



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Ezetrol® (ezetimibum) w leczeniu  
hipercholesterolemii**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0245

Warszawa, październik 2010

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych: [REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad raportem nie zadeklarowały żadnego konfliktu interesów.

Zwrócono się o zajęcie stanowiska w przedmiotowej kwestii do następujących ekspertów:

Do dnia przekazania niniejszego raportu nie otrzymano stanowisk eksperckich.

Zastosowane skróty:

**Ustawa** – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989).

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

**ESC** – (ang. *European Society of Cardiology*) Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

**SCORE** – (ang. *Systematic Coronary Risk Evaluation*) – klasyfikacja ryzyka wystąpienia incydentów naczyniowo-sercowych

**NCEP ATP III** - *The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*

**ChNS** – choroba niedokrwienne serca

**CVD** – (ang. *Cardiovascular Disease*) choroba sercowo-naczyniowa

**CHPL** – (ang. *SPC – Summary Product Characteristics*) Charakterystyka Produktu Leczniczego,

**PTCA** – (ang. *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*) przezskórna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa,

**CABG** – (ang. *Coronary Artery Bypass Grafting*) pomostowanie aortalno-pomostowe,

**MI** – (ang. *Myocardial Infarction*) zawał mięśnia sercowego

**HTA** – (ang. *Health Technology Assessment*) Ocena Technologii Medycznych

**EMA** – (ang. *European Medicines Agency*) Europejska Agencja Leków

**FDA** – (ang. *Food and Drug Administration*) Agencja ds. Żywności i Leków

**SMD** – (ang. *standardized mean difference*) standaryzowana różnica średnich

**WMD** – (ang. *weighted mean difference*) średnia ważona różnica

**POR** – *peto Odds Ratio*

**NLPZ** – niesteroidowe leki przeciwzapalne

**ALT, AST**- aