespole wieńcowym (wytyczne francuskiego panelu ekspertów Sabouret 2022);
- leczenia dyslipidemii w celu zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym u dorosłych (wytyczne Canadian Cardiovascular Society – CCA 2021);
- opieki indywidualnej zapobiegającej chorobom układu krążenia (wytyczne amerykańskich stowarzyszeń ACC-AHA 2020);
- terapii w chorobach sercowo-naczyniowych (wytyczne National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2023).

We wszystkich odnalezionych wytycznych dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego jako pierwszą linię leczenia rekomenduje się przede wszystkim stosowanie terapii statynami. W przypadku braku uzyskania pożądanego celu terapeutycznego po zastosowaniu statyn wytyczne rekomendują terapię skojarzoną statynami oraz ezetymibem lub w przypadku niepowodzenia leczenia dodanie inhibitora PCSK9 jako terapię drugiego rzutu.

Skojarzenie statyn z ezetymibem jest rekomendowane w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (PTK/ESC 2021, PTK 2022, AHA 2023, ACC 2022, Sabouret 2022).

U pacjentów, u których docelowe stężenie LDL-C nie zostaje osiągnięte podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, wytyczne rekomendują zastosowanie inhibitorów PCSK9 (ACC 2022, PTK/ESC 2021, PTK 2022).

Ponadto wytyczne ACC-AHA 2020 oraz CCA/CCS 2021 na równi zalecają ezetymib lub inhibitory PCSK9 podczas nieosiągnięcia celu terapeutycznego na maksymalnej tolerowanej dawce statyn. Gdzie kanadyjskie wytyczne (CCA / CCS 2021) rekomendują intensyfikację leczenia hipolipemizującego ezetymibem i/lub inhibitorem PCSK9 u wszystkich pacjentów z prewencją wtórną CVD, u których stężenie LDL-C pozostaje na określonym poziomie podczas otrzymywania maksymalnej tolerowanej dawki statyn. Rekomendacje wyróżniają stosowanie inhibitora PCSK9 (alirokumab lub ewolokumab) w celu obniżenia poziomu LDL-C u pacjentów z heterozygotyczną FH bez klinicznego ASCVD, u których LDL-C pozostaje powyżej wartości docelowej, pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn z lub bez leczenia ezetymibem.

W polskich wytycznych (PTK 2022) podkreślono, że w formie jednej tabletki, dostępne są następujące połączenia: atorwastatyna + ezetymib oraz rozuwastatyna + ezetymib (bez określenia umiejscowienia skojarzenia w terapii). W wytycznych PTK 2022 podkreślono dodatkowo fakt, że zastosowanie skojarzeń w postaci pojedynczych tabletek wpływa na poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich.

W pozostałych odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki (AHA / ACC / ACCP / ASPC / NLA / PCNA 2023, NICE 2023, ACC 2022, Sabouret 2022, CCA / CCS 2021, ACC-AHA 2020). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje polskie</b>	
<b>PTK 2022</b> (Polska)  <b>Konflikt interesów:</b> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt	<b>Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce — IV Deklaracja Sopocka Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego</b> Lekami pierwszego rzutu są skuteczne statyny (rosuwastatyna i atorwastatyna), kolejnym krokiem jest terapia skojarzona z ezetymibem. Obecnie w Polsce dostępne są następujące SPC (lek złożony w postaci pojedynczej tabletki (ang. single pill

<sup>12</sup> Zgodnie z publikacją: Przetłumaczono z artykułu: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (European Heart Journal; 2021 — doi: 10.1093/eurheartj/ehab484). Wydanie polskie na zlecenie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje														
<p>interesów</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p>	<p>combination) zawierające dwa leki obniżające poziom lipidów w jednej tabletkie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atorwastatyna i ezetymib;</li> <li>• rozuwastatyna i ezetym b.</li> </ul> <p>Zgodnie z nowym oświadczeniem grupy roboczej Europejskiego Atherosclerosis Society (EAS), w grupie pacjentów z ASCVD ze stężeniem LDL-C <math>\geq 100</math> mg/dl, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia obniżającego stężenie lipidów (w tym statyny w monoterapii), leczenie skojarzone statyną o wysokiej intensywności działania z ezetymibem jest zalecana jako terapia pierwszego rzutu.</p> <p>Model oparty na wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zaleca rozpoczęcie terapii od statyny, dodanie ezetym bu (drugi lek doustny o innym mechanizmie działania) po kilku tygodniach, a w przypadku niepowodzenia leczenia – wprowadzenie dodatkowych iniekcji inhibitorów PCSK9.</p> <p>Nowoczesne formy farmakoterapii mogą zostać wykorzystane w poprawie przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjentów, a przez to w osiągnięciu docelowych stężeń lipidów.</p> <p>Siła zaleceń / Jakość dowodów: nie dotyczy</p>														
<p><b>PTK/ESC 2021*</b> <b>(Polska/Europa)</b></p> <p><b>Konflikt interesów:</b> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej</b></p> <p><u>Zalecenia dotyczące farmakologicznego obniżania poziomu cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości u pacjentów w wieku &lt;70 lat</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Jeżeli nie udaje się osiągnąć celów terapeutycznych podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny, zaleca się zastosowanie połączenia z ezetymibem (klasa I, poziom B)</i></li> <li>• <i>W ramach prewencji pierwotnej u pacjenta bardzo wysokiego ryzyka, lecz bez rodzinnej hipercholesterolemii FH (ang. familial hypercholesterolaemia), jeżeli docelowe stężenie LDL-C nie zostaje osiągnięte podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, można rozważyć kombinację obejmującą inhibitor PCSK9 (ang. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) (klasa IIb, poziom C)</i></li> <li>• <i>W ramach prewencji wtórnej u pacjenta, u którego docelowe stężenie LDL-C nie zostaje osiągnięte podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, zaleca się kombinację obejmującą inhibitor PCSK9 (klasa I, poziom A)</i></li> <li>• <i>U pacjentów bardzo wysokiego ryzyka z chorobą sercowo-naczyniową związaną z miażdżycą ASCVD (ang. atherosclerotic cardiovascular disease) lub innym poważnym czynnikiem ryzyka z FH, u których docelowe stężenie LDL-C nie zostaje osiągnięte podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, zaleca się terapię skojarzoną obejmującą inhibitor PCSK9 (klasa I, poziom C)</i></li> <li>• <i>Jeżeli schemat leczenia oparty na statynie nie jest tolerowany w jakiegokolwiek dawce (nawet po ponownej próbie), należy rozważyć ezetymib (klasa IIa, poziom B)</i></li> <li>• <i>Jeżeli schemat leczenia oparty na statynie nie jest tolerowany w jakiegokolwiek dawce (nawet po ponownej próbie), można rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 do ezetymibu (klasa IIa, poziom C)</i></li> </ul> <p>W wytycznych podkreślono, że dane uzasadniają stanowisko, że ezetymib (inh bitor absorpcji cholesterolu) powinien być uważany za terapię drugiej linii lub jako dodatek do statyn, gdy cel terapeutyczny nie zostaje osiągnięty albo gdy zastosowanie statyny nie jest możliwe.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii u osób starszych (&gt;70 r.ż.)</u></p> <p><i>Zaleca się leczenie statynami u starszych osób z ASCVD w taki sam sposób jak u osób młodszych (klasa I, poziom A)</i></p> <p><b>Spodziewana redukcja stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości dla różnych terapii – intensywność leczenia hipolipemizującego</b></p> <table border="1" data-bbox="411 1473 1430 1771"> <thead> <tr> <th>Leczenie</th> <th>Średnia redukcja LDL-C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Statyna w pośredniej dawce</td> <td>~30%</td> </tr> <tr> <td>Statyna w wysokiej dawce</td> <td>~50%</td> </tr> <tr> <td>Statyna w wysokiej dawce + ezetymib</td> <td>~65%</td> </tr> <tr> <td>Inh bitor PCSK9</td> <td>~60%</td> </tr> <tr> <td>Inh bitor PCSK9 + statyna w wysokiej dawce</td> <td>~75%</td> </tr> <tr> <td>Inh bitor PCSK9 + statyna w wysokiej dawce + ezetymib</td> <td>~85%</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Klasa zaleceń:</u></p> <p>klasa I - dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne (zaleca się lub jest wskazane);</p> <p>klasa II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne;</p> <p>klasa IIa - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu (należy rozważyć);</p> <p>klasa IIb - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie (można rozważyć);</p>	Leczenie	Średnia redukcja LDL-C	Statyna w pośredniej dawce	~30%	Statyna w wysokiej dawce	~50%	Statyna w wysokiej dawce + ezetymib	~65%	Inh bitor PCSK9	~60%	Inh bitor PCSK9 + statyna w wysokiej dawce	~75%	Inh bitor PCSK9 + statyna w wysokiej dawce + ezetymib	~85%
Leczenie	Średnia redukcja LDL-C														
Statyna w pośredniej dawce	~30%														
Statyna w wysokiej dawce	~50%														
Statyna w wysokiej dawce + ezetymib	~65%														
Inh bitor PCSK9	~60%														
Inh bitor PCSK9 + statyna w wysokiej dawce	~75%														
Inh bitor PCSK9 + statyna w wysokiej dawce + ezetymib	~85%														

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Poziom wiarygodności danych naukowych:</u>  poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz;  poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji;  poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</p>
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<p><b>AHA / ACC / ACCP / ASPC / NLA / PCNA 2023 (USA)</b></p> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak informacji</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące postępowania z pacjentami z przewlekłą chorobą wieńcową</b></p> <p><u>Zalecenia dotyczące gospodarki lipidowej</u>  U pacjentów z CCD, u których ryzyko jest bardzo wysokie i u których stosowana jest maksymalnie tolerowana terapia z zastosowaniem statyn z poziomem LDL-C <math>\geq 70</math> mg/dl (<math>\geq 1,8</math> mmol/l), ezetymib może być korzystny w celu dalszego zmniejszenia ryzyka MACE. [IIa, B-R]</p> <p>Wytyczne powołują się na wyniki badania IMPROVE-IT – ezetymib zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe po dodaniu do podstawowej terapii statyną.</p> <p>Dodanie ezetymibu do terapii statyną o umiarkowanej intensywności może zrekompensować obniżenie stężenia LDL-C obserwowane podczas terapii samą statyną o umiarkowanej intensywności.</p> <p><u>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki.</u></p> <p><u>Klasa zaleceń:</u>  Klasa 2a – umiarkowana, korzyść &gt;&gt; ryzyko</p> <p>Sugerowane zwroty do opisanie rekomendacji:  - jest rozsądne  - może być użyteczne/skuteczne/korzystne.</p> <p>Zwroty dotyczące efektywności porównawczej:  - leczenie/strategia A jest prawdopodobnie zalecane/wskazane w pierwszej kolejności przed leczeniem B.  - rozsądnie jest wybrać leczenie A zamiast leczenia B.</p> <p><u>Jakość dowodów:</u>  B-R – badania randomizowane (umiarkowana jakość dowodów: 1 lub więcej RCT, metaanalizy lub umiarkowanej jakości RCT)</p>
<p><b>NICE 2023 (Wielka Brytania)</b></p> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak informacji</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p>	<p><b>Choroby sercowo-naczyniowe: ocena i redukcja ryzyka, w tym modyfikacja profilu lipidowego</b></p> <p><u>Terapia modyfikująca profil lipidowy w pierwotnej i wtórnej profilaktyce chorób układu krążenia – profilaktyka wtórna u osób z cukrzycą typu 1 lub 2 i bez cukrzycy</u></p> <p>Rozpocząć leczenie statynami za pomocą atorwastatyny w dawce 80 mg. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych objawów należy zastosować zmniejszenie dawki: potencjalne interakcje leków, duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, preferencje pacjenta.</p> <p><u>Inne zalecane terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fibraty</li> <li>- kwas nikotynowy</li> <li>- sekwestranty kwasu żółciowego</li> </ul> <p>Wytyczne NICE 2023 odwołują się do stosowania innych terapii (<i>NICE technology appraisal guidance</i> dla poszczególnych subst. czynnych) w leczeniu zaburzeń lipidowych, do których należą m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ezetymib w leczeniu pierwotnej heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej i nierodzinnej – w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii w sytuacjach, gdy stężenie cholesterolu całkowitego lub LDL-C nie jest odpowiednio kontrolowane po początkowej terapii statyną należy rozważyć stosowanie ezetymibu w skojarzeniu ze statyną</li> <li>- Ikozapent etylowy w terapii statynami w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób z podwyższonym poziomem trójglicerydów</li> <li>- Alirokumab w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii</li> <li>- Ewolokumab w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii</li> </ul> <p><u>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki.</u></p> <p>Siła zaleceń / Jakość dowodów: nie przedstawiono</p>
<p><b>ACC 2022 (USA)</b></p> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak informacji</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p>	<p><b>Rola terapii niestatynowych w obniżaniu poziomu cholesterolu LDL, w kontroli ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowych – konsensus ekspertów</b></p> <p>U pacjentów z kliniczną ASCVD o wysokim ryzyku, u których rozważa się terapię mAb PCSK9 (inh bitory proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny 9), terapia obniżająca stężenie LDL-C powinna obejmować maksymalne tolerowane dawki statyn i ezetymibu.</p> <p><u>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki.</u></p> <p>Siła zaleceń / Jakość dowodów: nie przedstawiono</p> <p><b>Leczenie hipolipemizujące do roku po ostrym zespole wieńcowym: wytyczne francuskiego panelu</b></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Sabouret 2022 (Francja)</b></p> <p><b>Konflikt interesów:</b> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Sanofi France finansowała pomoc redakcyjną, ale nie brała udziału w projektowaniu manuskryptu, interpretacji danych ani prezentacji tekstu</p>	<p><b>ekspertów dotyczące wdrażania wytycznych w praktyce</b></p> <p>Panel ekspertów zaleca wczesne rozpoczynanie leczenia skojarzeniem statyn w wysokiej dawce w połączeniu z ezetym bem w celu uzyskania wcześniejszego i bardziej znaczącego spadku stężenia LDL-C.</p> <p>Leczenie obniżające stężenie lipidów należy rozpocząć jak najwcześniej, aby uzyskać szybkie i głębokie obniżenie stężenia LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej, stosując statyny o wysokiej intensywności (atorwastatynę lub rozuwastatynę) i ezetymib w ustalonej kombinacji przed wypisaniem ze szpitala.</p> <p><u>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki.</u></p> <hr/> <p>Siła zaleceń / Jakość dowodów: nie przedstawiono</p>
<p><b>CCA / CCS 2021 (Kanada)</b></p> <p><b>Konflikt interesów:</b> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące leczenia dyslipidemii w celu zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym u dorosłych</b></p> <p>W przypadku wszystkich pacjentów w ramach prewencji wtórnej CVD zalecane jest stosowanie statyn o wysokiej intensywności w połączeniu z odpowiednią zmianą stylu życia. W przypadku pacjentów, którzy nie tolerują statyn w wysokich dawkach, zalecana jest maksymalna tolerowana dawka. (Silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <p>Zaleca się intensyfikację leczenia hipolipemizującego inhibitorem PCSK9 (ewolokumab lub alirokumab) — z lub bez zastosowania ezetymibu — u pacjentów w ramach prewencji wtórnej CVD, u których wykazano największą korzyść z leczenia inhibitorem PCSK9, u których stężenie LDL-C wynosi <math>\geq 1,8</math> mmol/l (lub nie-HDL-C <math>\geq 2,4</math> mmol/l lub ApoB <math>\geq 0,7</math> g/l) podczas otrzymywania maksymalnej tolerowanej dawki statyn (Silne zalecenie; dowody umiarkowanej jakości).</p> <p><b>Zaleca się intensyfikację leczenia hipolipemizującego ezetymibem i/lub inhibitorem PCSK9 u wszystkich pacjentów w ramach prewencji wtórnej CVD, u których stężenie LDL-C pozostaje na poziomie <math>\geq 1,8</math> mmol/l (lub nie-HDL-C <math>\geq 2,4</math> mmol/l lub ApoB <math>\geq 0,7</math> g/L) podczas otrzymywania maksymalnej tolerowanej dawki statyn.</b> (Silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <p>Jeśli ezetymib jest stosowany początkowo, a stężenie LDL-C pozostaje na poziomie <math>\geq 1,8</math> mmol/l (lub nie-HDL-C <math>\geq 2,4</math> mmol/l lub ApoB <math>\geq 0,7</math> g/l), zaleca się rozpoczęcie terapii inhibitorem PCSK9 (Silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <p>Zaleca się stosowanie IPE (ikozapent etylowy) w celu zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z ASCVD lub cukrzycą i <math>\geq 1</math> czynnikiem ryzyka CVD, u których na czczo występuje podwyższone stężenie triglicerydów na poziomie 1,5-5,6 mmol/l, pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyn (Silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <p>Zaleca się stosowanie inhibitora PCSK9 (alirokumab lub ewolokumab) w celu obniżenia poziomu LDL-C u pacjentów z heterozygotyczną FH bez klinicznego ASCVD, u których LDL-C pozostaje powyżej wartości docelowej (tj. LDL-C <math>\geq 2,5</math> mmol/l lub <math>&lt; 50\%</math> zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowych lub ApoB <math>\geq 0,85</math> mg/dl lub nie-HDL-C <math>\geq 3,2</math> mmol/l) pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn z lub bez leczenia ezetymibem (Silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <p>Zaleca się stosowanie inhibitora PCSK9 (alirokumab lub ewolokumab) u pacjentów z heterozygotyczną FH i ASCVD, u których LDL-C utrzymuje się powyżej progu <math>\geq 1,8</math> mmol/l (lub ApoB <math>\geq 0,7</math> mg/dl lub nie-HDL-C <math>\geq 2,4</math> mmol/L) pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn z ezetym bem lub bez (Silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <p><u>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki.</u></p> <hr/> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>Wysoka jakość – spójne dowody pochodzące z dobrze przeprowadzonych RCT lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych;</i></p> <p><i>Umiarkowana jakość – dowody z RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, wady metodologiczne, dowody pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wiarygodne dowody z badań obserwacyjnych;</i></p> <p><i>Niska jakość – dowody dla co najmniej jednego krytycznego punktu końcowego z badań obserwacyjnych, z badań RCT z poważnymi ograniczeniami lub dowodów pośrednich;</i></p> <p><i>Bardzo niska jakość – dowody dla co najmniej jednego krytycznego punktu końcowego z niesystematycznych obserwacji klinicznych lub pośrednich dowodów.</i></p> <hr/> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>Słaba rekomendacja – zalecenia wymagają dokładnego rozważenia za i przeciw, aby określić najlepszy sposób postępowania;</i></p> <p><i>Silna rekomendacja – przy zastosowaniu się do zaleceń pacjenci osiągną większe korzyści niż szkody.</i></p>
<p><b>ACC-AHA 2020 (USA)</b></p> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak informacji</p> <p><b>Źródło finansowania:</b></p>	<p><b>Opieka indywidualna zapobiegająca chorobom układu krążenia – wytyczne ACC/AHA</b></p> <p><u>Pacjenci z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowych**</u></p> <p>U pacjentów, u których stosowana jest maksymalna tolerowana dawka statyn z poziomem LDL-C <math>\geq 70</math> mg/dl (<math>\geq 1,8</math> mmol/l) rozsądne jest dodanie ezetymibu lub inhibitora PCSK9.</p> <p>** Bardzo wysokie ryzyko obejmuje: wiele poważnych zdarzeń ASCVD w wywiadzie lub 1 poważny</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
brak informacji	<p>przypadek ASCVD oraz liczne czynniki ryzyka (wiek <math>\geq 65</math> lat, heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, operacja pomostowania aortalno-wieńcowego lub przezskórna interwencja wieńcowa w wywiadzie, cukrzyca, nadciśnienie, przewlekła choroba nerek, palenie tytoniu, utrzymujące się podwyższone stężenie LDL-C lub niewydolność serca w wywiadzie).</p> <p><u>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki.</u></p>
	Siła zaleceń / Jakość dowodów: nie przedstawiono

\* Zgodnie z publikacją: *Przetłumaczono z artykułu: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (European Heart Journal; 2021 — doi: 10.1093/eurheartj/ehab484). Wydanie polskie na zlecenie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.*

AACE — American Association of Clinical Endocrinologists; ACC — American College of Cardiology; ACE — American College of Endocrinology; AHA — American Heart Association; ACS - ostry zespół wieńcowy, ang. Acute Coronary Syndrome; CCD – przewlekła choroba wieńcowa (ang. chronic coronary disease); CVD – choroba układu krążenia, ang. cardiovascular diseases; EAS – European Atherosclerosis Society; ESC – European Society of Cardiology (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne); FH - rodzinna hipercholesterolemia, ang. familial hypercholesterolaemia; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; NICE – National Institute of Health and Care Excellence; PTK - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; PTL — Polskie Towarzystwo Lipidologiczne; SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network; SPC – lek złożony w postaci pojedynczej tabletki (ang. single pill combination); UK - United Kingdom; PCSK9 – Inhibitory proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny 9; IPE – ikozapent etylowy;

Na poniższym rysunku zaprezentowano ścieżkę postępowania u dorosłych pacjentów w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym opracowaną na podstawie wytycznych klinicznych oraz aktualnego obwieszczenia MZ<sup>13</sup> dot. finansowania terapii, w tym wskazaniu.

#### Rysunek 1. Postępowanie w przypadku prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego z uwzględnieniem umiejscowienia wnioskowanej terapii

<p style="text-align: center;"><b>Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie – leki wpływające na gospodarkę lipidową</b></p> <p>terapie refundowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• statyny (atorwastatyna, lowastatyna, rozuwastatyną, simwastatyna)**</li> <li>• fibraty (ciprofibrat i fenofibrat)**</li> <li>• leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego (ezetymib)**</li> <li>• skojarzenie: statyny + ezetymib**</li> <li>• inhibitory PCSK9* (alirokumab, ewolokumab, inklisiran)</li> </ul>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

PCSK9 – Inhibitory proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny 9

\* dostępne w ramach PL B. 101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)” wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz leczenie dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

\*\* leki dostępne w ramach refundacji aptecznej – katalog A (refundacja z odpłatnością 30%) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii/mieszanej hiperlipemii

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. W ramach prac otrzymano 1 opinię ekspercką: od prof. dr hab. n. med. Krystiana Wity, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii.

Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

<sup>13</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r.

Tabela 11. Opinia eksperta klinicznego

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Terapia złożona dwulekowa stosowana w postaci dwóch oddzielnych preparatów / tabletek stwarza większe ryzyko niestosowania się pacjentów do zaleceń lekarza i wynikiem tego jest mniejszy stopień osiągnięcia celu terapeutycznego przez chorego. Terapia złożona stosowana w postaci 1 tabletki zwiększa stosowanie się pacjenta do zaleceń i przez to zwiększa szansę odniesienia korzyści z leczenia, czyli w tym przypadku zmniejszenia ryzyka zawału serca i/lub hospitalizacji.
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Koordynowana opieka u osób po zawale serca – program KOS-zawał – aktualnie realizowany z rozszerzeniem nadzoru nad osiągnięciem celu terapeutycznego w zakresie LDL (kontrolne refundowane oznaczenia lipidogramu) Rozszerzenie nadzoru lipidowego (LDL-cholesterol) nad każdym pacjentem po wszczęciu stentu dowieńcowego lub po chirurgicznej rewaskularyzacji wieńcowej – obligatoryjne badania lipidogramu po zabiegu z ich powtarzaniem po zmianie leczenia przeciwolesterolowego do czasu osiągnięcia pożądanej wartości LDL-cholesterolu
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Nie dostrzegam problemów, ponieważ pacjent otrzyma lek dwuskładnikowy w dotychczas stosowanych dawkach, ale tym razem nie w dwóch lecz w 1 tabletkę
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie widzę możliwości nadużyć w sytuacji rejestrowania każdej recepty pacjenta i dedykowanej dla pacjenta dawki 1 x dziennie po 1 tabletkę
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>bardziej skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii	Dwie grupy: 1) rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia 2) pacjenci bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w szczególności po zawale serca, po kardiokirurgicznej rewaskularyzacji wieńcowej, po wszczęciu stentu dowieńcowego oraz z rozszaną zaawansowaną miażdżycą tętnic wieńcowych nie kwalifikujących się do leczenia rewaskularyzacyjnego
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii	1) Pacjenci, którzy wykazują nietolerancję statyn w postaci bólów mięśniowych, lecz ci pacjenci są już wcześniej dyskwalifikowani z takiego leczenia po pierwszej lub kolejnych próbach zastosowania statyny w monoterapii 2) Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące antykoncepcji 3) pacjenci z czynną chorobą wątroby

Poniżej zaprezentowano informacje o aktualnie stosowanych technologiach oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii na podstawie opinii eksperta.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących aktualnie	Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	atorwastatyna	50%	Jest refundowana	Ograniczona skuteczność w osiągnięciu celu terapeutycznego w monoterapii
	rozuwastatyna	50%	Jest refundowana	Ograniczona skuteczność w osiągnięciu celu terapeutycznego w monoterapii
	ezetymib	10%	Jest refundowana	Zbyt rzadko jest stosowany, rekomenduje się terapię złożoną ze statyną
	ewolokumab, alirokumab	1 promil	Jest refundowany w ramach programu lekowego, ale dopiero gdy LDL > 100mg/dl pomimo maksymalnej terapii statyna/ezetymib	Zbyt rzadko stosowany z uwagi na próg refundacyjny
	inklisiran	Sporadycznie stosowany	Refundowany w ramach programu lekowego	Zbyt rzadko stosowany z uwagi na próg refundacyjny

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r.<sup>14</sup> w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023, poz. 97), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w zapobieganiu zdarzeń sercowo-naczyniowych czy też w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii/mieszanej hiperlipemii są:

- w ramach refundacji aptecznej – katalog A (refundacja z odpłatnością 30%):
  - grupa limitowa 46.0 — leki wpływające na gospodarkę lipidową — inhibitory reduktazy HMG-CoA: atorwastatyna, lowastatyna, rozuwastatyna, simwastatyna;
  - grupa limitowa 47.0 — leki wpływające na gospodarkę lipidową — fibryny: ciprofibrat i fenofibrat;
  - grupa limitowa 48.0 — leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego: ezetymib, ezetymib + rozuwastatyna, ezetymib + atorwastatyna.
- w ramach programu lekowego B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)” refundowane są:
  - alirokumab<sup>15</sup>;
  - ewolokumab<sup>15</sup>;
  - inklisiran<sup>15</sup>;
  - lomitapid<sup>16</sup>.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla skojarzenia ezetymibu oraz atorwastatyny stosowanej w jednej tabletkie wskazał jednoczesne stosowanie ezetymibu oraz atorwastatyny w dwóch oddzielnych tabletkach.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

**Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
ezetymib + atorwastatyna	<p>Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Mizetam może być stosowany w leczeniu zastępczym u pacjentów, którzy są już odpowiednio kontrolowani podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu oraz atorwastatyny. W związku z powyższym, stosowanie ezetymibu lub atorwastatyny w monoterapii nie stanowi technologii opcjonalnej dla wnioskowanego preparatu. Na liście refundacyjnej znajdują się również inne preparaty złożone zawierające ezetymib + statyny, tj. preparaty zawierające ezetymib + rozuwastatynę. (...)</p> <p>(...) ponadto jak zaznaczono w ChPL Mizetam, wnioskowany lek można zastosować jedynie u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej terapię skojarzoną atorwastatyną i ezetymibem, podawanych w formie dwóch oddzielnych tabletek (brak możliwości zastosowania produktu leczniczego Mizetam u pacjentów leczonych rozuwastatyną i ezetymibem). W ramach niniejszej analizy przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Mizetam będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu ezetymibu i atorwastatyny w dawkach identycznych, jak te w preparacie złożonym Mizetam.</p>	<p>Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest prawidłowy. Szczegółowy komentarz pod tabelą.</p>

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę pokrywa się z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję: prof. dr hab. n. med. Krystiana Wita, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii.

Ekspert zaznaczył, że zastosowanie statyn w monoterapii wiąże się z ograniczoną skutecznością, a ezetymib w monoterapii jest rzadko stosowany i rekomenduje się terapię złożoną ze statyną.

<sup>14</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2023-r>

<sup>15</sup> wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz leczenie dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

<sup>16</sup> we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną



Zgodnie z ChPL lek Mizetam można zastosować jedynie u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej terapię skojarzoną atorwastatyną i ezetymibem, podawanych w formie dwóch oddzielnych tabletek.

Ponadto, w odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie rekomenduje się zastosowanie statyn, a w przypadku uzyskania pożądanego celu terapeutycznego rekomendowana jest farmakoterapia skojarzona z ezetymibem lub inhibitorem PCSK9. Wytyczne polskie (PTK 2022) i zagraniczne (NICE 2023, Sabouret 2022) jako jedną z rekomendowanych statyn wymieniają atorwastatynę, tym samym należy uznać, że skojarzenie atorwastatyny z ezetymibem jest zalecane w najnowszych rekomendacjach.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Mizetam) w populacji pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia <sup>a</sup>	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<i>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.</i>	<i>Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.</i>	Kryteria PICO zostały zdefiniowane prawidłowo, jednak analizę kliniczną przeprowadzono w populacji innej niż wnioskowana. Komentarz w 4.1.3.2.
Interwencja	<i>Produkt złożony, zawierający ezetymib i atorwastatynę w jednej tabletkie (ezetymib/atorwastatyna). 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.</i>	<i>Brak pojedynczej tabletki, tj. stosowanie ezetymibu lub atorwastatyny w dwóch oddzielnych tabletkach.</i>	-
Komparator*	<i>Terapia skojarzona prowadzona jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi ezetymib i atorwastatynę (ezetymib + atorwastatyna), w dawkach adekwatnych jak te w preparacie złożonym.</i>	<i>Brak terapii skojarzonej, tj. ezetymib lub atorwastatyna stosowane w monoterapii. Ezetymib i atorwastatyna stosowane w innych dawkach niż w preparacie złożonym z jednej tabletki.</i>	Komentarz w rozdz. 3.6.
Punkty końcowe	<p><u>W zakresie skuteczności leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej;</li> <li>• w zakresie zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym: <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpienie zawału mięśnia sercowego;</li> <li>– wystąpienie przemijającego ataku niedokrwiennego;</li> <li>– wystąpienie udaru mózgu;</li> <li>– nagły zgon sercowy;</li> <li>– zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>– hospitalizacja z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>W zakresie bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane;</li> </ul>	<i>Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.</i>	-

Parametr	Kryteria włączenia <sup>^</sup>	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem;</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.</li> </ul>		
Typ badań**	Badania randomizowane, z grupą kontrolną.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Opisy przypadków.</li> <li>– Odpowiedzi/komentarze na badania.</li> <li>– Badania pogładowe.</li> <li>– Badania retrospektywne.</li> <li>– Badania nierandomizowane.</li> <li>– Badania bez grupy kontrolnej.</li> <li>– Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.</li> <li>– Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowych traktowano jako nadrzędne).</li> <li>– Analizy post-hoc do badań włączonych do przeglądu, w których nie raportowano wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie.</li> </ul>	-
Stan publikacji	Nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego.	-	-

\* Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej: nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator

\*\* Kryteria selekcji opracowań wtórnych: opracowania, w których przejrzano co najmniej 2 bazy danych spośród (Medline/PubMed, Cochrane, Embase). Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy. Wykluczano: opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne); opracowania o niejasnej lub nieopisanym metodzie (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii); opracowania, w których nie wykonano przeglądu w co najmniej 2 bazach danych (spośród Medline/PubMed, Cochrane, Embase); opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy; odpowiedzi na badania; abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej: badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world data, real world evidence): prospektywne; retrospektywne; obserwacyjne; bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów). Wykluczano: badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo); opisy przypadków; prace pogładowe; odpowiedzi na badania; abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE oraz the Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań klinicznych oraz materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano również bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 31.05.2023 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 21.11.2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedną publikację dotyczącą dwóch randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych (NCT01370603 oraz NCT01370590), w których porównano preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) z terapią skojarzoną za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) podawanych w oddzielnych tabletkach – publikacja Bays 2015.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań wtórnych wnioskodawca nie zidentyfikował publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia.

W ramach wyszukiwania badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wnioskodawca odnalazł badania: Katzmann 2020, Rea 2021 oraz Barlett 2017, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania Bays 2015.

**Tabela 15. Skrótowa charakterystyka badania Bays 2015 włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe									
<p><b>Bays 2015</b> (NCT01370603; NCT01370590) <u>Źródło finansowania:</u> Merck &amp; Co. Inc.</p>	<p><b>Typ badania:</b> wieloośrodkowe, randomizowane badanie, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby w układzie naprzemiennym (<i>crossover study</i>).</p> <p><b>Hipoteza:</b> <i>equivalence</i></p> <p>Badanie Bays 2015 składało się z dwóch badań (każde z badań miało po dwa okresy obserwacji), oba okresy dzielił 6 tygodniowy czas „wypłukania”, w trakcie którego pacjenci otrzymywali placebo:</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie 1: preparat złożony (ezetym b 10 mg+atorwastatyna 20 mg)</li> <li>Badanie 2: preparat złożony (ezetym b 10 mg+atorwastatyna 40 mg)</li> </ul> <p><b>Komparator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie 1: terapia dwutabletkowa: ezetymib 10 mg / atorwastatyna 20 mg;</li> <li>Badanie 2: terapia dwutabletkowa: ezetymib 10 mg / atorwastatyna 40 mg;</li> </ul> <p><b>Czas obserwacji:</b> 2 x 6 tygodni (każdą z interwencji stosowano 6 tygodni).</p> <p><b>Analiza ITT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Analiza skuteczności: <i>per protocol</i> (PP)</li> <li>Analiza bezpieczeństwa: wszyscy, którzy dostali co najmniej 1 dawkę leku</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kobiety i mężczyźni wieku od 18 do 80 lat;</li> <li>Hipercholesterolemia;</li> <li>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.</li> </ul> <p><b>Wybrane kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z wysokim ryzykiem (ChNS lub ekwiwalent ChNS)</li> <li>Przekroczenie prawidłowego poziomu enzymów wątrobowych (&gt;2x GGN ALT, AST), &gt;3x GGN kinazy kreatyninowej (CK) oraz TG &gt; 400 mg/dL;</li> <li>Miopatia lub rabdomioliza w wyniku leczenia statynami lub ezetymibem;</li> <li>Nadwrażliwość lub nietolerancja atorwastatyny lub ezetymibu;</li> <li>Niekontrolowane zaburzenia rytmu serca lub niestabilny obraz EKG, niekontrolowane nadciśnienie;</li> <li>Stwierdzona homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna lub afereza LDL,</li> <li>eGFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i klinicznie istotna choroba nerek.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Badanie 1: EZE10/ATO20</th> <th>Badanie 2: EZE10/ATO40</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Okres 1</b></td> <td>— 203 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 203 pacjentów leczonych preparatem złożonym;</td> <td>— 164 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 164 pacjentów leczonych preparatem złożonym;</td> </tr> <tr> <td><b>Okres 2</b></td> <td>— 192 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 187</td> <td>— 154 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 150</td> </tr> </tbody> </table>		Badanie 1: EZE10/ATO20	Badanie 2: EZE10/ATO40	<b>Okres 1</b>	— 203 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 203 pacjentów leczonych preparatem złożonym;	— 164 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 164 pacjentów leczonych preparatem złożonym;	<b>Okres 2</b>	— 192 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 187	— 154 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 150	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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;</li> <li>Analiza bezpieczeństwa.</li> </ul>
	Badanie 1: EZE10/ATO20	Badanie 2: EZE10/ATO40										
<b>Okres 1</b>	— 203 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 203 pacjentów leczonych preparatem złożonym;	— 164 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 164 pacjentów leczonych preparatem złożonym;										
<b>Okres 2</b>	— 192 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 187	— 154 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 150										

Badanie	Metodyka	Populacja		Punkty końcowe
		pacjentów leczonych preparatem złożonym;	pacjentów leczonych preparatem złożonym;	
		<b>Analiza skuteczności</b> — 346 pacjentów stosujących terapię skojarzoną, 353 pacjentów leczonych preparatem złożonym, dane podane łącznie dla okresu I i II.	<b>Analiza skuteczności</b> — 280 pacjentów stosujących terapię skojarzoną, 280 pacjentów leczonych preparatem złożonym, dane podane łącznie dla okresu I i II.	
		<b>Analiza bezpieczeństwa</b> — 388 pacjentów stosujących terapię skojarzoną, 383 pacjentów leczonych preparatem złożonym, dane podane łącznie dla okresu I i II.	<b>Analiza bezpieczeństwa</b> — 313 pacjentów stosujących terapię skojarzoną, 303 pacjentów leczonych preparatem złożonym, dane podane łącznie dla okresu I i II.	

Ato — atorwastatyna; ALT — aminotransferaza alaninowa; AST — aminotransferaza asparaginianowa; Eze — ezetym b; ChNS — choroba niedokrwienna serca; eGFR — szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej; EKG — elektrokardiogram; FDC — terapia lekiem złożonym (ang. fixed-dose combination); 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; TG — triglicerydy; HDL-C — lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. high-density lipoprotein cholesterol)

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB, wersja 2). W przypadku badania Bays 2015, dla wszystkich analizowanych domen z wyjątkiem domeny „odchylenia od zaplanowanych interwencji”, uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Jak wskazuje wnioskodawca: *„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.”*

Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy. Szczegółowa ocena badania Bays 2015 znajduje się w rozdz. 3.4 AKL wnioskodawcy.

#### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rodz. 7.2.a AKL wnioskodawcy):

- *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.*

#### Komentarz analityków Agencji:

W ramach odpowiedzi na pismo Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawca podkreślił, że: *„(...) Należy podkreślić, że niekwestionowanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (zwłaszcza choroby niedokrwiennej serca) zarówno u mężczyzn, jak i kobiet jest występowanie hipercholesterolemii. Wyniki badań epidemiologicznych, jak również badań oceniających zmiany angiograficzne lub objawy kliniczne potwierdziły znaczenie cholesterolu frakcji LDL w patogenezie miażdżycy. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej jako główne źródło danych przedstawionych w ramach AEK wykorzystano jedyne zidentyfikowane badanie dla wnioskowanej interwencji, które przeprowadzono w populacji pacjentów z hipercholesterolemią (...).”*

Ponadto wnioskodawca podkreślił, że w toku przeprowadzonego dodatkowego wyszukiwania systematycznego nie zidentyfikowano badań, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego.

Analicyści Agencji zgadzają się z ograniczeniem wskazanym przez wnioskodawcę, oraz faktem, że hipercholesterolemia jest czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Jednakże należy podkreślić, że kryteria wyłączenia z badania Bays 2015 zostały jasno zdefiniowane tj.: z badania wyłączano pacjentów z wysokim ryzykiem choroby niedokrwiennej serca lub ostrym zespołem wieńcowym. Tym samym w AKL nie przedstawiono dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej terapii we wnioskowanym wskazaniu, a istnieje wątpliwość czy populację włączoną do badania Bays 2015 można uznać za częściowo pokrywającą się z populacją wnioskowaną. W związku z powyższym wyniki analizy klinicznej nie odzwierciedlają w pełni omawianego problemu zdrowotnego.

- *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 tabletkce, jak również zmniejszyło się ryzyko śmiertelnych i niezakończonych zgonem zdarzeń sercowo-naczyniowych.*

#### **Komentarz analityków Agencji:**

Należy również zaznaczyć, że zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Mizetam dane dot. skuteczności klinicznej zostały oparte na badaniach przeprowadzonych w populacji pacjentów z hiperlipidemią lub hipercholesterolemią rodzinną (HeFH), chorobą niedokrwinną serca lub wieloma czynnikami ryzyka ( $\geq 2$ ) sercowo-naczyniowego oraz stężeniem LDL-C  $\geq 130$  mg/dl. Ponadto dane w ChPL pochodzą z porównań skojarzenia ezetymibu i atorwastatyny stosowanych w dwóch oddzielnych tabletkach względem monoterapii atorwastatyną lub placebo.

- *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).*

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- Populacja uwzględniona w badaniach opisanych w publikacji Bays 2015 była szersza w zakresie poprzedniego leczenia, tj.: analiza uwzględniała pacjentów z wcześniej nieleczoną hipercholesterolemią oraz pacjentów leczonych wyłącznie statynami, natomiast lek Mizetam może być stosowany wyłącznie u pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach.
- Badanie Bays 2015 przeprowadzono w metodologii cross-over. W celu eliminacji efektu przeniesienia (tzw.: carry-over) zastosowano 6-tygodniowy okres wypłukania (wash-out period). Zdarzenia niepożądane w analizie bezpieczeństwa przypisywane były do stosowanej interwencji lub komparatora, niezależnie od sekwencji (ze względu na charakter cross-over badania).

### **4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

#### **Ograniczenia dostępnych danych według wnioskodawcy (rodz. 7.2.2 AKL wnioskodawcy):**

- *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:*
- *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].

#### Komentarz analityków Agencji:

w badaniu Bays 2015 nie przeprowadzano również oceny jakości życia pacjentów.

- 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.

#### Komentarz analityków Agencji:

Analitycy Agencji zgadzają się z ograniczeniem wskazanym przez wnioskodawcę, jednak należy podkreślić, że analiza w populacji per protocol może skutkować zaburzeniem wyjściowej charakterystyki porównywanych grup utworzonych w wyniku randomizacji, co może wpływać na interpretację wyników. Ponadto w publikacji Bays 2015 nie przedstawiono wyników dla pierwszorzędnego punktu końcowego w populacji FAS (cała analizowana populacja, ang. Full Analysis Set), tym samym nie ma możliwości weryfikacji, czy wyniki oszacowań dla populacji FAS były w rzeczywistości zbieżne z tymi uzyskanymi 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.

#### Komentarz Analityków Agencji:

W ramach badania Bays 2015 nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ezetymibu + atorwastatyna w dawce 10 mg + 10 mg, tym samym brak jest dowodów naukowych dotyczących zastosowania tej dawki we wnioskowanej populacji pacjentów.

- 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](http://clinicaltrials.gov).

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach w ramach oceny skuteczności poglądowo przedstawiono wyniki z publikacji Bays 2015 (RCT przeprowadzony w układzie naprzemiennym (crossover study)) dla dwóch uwzględnionych badań:

- Badanie 1: preparat złożony (ezetymib 10 mg+atorwastatyna 20 mg) vs terapia dwutabletkowa (ezetymib 10 mg / atorwastatyna 20 mg);
- Badanie 2: preparat złożony (ezetymib 10 mg+atorwastatyna 40 mg) vs terapia dwutabletkowa (ezetymib 10 mg / atorwastatyna 40 mg).

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Wyniki badania Bays 2015 (Badanie 1: EZE10/ATO20 i Badanie 2: EZE10/ATO40)

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego atorwastatynę z ezetymibem (Eze+Ato), a terapią skojarzoną opartą na podawaniu

atorwastatyny i ezetymibu (Eze / Ato) w odrębnych produktach po 6 tygodniowym okresie leczenia, w zakresie:

- procentowej zmiany stężenia cholesterolu LDL (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- procentowej zmiany stężenia cholesterolu całkowitego;
- procentowej zmiany stężenia triglicerydów;
- procentowej zmiany stężenia cholesterolu HDL;
- procentowej zmiany stężenia cholesterolu nie-HDL;
- procentowej zmiany apolipoproteiny B (Apo-B).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 16 Wyniki analizy skuteczności: względna zmiana poziomu parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej (publikacja Bays 2015)**

Punkt końcowy	Badanie*	Średnia (SD)		MD (95% CI)	Wartość p
		Eze + Ato	Eze/Ato		
Procentowa zmiana poziomu LDL-C	Badanie 1	-54 (17,25)	-53,8 (17,8)	-0,20 (-2,80; 2,40)	0,878
	Badanie 2	-58,9 (17,07)	-58,7 (17,7)	-0,2 (-3,08; 2,68)	0,890
Procentowa zmiana poziomu TC	Badanie 1	-38,1 (12,46)	-38,5 (13,29)	0,40 (-1,51; 2,31)	0,682
	Badanie 2	-43 (12,81)	-42,9 (12,81)	-0,10 (-2,22; 2,02)	0,926
Procentowa zmiana poziomu TG	Badanie 1	-28,3 (41,22)	-29,9 (24,67)	1,60 (-3,45; 6,65)	0,533
	Badanie 2	-36,2 (39,27)	-36,2 (23,5)	0,00 (-5,36; 5,36)	1,000
Procentowa zmiana poziomu HDL-C	Badanie 1	5,4 (12,46)	4,6 (12,34)	0,80 (-1,04; 2,64)	0,394
	Badanie 2	2,3 (12,81)	2,6 (12,81)	-0,30 (-2,42; 1,82)	0,781
Procentowa zmiana poziomu nie-HDL-C	Badanie 1	-50,1 (15,34)	-50,2 (16,13)	0,10 (-2,23; 2,43)	0,933
	Badanie 2	-55,4 (16,22)	-55,2 (15,37)	-0,20 (-2,82; 2,42)	0,881
Procentowa zmiana poziomu Apo-B**	Badanie 1	-42,6 (15,32)	-43,3 (15,16)	0,70 (-1,56; 2,96)	0,545
	Badanie 2	-48,7 (14,46)	-48,3 (14,49)	-0,40 (-2,80; 2,00)	0,745

LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol); TC – cholesterol całkowity (ang. total cholesterol); TG – trójglicerydy; HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein cholesterol); Apo-B – apolipoproteina B,

Eze + Ato preparat złożony: ezetymib + atorwastatyna; Eze / Ato – terapia dwutabletkowa: ezetymib / atorwastatyna

\* Badanie 1: N<sub>Eze+Ato</sub> = 353; N<sub>Eze / Ato</sub> = 346, dawka ezetymibu 10 mg, dawka atorwastatyny 20 mg;

Badanie 2: N<sub>Eze+Ato</sub> = 280; N<sub>Eze / Ato</sub> = 280, dawka ezetymibu 10 mg, dawka atorwastatyny 40 mg;

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

\*\* jak wskazano w AKL wnioskodawcy, dane zaczerpnięte ze strony clinicaltrials.gov. Badanie 1: N<sub>Eze+Ato</sub> = 352; N<sub>Eze / Ato</sub> = 345; Badanie 2: N<sub>Eze+Ato</sub> = 278; N<sub>Eze / Ato</sub> = 279

#### 4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Wyniki badania Bays 2015 (Badanie 1: EZE10/ATO20 i Badanie 2: EZE10/ATO40)

Przeprowadzone porównanie profilu bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę i terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym przyjmowaniu ezetymibu i atorwastatyny w postaci odrębnych produktów, wykazało brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem (co najmniej 1 zdarzenie);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem (zdarzenia określone przez badacza);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ogółem;
- przekroczenia norm stężenia enzymów wątrobowych;
- pozostałych zdarzeń niepożądanych (m.in. reakcje alergiczne, przekroczenie  $\geq 10$  GGN kinazy kreatynowej, zdarzeń związanych z przewodem pokarmowym).

W badaniu Bays 2015 nie odnotowano żadnych zgonów.



Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 17 Wyniki analizy bezpieczeństwa (publikacja Bays 2015)**

Zdarzenie	Eze + Ato		Eze / Ato		OR (95%CI)	p	RD (95%CI)	p
	N	n (%)	N	n (%)				
<b>Badanie 1 (ezetymib 10 mg, atorwastatyna 20 mg)</b>								
Zgony		0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-	-
AEs ogółem		94 (24,5)		103 (26,5)	0,90 (0,65; 1,24)	0,524	-2,00 (-8,16; 4,15)	0,524
SAEs		2 (0,5)		4 (1,0)	0,50 (0,09; 2,77)	0,430	-0,51 (-1,75; 0,73)	0,420
AEs związane z leczeniem		15 (3,9)		17 (4,4)	0,89 (0,44; 1,81)	0,746	-0,46 (-3,28; 2,35)	0,746
AEs prowadzące do przerwania leczenia ogółem		6 (1,6)		10 (2,6)	0,60 (0,22; 1,67)	0,330	-1,01 (-3,02; 1,00)	0,324
ALT $\geq 3$ x ULN	383	1 (0,3)	388	1 (0,3)	1,01 (0,06; 16,26)	0,993	0,00 (-0,71; 0,72)	0,993
ALT $\geq 5$ x ULN		0 (0,0)		1 (0,3)	0,34 (0,01; 8,29)	0,506	-0,26 (-0,97; 0,46)	0,479
AST $\geq 3$ x ULN		1 (0,3)		1 (0,3)	1,01 (0,06; 16,26)	0,993	0,00 (-0,71; 0,72)	0,993
ALT i AST $\geq 3$ x ULN		0 (0,0)		1 (0,3)	0,34 (0,01; 8,29)	0,506	0,26 (-0,97; 0,46)	0,479
CK $\geq 10$ x ULN		1 (0,3)		0 (0,0)	3,05 (0,12; 75,04)	0,496	0,26 (-0,46; 0,98)	0,476
Reakcje alergiczne		4 (1,0)		4 (1,0)	1,01 (0,25; 4,08)	0,985	0,01 (-1,42; 1,44)	0,985
AEs związane z przewodem pokarmowym		17 (4,4)		14 (3,6)	1,24 (0,60; 2,55)	0,558	0,83 (-1,94; 3,60)	0,558
<b>Badanie 2 (ezetymib 10 mg, atorwastatyna 40 mg)</b>								
Zgony		0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-	-
AE ogółem		91 (30,0)		86 (27,5)	1,13 (0,80; 1,61)	0,483	2,56 (-4,59; 9,71)	0,483
SAEs		3 (1,0)		2 (0,6)	1,56 (0,26; 9,37)	0,630	0,35 (-1,07; 1,77)	0,628
AEs związane z leczeniem		25 (8,3)		16 (5,1)	1,67 (0,87; 3,19)	0,122	3,14 (-0,80; 7,08)	0,118
AEs prowadzące do przerwania leczenia ogółem		5 (1,7)		8 (2,6)	0,64 (0,21; 1,98)	0,438	-0,91 (-3,17; 1,36)	0,433
ALT $\geq 3$ x ULN	303	1 (0,3)	313	2 (0,6)	0,51 (0,05; 5,71)	0,589	-0,31 (-1,40; 0,78)	0,580
ALT $\geq 5$ x ULN		1 (0,3)		0 (0,0)	3,11 (0,13; 76,62)	0,488	0,33 (-0,57; 1,23)	0,474
AST $\geq 3$ x ULN		0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-	-
ALT i AST $\geq 3$ x ULN		0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-	-
CK $\geq 10$ x ULN		0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-	-
Reakcje alergiczne		5 (0,3)		3 (1,0)	1,73 (0,41; 7,32)	0,454	0,69 (-1,10; 2,49)	0,450
AEs związane z przewodem pokarmowym		16 (5,3)		19 (6,1)	0,86 (0,44; 1,71)	0,672	-0,79 (-4,44; 2,86)	0,672

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; CK- kinaza kreatynowa; GGN – górna granica normy; SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)  
Eze + Ato preparat złożony: ezetymib + atorwastatyna; Eze / Ato – terapia dwutabletkowa: ezetymib / atorwastatyna

#### 4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

#### 4.2.3.2. **Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

##### **Informacje na podstawie ChPL**

###### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenie de novo lub nasilają już występującą miastenie lub miastenie oczną. Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu Mizetam. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

###### 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.

###### 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.

#### Enzymy wątrobowe

W czasie kontrolowanych badań klinicznych, u pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i statynę, zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy ( $\geq 3$ -krotność górnego zakresu wartości prawidłowych [GGN]). Zaleca się wykonywanie testów określających czynność wątroby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, a następnie okresowo powtarzać. (...) 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.

#### 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. (...)

#### 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. (...)

#### **EMA, FDA, URPL**

W ramach dodatkowych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa Mizetam, wnioskodawca opisał:

- dane z systemu VigiAcces (międzynarodowa baza danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre)
- dane z systemu ADRReports (baza European database of suspected adverse drug reaction report [EudraVigilance]) prowadzonej przez EMA.

Do bazy VigiAcces na dzień 31.05.2023 r. najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie stosowania preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę należały: choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (888 pojedynczych przypadków), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (510 pojedynczych przypadków), zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania (473 przypadki) oraz choroby układu nerwowego (437 przypadki). Szczegóły dot. zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków via baza VigiAcces znajdują się w rozdz. 5.1 AKL wnioskodawcy.

Do bazy ADRReports na dzień 31.05.2023 r. zgłoszono łącznie 1 273 działań niepożądanych zgłoszonych przez osoby wykonujące zawody medyczne oraz 353 273 działań niepożądanych zgłoszonych przez osoby nie wykonujących zawodów medycznych. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie stosowania preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę należały: zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania, nieprawidłowe wyniki badań oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Szczegóły dot. zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków via baza ADRReports znajdują się w rozdz. 5.2 AKL wnioskodawcy.

## Komunikaty Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB)

Nie odnaleziono specjalnych komunikatów dot. leku Mizetam. Odnaleziono natomiast plan podsumowania zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP). Szczegóły opisano w rozdz. 3.1.1.2 niniejszej AWA.

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Mizetam) w populacji pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym.

Ocena skuteczności preparatu złożonego Mizetam względem terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny w dawkach 10 i 20 mg lub 10 i 40 mg została przeprowadzona na podstawie parametrów biochemicznych, określonych przez autorów publikacji Bays 2015, jako I- i II- rzędowe punkty końcowe. W badaniach opisanych w publikacji Bays 2015 porównywano równowagę stosowania ezetymibu i atorwastatyny w preparacie złożonym względem tych substancji czynnych podawanych w oddzielnych produktach. Podkreślić należy, iż z badania Bays 2015 wyłączano pacjentów z wysokim ryzykiem choroby niedokrwiennej serca lub ostrym zespołem wieńcowym. Tym samym w AKL nie przedstawiono dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej terapii we wnioskowanym wskazaniu.

W żadnym z punktów końcowych w analizie skuteczności nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi metodami leczenia (brak istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w zakresie procentowej zmiany stężenia cholesterolu LDL (pierwszorzędowy punkt końcowy), procentowej zmiany stężenia cholesterolu całkowitego, procentowej zmiany stężenia triglicerydów, procentowej zmiany stężenia cholesterolu HDL, procentowej zmiany stężenia cholesterolu nie-HDL oraz procentowej zmiany apolipoproteiny B (Apo-B).

Ocena bezpieczeństwa również nie wskazała istotnej statystycznie różnicy w profilach bezpieczeństwa (brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem (co najmniej 1 zdarzenie), ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem (zdarzenia określone przez badacza), zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ogółem, przekroczenia norm stężenia enzymów wątrobowych oraz pozostałych zdarzeń niepożądanych (m.in. reakcje alergiczne, przekroczenie  $\geq 10$  GGN kinazy kreatynowej, zdarzeń związanych z przewodem pokarmowym).

#### Ograniczenia analizy klinicznej

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami. Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, iż przeprowadzono ją w populacji innej niż wnioskowana: z badania wyłączano pacjentów z wysokim ryzykiem choroby niedokrwiennej serca lub ostrym zespołem wieńcowym. Ponadto badanie Bays 2015 zostało przeprowadzone w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, leczonych wyłącznie statynami bądź leczonych statynami i ezetymibem. Należy podkreślić, że lek Mizetam we wnioskowanym wskazaniu może być stosowany wyłącznie u pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach. Należy podkreślić, że w ramach badania Bays 2015 nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ezetymibu + atorwastatyna w dawce 10 mg + 10 mg.

Nie odnaleziono innych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania ezetymibu + atorwastatyny (Mizetam) w ramach jednej tabletki w leczeniu substytucyjnym, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i 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.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Dodatkowo przeprowadzono analizę ilorazu kosztu i efektu, w której przyjęto tożsame założenia jak w analizie minimalizacji kosztów dotyczące porównywalnej skuteczności wnioskowanej interwencji i komparatora.

##### Populacja

Wnioskodawca wskazuje, że *analiza dotyczy populacji w całym zakresie zarejestrowanych wskazań oraz wskazaniu dodatkowym*. Z uwagi na powyższe, populacja uwzględniona w analizie obejmuje stosowanie produktu leczniczego Mizetam w:

- leczeniu wspomagającym 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 (wskazanie aktualnie objęte finansowaniem ze środków publicznych);
- leczeniu substytucyjnym, stosowanym 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 (wskazanie wnioskowane).

##### Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą jest lek Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), natomiast jako komparator wybrano schemat ezetymib oraz atorwastatyna stosowane w dwóch, oddzielnych tabletkach, w dawkach identycznych, jak w produkcie leczniczym Mizetam.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenta).

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 30-dniowym horyzoncie czasowym.

##### Model

Wnioskodawca przedstawił model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel. Analizowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne różnicujące porównywane technologie medyczne, tj. koszty leków w odniesieniu do jednego pacjenta. Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta w całym zakresie zarejestrowanych wskazań oraz wskazaniu dodatkowym.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka populacji

Populację docelową, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, stanowią pacjenci z chorobą niedokrwienną serca i 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.

Wnioskodawca wskazuje, że *analiza dotyczy populacji w całym zakresie zarejestrowanych wskazań oraz wskazaniu dodatkowym*. Technologia lekowa Mizetam jest zarejestrowana oraz aktualnie refundowana również 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.

#### Skuteczność kliniczna

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię lekiem Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) względem terapii ezetymibem i atorwastatyną w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym Mizetam przyjęto, że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa.

#### Uwzględnione koszty

W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt terapii produktem leczniczym Mizetam (ezetymib + atorwastatyna),
- koszt terapii refundowanymi preparatami zawierającymi w oddzielnych tabletkach ezetymib i atorwastatynę.

W analizie pominięto koszty przepisania leków, monitorowania leczenia, leczenia działań niepożądanych z uwagi, iż stanowią one koszty nieróżnicujące.

- Koszty wnioskowanej technologii i komparatora

Przyjęto, że produkt Mizetam będzie wydawany pacjentom [redacted] odpłatnością i będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego. Średni ważony koszt za tabletkę leku Mizetam z perspektywy wspólnej oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 20.10.2023 r., natomiast w analizie z perspektywy NFZ oparto się na danych NFZ za sierpień 2023 r<sup>17</sup>.

Szczegółowe zestawienie cen dla wnioskowanych prezentacji leku Mizetam przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18 Wnioskowana cena poszczególnych prezentacji leku Mizetam

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

<sup>17</sup> <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8502.html>

- Koszty komparatora

Uwzględniono średni ważony koszt (udziałem w rynku wszystkich preparatów zawierających daną substancję w oparciu o dane sprzedażowe) za tabletkę ezetymibu 10 mg i atorwastatyny 10 mg, 20 mg, 40 mg. Dane sprzedażowe dla poszczególnych preparatów przyjęto na podstawie danych NFZ za sierpień 2023 r. Uwzględniono dane po wejściu przepisów nowelizacji ustawy refundacyjnej z dnia 13 lipca 2023 r, w których określono warunki refundacji leków dla populacji 65+. +. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19 Ceny komparatorów

Substancja, dawka	Koszt za tabletkę [PLN]		
	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]	Perspektywa pacjenta* [PLN]
Ezetym b 10 mg	■	■	■
Atorwastatyna 10 mg	■	■	■
Atorwastatyna 20 mg	■	■	■
Atorwastatyna 40 mg	■	■	■

\* perspektywa uwzględniona w BIA

### Użyteczności

Obliczenia ilorazu kosztu i efektu oparto na wartościach użyteczności dla polskiej populacji. Uwzględniono wartość użyteczności wynoszącą ■ dla populacji ogólnej pacjentów z chorobą niedokrwinną w Polsce na podstawie publikacji De Smedt 2013. Przyjęto taką samą wartość dla chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

### Dyskontowanie

Ponieważ horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie przekracza jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej



Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Wyniki analizy minimalizacji kosztów i ilorazu kosztu i efektu dla porównania Mizetam vs. preparaty w oddzielnych tabletkach, 30-dniowy horyzont czasowy

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	10 mg + 10 mg	10 mg + 20 mg	10 mg + 40 mg	10 mg + 10 mg	10 mg + 20 mg	10 mg + 40 mg
Koszt preparatów oddzielnych [PLN]	■	■	■	■	■	■
Koszt preparatu Mizetam [PLN]	■	■	■	■	■	■
Różnica kosztów (Mizetam vs preparaty oddzielne) [PLN]	■	■	■	■	■	■
Efekt [QALY]	■	■	■	■	■	■

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	10 mg + 10 mg	10 mg + 20 mg	10 mg + 40 mg	10 mg + 10 mg	10 mg + 20 mg	10 mg + 40 mg
CUR preparatów oddzielnych [PLN]	■	■	■	■	■	■
CUR preparatu Mizetam [PLN]	■	■	■	■	■	■

Skróty: QALY - lata życia skorygowane o jakość, ang. quality adjusted life years; CUR - współczynnik użyteczności kosztów ang. cost-utility ratio,

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej



Z uwagi na fakt, iż nie przedłożono badania RCT dowodzącego wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem, zachodzą okoliczności wynikające z **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Powyższe ceny zbytu netto leku Mizetam, dla których koszt terapii z zastosowaniem ezetymibu i atorwastatyny podawanymi w oddzielnych tabletkach jest taki sam jak koszt terapii lekiem Mizetam są zgodne z oszacowaniami wynikającymi z § 5 ust. 4 Rozporządzenia.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy:



Żaden z testowanych scenariuszy analizy wrażliwości nie spowodował zmiany wniosku względem analizy podstawowej.



Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano w rozdz. 3.2 AE Wnioskodawcy oraz w modelu farmakoekonomicznym.

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Analiza wnioskodawcy dotyczy populacji w całym zakresie zarejestrowanych wskazań. Technologia lekowa Mizetam jest zarejestrowana oraz aktualnie refundowana 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. Biorąc powyższe pod uwagę, analiza ekonomiczna dot. populacji szerszej niż wnioskowana. Niemniej powyższe nie ma wpływu na uzyskane wyniki, gdyż wyniki analizy klinicznej nie zostały w tym zakresie uwzględnione.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Jako komparator wybrano schemat ezetym b oraz atorwastatyna stosowane w dwóch, oddzielnych tabletkach, w dawkach identycznych, jak w produkcie leczniczym Mizetam. Biorą pod uwagę wskazanie wnioskowane, które zakłada m.in. stosowanie Mizetamu u pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, obrany komparator jest prawidłowy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię lekiem Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) względem terapii ezetymibem i atorwastatyną w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym Mizetam, przyjęto, że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Ze względu na brak dowodów jako technika analityczna powinna zostać przeprowadzona analiza kosztów konsekwencji. Aczkolwiek należy mieć na uwadze, że ocenie podlega produkt złożony zawierający te same substancje czynne w tej samej proporcji co w produktach pojedynczych.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących terapię lekiem Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) względem terapii ezetymibem i atorwastatyną w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym Mizetam we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca arbitralnie przyjął, że produkt złożony i produkty stosowane w oddzielnych tabletkach nie różnią się skutecznością i bezpieczeństwem. Niemniej dowody kliniczne przedstawione w AKL dotyczą populacji z hipercholesterolemią bez wysokiego ryzyka choroby niedokrwiennej serca.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w 30-dniowym horyzoncie czasowym.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	ND	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ponieważ horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie przekracza jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony w bazie informacji medycznej Medline (Pubmed).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Podano informację, że uwzględniono badania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy pod względem raportowanych wartości użyteczności.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 4. AE):

- *Arbitralny wybór krótkiego horyzontu obserwacji. Hipercholesterolemia jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż 1 miesiąc, jednak należy podkreślić, że wybór horyzontu obserwacji nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora (te same substancje czynne stosowane w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego). Przyjęty 30-dniowy horyzont analizy jest wygodny ze względu na wielkość wnioskowanych do refundacji opakowań preparatu Mizetam (tj. 30 tabletek).*
- *Nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie proporcji pacjentów, którzy stosują ezetymib w zakresie wskazań zdefiniowanych dla wnioskowanego leku. W analizie przyjęto dane dostarczone przez czołową firmę monitorującą rynek leków (IQVIA).*
- *Ze względu na oparcie obliczeń na realnych danych o wartości refundacji oraz faktu, że zarówno wnioskowana technologia jak i technologie opcjonalne dostępne są na liście 65+, nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie cen progowych dla perspektywy NFZ. W analizie przedstawiono bardzo konserwatywne podejście, w którym cena progowa wnioskowanej technologii nie uwzględnia faktu, że lek ten będzie również refundowany na liście 65+ (co sztucznie zawyża koszt technologii wnioskowanej, przy której koszty jej stosowania zrównują się z kosztami technologii opcjonalnych).*

#### Dodatkowe uwagi analityków Agencji

- Ze względu na brak badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia przede wszystkim w odniesieniu do populacji wnioskowanej, wskazujące, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne odpowiednią techniką w ramach analizy ekonomicznej powinna być analiza konsekwencji-kosztów. Aczkolwiek należy mieć na uwadze, że ocenie podlega produkt złożony zawierający te same substancje czynne o tej samej mocy co w produktach pojedynczych.
- W ramach analizy wspólnej nie uwzględniono kosztu leczenia komparatorem po stronie pacjenta, wynikającego z braku refundacji ezetymibu we wnioskowanym wskazaniu.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

- *W ramach analizy ilorazu kosztu i efektu założono wartość użyteczności dla populacji polskich pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Nie zakładano wartości użyteczności dla ostrego zespołu wieńcowego. Jest to jednak naszym zdaniem nieistotne ograniczenie, ponieważ wnioskowana technologia nie wpływa inkrementalnie lub dekrementalnie na użyteczność stanu zdrowia w porównaniu do technologii opcjonalnych (założenie stanowiące podstawę zasadności przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów).*

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń. Podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen. Wnioskodawca wskazał, że walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu.

#### Walidacja zewnętrzna

Ze względu na uwzględnienie w modelu jedynie danych kosztowych, odstąpiono od przeprowadzania walidacji zewnętrznej.

#### Walidacja konwergencji

Wnioskodawca w wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikował żadnej analizy ekonomicznej, która posłużyłaby do przeprowadzenia walidacji konwergencji.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia oszacowań własnych. Wątpliwości dotyczące założeń zostały częściowo przetestowane w analizie wrażliwości wnioskodawcy.

#### 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania ezetymibu + atorwastatyny (Mizetam) w ramach jednej tabletki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i 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.

Z uwagi na fakt, iż nie przedłożono badania RCT dowodzącego wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem, zachodzą okoliczności wynikające z **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Ceny zbytu netto leku Mizetam, dla których koszt terapii z zastosowaniem ezetymibu i atorwastatyny podawanymi w oddzielnych tabletkach jest taki sam jak koszt terapii lekiem Mizetam jest zgodny z oszacowaniami wynikającymi z § 5 ust. 4 Rozporządzenia.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami.

Ze względu na brak badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia przede wszystkim w odniesieniu do populacji wnioskowanej, wskazujące, że porównywane technologie (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne odpowiednią techniką w ramach analizy ekonomicznej powinna być analiza konsekwencji kosztów. Aczkolwiek trzeba mieć na uwadze, że ocenie podlega kontynuacja leczenia tymi samymi substancjami czynnymi w jednej tabletkie, o tej samej mocy.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) w leczeniu pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie.

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Przedstawiono także analizę dopłat pacjentów.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

##### Kluczowe założenia

Wnioskodawca wskazuje, że analiza dotyczy populacji w całym zakresie zarejestrowanych wskazań (wnioskowanym i aktualnie refundowanym). Technologia lekowa Mizetam jest zarejestrowana oraz aktualnie refundowana 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.

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

##### Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym założono, że we wnioskowanej populacji nie jest rozszerzone refundowanie leczenia produktem Mizetam (jest on 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) i stosowane są aktualnie refundowane produkty zawierające ezetymib i atorwastatynę oraz preparat Tulip.

##### Scenariusz „nowy”

Scenariusz nowy zdefiniowano jako rozszerzenie refundacji preparatu Mizetam o wskazanie wnioskowane.

##### Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego, wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego, różniących się stopniem przejęcia rynku przez preparat Mizetam) oraz jednokierunkowej analizy wrażliwości.

##### Instrument podziału ryzyka

##### Grupa limitowa

Wnioskowana jest refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej – 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację wnioskowaną oszacowano w oparciu o dane GUS 2022 (liczba osób powyżej 15 r.ż. w Polsce), odsetka przebytych zawałów serca wśród osób powyżej 15. roku życia raportowanego w Stanie zdrowia ludności Polski w 2019 wynoszącego [redacted] oraz liczby pacjentów po przebytych zawałach serca stosujących połączenie statyna+ezetymib ([redacted]) na podstawie Kuriera Medycznego 2022 i rejestru KOS (dane nieopublikowane).

Populację stosującą Mizetam w scenariuszu istniejącym/nowym (obejmującą oba wskazania zarejestrowane) oszacowano na podstawie prognoz sprzedaży wnioskowanego leku.

W scenariuszu istniejącym preparat 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. Poza tym we wskazaniu wnioskowanym stosowane są aktualnie refundowane preparaty ezetymibu i atorwastatyny oraz preparat Tulip Combo. Aby oszacować liczbę pacjentów stosujących powyższe produkty lecznicze w latach 2023-2024 (scenariusz istniejący) przeprowadzono prognozę sprzedaży refundowanych preparatów ezetymibu i atorwastatyny oraz Mizetamu w oparciu o dane NFZ za okres maj 2022 – sierpień 2023 oraz preparatu Tulip za okres marzec 2023 – sierpień 2023 (ekstrapolacja liniowa). W obliczeniach zaznaczono, że refundowany ezetymib stanowi [redacted] rynku ezetymibu (dane IQVIA 2023), co oznacza, że pozostała część populacji stosuje nierefundowany ezetymib, a więc nie jest uwzględniona w obliczeniach. Wyniki oszacowań dla preparatu Mizetam przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Oszacowania wnioskodawcy prognozowana liczebność populacji stosująca Mizetam w scenariuszu istniejącym**

Parametr	Wariant najbardziej prawdopodobny		Wariant minimalny		Wariant maksymalny		Uzasadnienie parametryzacji
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	
Liczba pacjentów leczonych Mizetam, 10 mg/10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Prognoza sprzedaży oparta o dane NFZ. Założenie o braku rozszerzenia refundacji Mizetam
Liczba pacjentów leczonych Mizetam, 10 mg/20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Liczba pacjentów leczonych Mizetam, 10 mg/40 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Suma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

W scenariuszu nowym założono, że refundacja preparatu Mizetam rozszerzy się o wskazanie wnioskowane. Celem oszacowania liczebności populacji dla rozszerzonego wskazania (obejmującego aktualnie refundowane oraz wnioskowane) przeprowadzono prognozę sprzedaży produktu Mizetam sumując prognozę sprzedaży leku w obecnie refundowanym wskazaniu w oparciu o dane NFZ z okresu maj 2022-sierpień 2023 (ekstrapolacja liniowa) ważoną udziałem danej prezentacji leku oraz prognozę sprzedaży leku we wskazaniu wnioskowanym dostarczoną przez wnioskodawcę. Przyjęto, że populacja stosująca atorwastatynę i ezetymib w oddzielnych tabletkach w scenariuszu nowym zmniejszy się o oszacowaną liczbę pacjentów stosujących Mizetam w nowym wskazaniu.

Oszacowaną liczebność populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Oszacowania wnioskodawcy – prognozowana liczebność populacji stosującej Mizetam w scenariuszu nowym**

Parametr	Wariant prawdopodobny		Wariant minimalny		Wariant maksymalny		Uzasadnienie parametryzacji
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	
Liczba pacjentów leczonych Mizetam, 10 mg/10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Prognoza sprzedaży oparta o dane NFZ oraz szacunki wnioskodawcy. Założenie o rozszerzeniu wskazania refundacyjnego dla Mizetam
Liczba pacjentów leczonych Mizetam, 10 mg/20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Liczba pacjentów leczonych Mizetam, 10 mg/40 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Suma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

## Koszty

W modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Pozostałe kategorie kosztów (tj. koszt podania leczenia, koszt monitorowania leczenia i koszt leczenia zdarzeń niepożądanych) w opinii wnioskodawcy nie różnicują ocenianych technologii. Szczegóły dotyczące kosztów leku Mizetam przedstawiono w rozdz. 5.1.2.

- Koszty komparatora

Uwzględniono średni ważony (udziałem w rynku wszystkich preparatów zawierających daną substancję w oparciu o dane sprzedażowe) za tabletkę ezetymibu 10 mg i atorwastatyny 10 mg, 20 mg, 40 mg. Dane sprzedażowe dla poszczególnych preparatów przyjęto na podstawie danych NFZ za sierpień 2023. Uwzględniono dane po wejściu przepisów nowelizacji ustawy refundacyjnej z dnia 13 lipca 2023 r, w których określono warunki refundacji leków dla populacji 65+. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 24. Koszty komparatora**

Substancja, dawka	Koszt za tabletkę [PLN]	
	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa pacjenta [PLN]
Ezetymib 10 mg		
Atorwastatyna 10 mg		
Atorwastatyna 20 mg		
Atorwastatyna 40 mg		

## Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania z uwzględnieniem wariantu minimalnego oraz maksymalnego oszacowań populacji oraz jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą oszacowanie liczebności populacji z uwzględnieniem sprzedaży także nierefundowanego ezetymibu.

Liczebność populacji docelowej została oparta na prognozie sprzedaży całego rynku ezetymibu, Mizetamu oraz Tulipu, danych NFZ za sierpień 2023 - udział atorwastatyny 10 mg, 20 mg oraz 40 mg w rynku wszystkich statyn oraz danych literaturowych - Bytci 2021, określających odsetek pacjentów na monoterapii ezetymibem oraz Rea 2021, w którym porównano populacje leczone jedną tabletką (ezetymib/statyna) oraz dwoma oddzielnymi tabletkami. Przyjęte założenia przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25. Założenia dla wariantu uwzględniającego 100% rynku ezetymibu**

Założenia dla wariantu analizy wrażliwości – 100% rynku ezetymibu	Odsetek	Źródło
Udział atorwastatyny 10 mg, 20 mg oraz 40 mg w całym rynku statyn		Raport NFZ sierpień 2023
Monoterapia ezetymibem		Bytci 2021
Ezetymib refundowany		Dane IQVIA
Odsetek pacjentów leczonych ezetymib/statyna (jedna tabletką)		Rea 2021

Z uwzględnieniem powyższych założeń oszacowano prognozowaną liczebność pacjentów kwalifikowanych do leczenia preparatem Mizetam, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Oszacowania wnioskodawcy prognozowana liczebność populacji stosującej Mizetam w scenariuszu analizy wrażliwości –**

Prezentacja	Najbardziej prawdopodobny		Minimalny		Maksymalny	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Mizetam 10 mg + 10 mg x 30						
Mizetam 10 mg + 20 mg x 30						
Mizetam 10 mg + 40 mg x 30						
<b>Suma</b>						

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wariant dla oszacowań populacji z uwzględnieniem pacjentów stosujących refundowany ezetymib

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących leczenie produktem leczniczym Mizetam w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] w II roku analizy.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*	[redacted]	[redacted]

\* w całym zakresie zarejestrowanych wskazań

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ)

Produkt leczniczy	Scenariusz obecny		Scenariusz nowy		Różnica	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Atorwastatyna 10 mg [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Atorwastatyna 20 mg [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Atorwastatyna 40 mg [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ezetymib 10 mg [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mizetam, 10 mg/10 mg [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mizetam, 10 mg/20 mg [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mizetam, 10 mg/40 mg [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mizetam – razem [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RAZEM [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 29. Analiza dopłat pacjenta

	Scenariusz obecny	Scenariusz nowy	Różnica	Różnica %
Mizetam, 10 mg/10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mizetam, 10 mg/20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mizetam, 10 mg/40 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przy założeniu, że refundacja preparatu Mizetam rozszerzy się o wskazanie wnioskowane. Celem oszacowania liczebności populacji dla rozszerzonego wskazania (obejmującego aktualnie refundowane oraz wnioskowane) przeprowadzono prognozę sprzedaży produktu Mizetam sumując prognozę sprzedaży leku w obecnie refundowanym wskazaniu w oparciu o dane NFZ z okresu maj 2022-sierpień 2023 (ekstrapolacja liniowa) ważoną udziałem danej prezentacji leku oraz prognozę sprzedaży leku we wskazaniu wnioskowanym dostarczoną przez wnioskodawcę. W oszacowaniach w analizie podstawowej nie uwzględniono pacjentów, którzy stosują obecnie we wskazaniu wnioskowanym nierefundowany ezetymib. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały przyjęte na podstawie prognozy wnioskodawcy oraz prognozy sprzedaży leków na podstawie danych NFZ (dolna i górna granica przedziału ufności). Nie uzasadniono, na jakiej podstawie prognoza wnioskodawcy przewiduje wskazany wzrost populacji. Ponadto w oszacowaniach uwzględniono tylko pacjentów stosujących we wnioskowanym wskazaniu refundowany ezetymib, czyli zgodnie z danymi IQVIA [redacted] rynku ezetymibu. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.3.1.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	<p>Produkt leczniczy Mizetam jest obecnie refundowany we wskazaniu: <i>Leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych 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 z odpłatnością 30%. Zgodnie z danymi NFZ Mizetam w 2022 r. stosowało 8 537 pacjentów</i> [redacted]</p> <p>Z kolei w przypadku objęcia refundacją leku Mizetam we wnioskowanym wskazaniu, liczba pacjentów według wnioskodawcy wzrosnie do [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji.</p> <p>Ekspert ankietowany przez Agencję, prof. Krystian Wita, w swojej opinii wskazał, że liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia lekiem Mizetam we wnioskowanym wskazaniu wynosi 30 000 pacjentów.</p> <p>Wg danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym (wraz z podkodami) ICD-10: I20, I21, I22, I23, I24, I25, E78.0, E78.2 stosująca atorwastatynę wyniosła: 1 450 032 w 2018 r., 1 448 097 w 2019 r., 1 353 647 w 2020 r., 1 366 101 w 2021 r. oraz 1 364 725 w 2022 r. Z uwagi na fakt, że ezetymib nie jest refundowany w zapobieganiu wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych,</p>



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		dane NFZ nie pozwalają na oszacowania dotyczące przyszłej sprzedaży leku z uwagi na brak szczegółowych danych dotyczących pacjentów, u których stosowane było skojarzenie ezetymibu i atorwastatyny we wnioskowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	■	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności ■ spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań, a także przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 5 AWB wnioskodawcy):

- *Niepewności dotyczące liczebności populacji docelowej, w której zostanie zastosowana wnioskowana technologia. W analizie wykorzystano prognozy sprzedażowe wnioskodawcy. Należy zauważyć, że wielkość populacji leczonej jest wprost proporcjonalna do oszczędności generowanych w systemie w związku z refundacją wnioskowanego leku. Stąd wydaje się, że ograniczenie to ma małą wagę i nie powinno wpływać na ocenę aspektu wpływu na budżet płatnika związanego z refundacją wnioskowanej technologii. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że mogą występować rozbieżności między szacunkami opartymi na danych epidemiologicznych oraz danymi sprzedażowymi a deklaracjami dostaw producenta, co wynikać może z ograniczenia dostępności substancji czynnych na rynku wykorzystywanych w produkcji lub ograniczeniami produkcyjnymi i logistycznymi po stronie producenta. Nie mniej warto podkreślić, że szacunki oparte na danych epidemiologicznych i sprzedażowych nie odbiegają w sposób bardzo istotny od szacunków przekazanych przez wnioskodawcę w deklaracji dostaw.*

**Komentarz analityka AOTMiT:** Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przy założeniu, że refundacja preparatu Mizetam rozszerzy się o wskazanie wnioskowane. Celem oszacowania liczebności populacji dla rozszerzonego wskazania (obejmującego aktualnie refundowane oraz wnioskowane) przeprowadzono prognozę sprzedaży Mizetamu sumując prognozę sprzedaży leku w obecnie refundowanym wskazaniu w oparciu o dane NFZ ważoną udziałem danej prezentacji leku oraz prognozę sprzedaży leku we wskazaniu wnioskowanym dostarczoną przez wnioskodawcę. Nie przedstawiono źródła ani uzasadnienia, na podstawie którego przeprowadzono prognozę wnioskodawcy.

- *Niepewność dotyczącą kosztów terapii – zarówno po stronie interwencji, jak i komparatora co jest związane z wejściem od 1 listopada 2023 DNUR (nowelizacji ustawy refundacyjnej) – dane wykorzystane w analizie pochodzą z okresu przed wejściem nowelizacji ustawy. Niepewność ta prawdopodobnie może mieć zmienne i być może nawet istotne znaczenie, szczególnie biorąc pod uwagę przepisy zmieniające wyliczanie cen i limitów leków, a także przepisy dotyczące korzyści ekonomicznych dla leków/substancji czynnych produkowanych w Polsce.*

#### Dodatkowe ograniczenia AWB według analityków Agencji

- W wariantcie podstawowym/minimalnym/maksymalnym BIA wnioskodawcy przyjęto prognozę sprzedaży Mizetamu we wskazaniu wnioskowanym dostarczoną przez wnioskodawcę. Nie przedstawiono wyjaśnienia co do przyjętego założenia. Ponadto populację oszacowano uwzględniając jedynie refundowany ezetymib (■ rynku wg danych IQVIA). Wariant uwzględniający ■ rynku ezetymibu został uwzględniony w analizie wrażliwości BIA, jednak wzrost populacji stosującej Mizetam względem wariantu uwzględniającego ■ rynku ezetymibu jest niewielki. W 2023 r. w AOTMiT toczyło się postępowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmiany wskazania refundacyjnego dla leków zawierających substancję ezetymibum (szczegóły: patrz 3.1.1.3). Wykonana prognoza wskazała na

zwiększanie się liczby bezwzględnej pacjentów, u których może dojść do suboptymalnej kontroli stężenia lipidów na terapii z wykorzystaniem wyłącznie statyn. W ramach oszacowań populacji wykazano, że udział ezetymibu wykazuje tendencję wzrostową, a według dopasowania trendów udziały mogą zawierać się między 13% a 24%. Przeprowadzona przez analityków Agencji analiza wpływu na budżet wykazała, że rozszerzenie kryterium refundacyjnego zgodnie z propozycją może zwiększyć populację korzystającą z realizacji recept na produkty jednoskładnikowe zawierające ezetymib nawet o 80%. Biorąc pod uwagę powyższe, oszacowania populacji przeprowadzone dla produktu Mizetam mogą być zaniżone, z uwagi na to, iż wśród lekarzy i pacjentów prawdopodobnie chętniej stosowane byłyby leki zawierające ezetymib i atorwastatynę w jednej tabletkie.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, uwzględniającą wariant minimalny oraz maksymalny oszacowań populacji analizy podstawowej oraz analizę wrażliwości uwzględniającą oszacowanie populacji na podstawie prognozy sprzedaży Mizetamu wykonanej dla [REDAKTOWANO] rynku ezetymibu, Mizetamu oraz Tulipu, danych NFZ za sierpień 2023 r.- udział atorwastatyny 10 mg, 20 mg oraz 40 mg w rynku wszystkich statyn oraz danych literaturowych - Bytci 2021, określających odsetek pacjentów na monoterapii ezetymibem oraz Rea 2021, w którym porównano populacje leczone jedną tabletką (ezetymib/statyna) oraz dwoma oddzielnymi.

#### Wariant minimalny/maksymalny analizy wrażliwości

[REDAKTOWANO]
---------------

#### Wariant dla oszacowań populacji z uwzględnieniem wszystkich pacjentów stosujących ezetymib

[REDAKTOWANO]

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących leczenie produktem leczniczym Mizetam w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [REDAKTOWANO] pacjentów w I roku oraz [REDAKTOWANO] w II roku analizy.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

\* w całym zakresie zarejestrowanych wskazań

[REDAKTOWANO]
---------------

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ)

Produkt leczniczy	Scenariusz obecny		Scenariusz nowy		Różnica	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Atorwastatyna 10 mg [PLN]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Atorwastatyna 20 mg [PLN]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Atorwastatyna 40 mg [PLN]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Ezetymib 10 mg [PLN]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Mizetam, 10 mg/10 mg [PLN]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

Produkt leczniczy	Scenariusz obecny		Scenariusz nowy		Różnica	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Mizetam, 10 mg/20 mg [PLN]						
Mizetam, 10 mg/40 mg [PLN]						
Mizetam – razem [PLN]						
RAZEM [PLN]						

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w rozdz. 3 i 4.2 BIA wnioskodawcy.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości.

Prof. Krystian Wita w swojej opinii wskazał, że liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia lekiem Mizetam we wnioskowanym wskazaniu wynosi 30 000 pacjentów, przy czym stosowałoby go 50% z nich. Zgodnie z założeniem wnioskodawcy, w przypadku rozszerzenia refundacji produktu Mizetam o wskazanie wnioskowane, populacja stosująca Mizetam zwiększy się w wariantcie prawdopodobnym analizy odpowiednio o [redacted] w I i II roku refundacji, natomiast w wariantcie analizy wrażliwości uwzględniającym [redacted] rynku ezetymibu wzrost populacji wyniesie odpowiednio [redacted] w I i II roku refundacji. Wariant analizy podstawowej zakłada [redacted] względem opinii eksperta, jednak należy zauważyć, że wg prof. Wity w obecnym wskazaniu refundacyjnym lek mógłby być stosowany przez 300 000 osób, natomiast brak jest danych NFZ, które pozwoliłyby na weryfikację tej liczby pacjentów. Leki zawierające atorwastatynę i ezetymib w jednej tabletkie w okresie od 01.2019 r. do 30.04.2022 r. nie znajdowały się na liście leków refundowanych. Od 1.05.2022 r. na liście znalazł się lek Mizetam zawierający omawiane substancje we wskazaniu: leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych 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. Dane NFZ za 2022 r. wskazują, że był on stosowany u 8 567 pacjentów, jednakże należy przypuszczać, że liczba pacjentów stosujących Mizetam w refundowanym obecnie wskazaniu nie ustabilizowała się i będzie wzrastała.

Biorąc natomiast pod uwagę zmiany dotyczące liczby pacjentów stosujących rozuwastatynę i ezetymib w jednej tabletkie zamiast dwóch, wskazujące, że w 2022 roku ponad 6 razy więcej pacjentów stosowało te leki w jednej tabletkie zamiast w dwóch oddzielnych należy przypuszczać, że podobna sytuacja wystąpi w przypadku leku Mizetam i przejmie on znaczną część rynku oddzielnych tabletek zawierających atorwastatynę i ezetymib. Wskazuje na to także opracowanie Agencji dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmiany wskazania refundacyjnego dla leków zawierających substancję ezetymibum, gdzie przeprowadzona przez analityków Agencji analiza wpływu na budżet wykazała, że rozszerzenie kryterium refundacyjnego zgodnie z propozycją może zwiększyć populację korzystającą z realizacji recept na produkty jednoskładnikowe zawierające ezetymib nawet o 80%.

Z uwagi na powyższe analitycy Agencji uznali, iż [redacted] i z tego względu odstąpiono od obliczeń własnych.

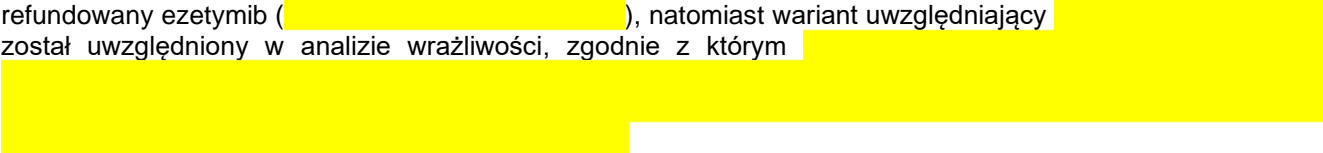
### 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) w leczeniu pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących leczenie produktem leczniczym Mizetam w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] w II roku analizy.

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji. W wariantcie podstawowym BIA populację oszacowano uwzględniając jedynie

refundowany ezetymib ( ), natomiast wariant uwzględniający  
został uwzględniony w analizie wrażliwości, zgodnie z którym



## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Nie dotyczy.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) w leczeniu substytucyjnym, stosowany w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwioną serca i 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 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 4.12.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Mizetam, ezetimibe, atorvastatin. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dot. leku Mizetam we wnioskowanym wskazaniu.

Odnaleziono niekonkluzywną rekomendację komisji francuskiej HAS z 2016 r dot. rozszerzenia wskazania dla innej technologii lekowej (nieдоступnej w Polsce) tj. Liptruzet zawierającej ezetimib oraz atorwastatynę. Rozszerzenie wskazania dot. zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym. W rekomendacji wskazano, że podmiot odpowiedzialny nie wnioskował o refundację produktu w tym wskazaniu, zaznaczono, że Liptruzet nie podlega refundacji ani nie jest dopuszczony do stosowania w szpitalu w omawianym wskazaniu.



## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.10.2023 r., znak PLR.4500.1735.2023.3.DŻY, PLR.4500.1736.2023.2.DŻY oraz PLR.4500.1737.2023.2.DŻY (data wpływu do AOTMiT: 05.10.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 10 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421601,
- Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 20 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421564,
- Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 40 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421526

we wskazaniu: zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i 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.

### Problem zdrowotny

Choroba niedokrwienność serca, ChNS (ICD-10: I20 - I25) to pojęcie obejmujące wszystkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego, bez względu na jego powód. Najczęstszą (>98% przypadków) przyczyną choroby niedokrwiennej serca jest miażdżyca tętnic wieńcowych, czyli choroba wieńcowa. W chorobie wieńcowej blaszka miażdżycowa rozwija się w tętnicy przez wiele lat. Wraz z jej powiększaniem się do mięśnia sercowego dopływa coraz mniej krwi, co powoduje jego niedokrwienie i niedotlenienie. Częstość występowania choroby wieńcowej w Polsce to 20–40/1000. Zazwyczaj pojawia się po 40. roku życia u mężczyzn i 50. roku życia u kobiet. Częstość występowania dławicy piersiowej zwiększa się u obu płci wraz z wiekiem (wynosi 5–7% i 10–12% u kobiet oraz 4–7% i 12–14% u mężczyzn, odpowiednio w wieku 45–64 lat i 65–84 lat). Rokowanie w chorobie wieńcowej zależy od zaawansowania choroby, od wieku pacjenta i chorób współistniejących. Około 1% pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową umiera w ciągu roku trwania choroby, natomiast u około 2% pojawia się zawał mięśnia sercowego.

Hipercholesterolemia (ICD-10: E78.0) i hiperlipidemia mieszana (ICD-10: E78.2) należą do zaburzeń lipidowych określanych mianem dyslipidemii. Dyslipidemia to stan, w którym stężenia którejkolwiek z frakcji lipidów i/lub lipoprotein w osoczu przekraczają wartości uznane za pożądane. Najnowsze analizy epidemiologiczne, pochodzące z wielośrodkowego badania stanu zdrowia ludności WOBASZ II, wskazują, że w latach 2013-2014 hipercholesterolemia występowała u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet pochodzących z reprezentatywnej grupy dorosłych Polaków. Zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi Głównego Urzędu Statystycznego, pod koniec grudnia 2020 r. liczebność dorosłych kobiet i mężczyzn w Polsce wynosiła odpowiednio 16 378 481 i 14 932 893 osób. Wskutek utrzymywania się wysokiego stężenia cholesterolu przez całe życie, bardzo wcześnie dochodzi do rozwoju miażdżycy i jej powikłań, w tym zgonu (np. zawał mięśnia sercowego) w młodym wieku. Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę przedwczesnych zgonów w Europie (4 mln rocznie) – z czego 31% stanowią zgony u mężczyzn i 26% u kobiet poniżej 65 r.ż.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla skojarzenia ezetymibu oraz atorwastatyny stosowanej w jednej tabletkie wskazał jednoczesne stosowanie ezetymibu oraz atorwastatyny w dwóch oddzielnych tabletkach.

Zgodnie z ChPL lek Mizetam można zastosować jedynie u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej terapię skojarzoną atorwastatyną i ezetymibem, podawanych w formie dwóch oddzielnych tabletek.

Ponadto, w odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie rekomenduje się zastosowanie statyn, a w przypadku uzyskania pożądanych celów terapeutycznych rekomendowana jest farmakoterapia skojarzona z ezetymibem.

### Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Mizetam) w populacji pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i ostrym zespołem wieńcowym.



Ocena skuteczności preparatu złożonego Mizetam względem terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny w dawkach 10 i 20 mg lub 10 i 40 mg została przeprowadzona na podstawie parametrów biochemicznych, określonych przez autorów publikacji Bays 2015, jako I- i II- rzędowe punkty końcowe. W badaniach opisanych w publikacji Bays 2015 porównywano równoważność stosowania ezetymibu i atorwastatyny w preparacie złożonym względem tych substancji czynnych podawanych w oddzielnych produktach. Podkreślić należy, iż z badania Bays 2015 wyłączano pacjentów z wysokim ryzykiem choroby niedokrwiennej serca lub ostrym zespołem wieńcowym. Tym samym w AKL nie przedstawiono dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej terapii we wnioskowanym wskazaniu.

W żadnym z punktów końcowych w analizie skuteczności nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem produktu złożonego zawierającego atorwastatynę z ezetymibem (Eze+Ato), a terapią skojarzoną opartą na podawaniu atorwastatyny i ezetymibu (Eze / Ato) w odrębnych produktach (brak istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy w zakresie: procentowej zmiany stężenia cholesterolu LDL (pierwszorzędowy punkt końcowy), procentowej zmiany stężenia cholesterolu całkowitego, procentowej zmiany stężenia triglicerydów, procentowej zmiany stężenia cholesterolu HDL, procentowej zmiany stężenia cholesterolu nie-HDL oraz procentowej zmiany apolipoproteiny B (Apo-B).

Ocena bezpieczeństwa również nie wskazała istotnej statystycznie różnicy w profilach bezpieczeństwa (brak istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem (co najmniej 1 zdarzenie), ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem (zdarzenia określone przez badacza), zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ogółem, przekroczenia norm stężenia enzymów wątrobowych oraz pozostałych zdarzeń niepożądanych (m.in. reakcje alergiczne, przekroczenie  $\geq 10$  GGN kinazy kreatynowej, zdarzeń związanych z przewodem pokarmowym). W badaniu nie odnotowano żadnych zgonów.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, iż przeprowadzono ją w populacji innej niż wnioskowana: z badania wyłączano pacjentów z wysokim ryzykiem choroby niedokrwiennej serca lub ostrym zespołem wieńcowym. Ponadto badanie Bays 2015 zostało przeprowadzone w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, leczonych wyłącznie statynami bądź leczonych statynami i ezetymibem. Należy podkreślić, że lek Mizetam może być stosowany wyłącznie u pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach. Należy podkreślić, że w ramach badania Bays 2015 nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ezetymibu + atorwastatyna w dawce 10 mg + 10 mg.

Nie odnaleziono innych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania ezetymibu + atorwastatyny (Mizetam) w ramach jednej tabletki w leczeniu substytucyjnym, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i 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.

. Z uwagi na fakt, iż nie przedłożono badania RCT dowodzącego wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem, zachodzą okoliczności wynikające z **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Ceny zbytu netto leku Mizetam, dla których koszt terapii z zastosowaniem ezetymibu i atorwastatyny podawanymi w oddzielnych tabletkach jest taki sam jak koszt terapii lekiem Mizetam jest zgodny z oszacowaniami wynikającymi z § 5 ust. 4 Rozporządzenia.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami: ze względu na brak badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia przede wszystkim w odniesieniu do populacji wnioskowanej, wskazujące, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są

terapeutycznie równorzędne odpowiednią techniką w ramach analizy ekonomicznej powinna być analiza konsekwencji kosztów. Aczkolwiek trzeba mieć na uwadze, że ocenie podlega kontynuacja leczenia tymi samymi substancjami czynnymi w jednej tabletkie, o tej samej mocy co w produktach pojedynczych.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) w leczeniu pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących leczenie produktem leczniczym Mizetam w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] w II roku analizy.

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji. W wariantcie podstawowym BIA populację oszacowano uwzględniając jedynie refundowany ezetymib ([redacted]), natomiast wariant uwzględniający [redacted] został uwzględniony w analizie wrażliwości, zgodnie z którym [redacted]

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dot. leku Mizetam we wnioskowanym wskazaniu.

### **Uwagi dodatkowe**

Brak.

## 11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 34. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:</p> <p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Nie uwzględniono wytycznych klinicznych ACC 2022, NICE 2023, CCA 2021, SIGN 2017, konsensus ekspercki: UK 2022, PCS 2022, AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023, RACGP 2023, CCS 2021, ACDPA 2023, ACC-AHA 2019, USPSTF 2022 oraz Sabouret 2022 opublikowanych przed datą złożenia wniosku. Opis wytycznych klinicznych w ramach analizy problemu decyzyjnego proszę przedstawić w taki sposób, aby bezpośrednio odnosił się do zaleceń we wnioskowanym wskazaniu tj. zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwieniową serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie</p>	NIE	Część wskazanych wytycznych klinicznych nie została opisana przez Wnioskodawcę w odpowiedni, wystarczający sposób, odnoszący się do zaleceń we wnioskowanym wskazaniu.
<p>W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>2. BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono obliczeń z perspektywy wspólnej tj.: w z perspektywy NFZ i pacjentów.</p>	NIE	Przedstawiono uzasadnienie dot. braku oszacowań z perspektywy wspólnej. Analitycy Agencji pozostają na stanowisku, że zgodnie z wytycznymi HTA z 2016 r. w ramach BIA należy przedstawić wyniki z perspektywy wspólnej, jeżeli występuje współpłacenie po stronie pacjenta.
<p>Wskazanie źródeł danych:</p> <p>3. Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zweryfikować, stanowiących materiał dostarczony przez Wnioskodawcę (raport IQVIA).</p>	NIE	Wnioskodawca nie dostarczył danych w celu weryfikacji, ze względu na charakter dostępu do tych danych. Zaznaczono, że dane te są pozyskiwane przez firmy na zasadzie wykupienia licencji. Licencja nie obejmuje udostępnienia tych platform podmiotom trzecim.

## 12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Bays 2015</b>	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
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>ACC 2022</b>	2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 2022
<b>ACC/AHA 2020</b>	ACC/AHA lipid guidelines: Personalized care to prevent cardiovascular disease, <i>Cleveland clinic journal of medicine</i> , 2020, doi:10.3949/ccjm.87a.19078
<b>AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023</b>	2023AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 2023
<b>CCA 2021</b>	2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults, <i>Canadian Cardiovascular Society</i> , 2021
<b>ESC 2021</b>	Wytyczne ESC 2021 dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej, 2021
<b>HAS 2016</b>	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 7 décembre 2016, ézetimibe/atorvastatine, <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2732140/fr/liptruzet-ezetimibe/-atorvastatine-calcique-trihydratee#toc_1_1_1">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2732140/fr/liptruzet-ezetimibe/-atorvastatine-calcique-trihydratee#toc_1_1_1</a>
<b>NICE 2023</b>	Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification, 2023
<b>PTK 2022</b>	Management of dyslipidemia in Poland: Interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. The Fourth Declaration of Sopot. <i>Cardiology Journal</i> , 2022
<b>Sabouret 2022</b>	Sabouret P., et al., Lipid-lowering treatment up to one year after acute coronary syndrome: guidance from a French expert panel for the implementation of guidelines in practice, <i>Panminerva Medica</i> , 2023
<b>UK 2021</b>	Current Perspectives on the Attainment of Lipid Modification Goals Relating to the Use of Statins and Ezetimibe for the Prevention of Cardiovascular Disease in the United Kingdom, <i>Vascular Health and Risk Management</i> 2021
<b>USPSTF 2022</b>	Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults US Preventive Services Task Force Recommendation Statement, 2022
Pozostałe publikacje	
<b>ChPL Mizetam</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Mizetam, dostęp: 6.12.2023, <a href="https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a>
<b>AWA Mizetam 2021</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń Analiza weryfikacyjna, OT.4230.18.2021, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/110/AWA/110_AWA_OT.4230.18.2021_Mizetam_01.10.21_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/110/AWA/110_AWA_OT.4230.18.2021_Mizetam_01.10.21_BIP_REOPTR.pdf</a>

## 13. Załączniki

- Zał. 1. ████████████████████████████████████████ – Ezetymib + atorwastatyna (Mizetam®) w terapii pacjentów z chorobą niedokrwioną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest sp. z o. o., Warszawa, listopad 2023;
- Zał. 2. ████████████████████████████████████████ – Ezetymib + atorwastatyna (Mizetam®) w terapii pacjentów z chorobą niedokrwioną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, Analiza efektywności klinicznej, HealthQuest sp. z o. o., Warszawa, listopad 2023;
- Zał. 3. ████████████████████████████████████████ – Ezetymib + atorwastatyna (Mizetam®) w terapii pacjentów z chorobą niedokrwioną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, Analiza ekonomiczna, HealthQuest sp. z o. o., Warszawa, listopad 2023;
- Zał. 4. ████████████████████████████████████████ – Ezetymib + atorwastatyna (Mizetam®) w terapii pacjentów z chorobą niedokrwioną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest sp. z o. o., Warszawa, listopad 2023;
- Zał. 5. Odpowiedź na pismo nr OT.423.0.23.2023.8.AM, Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.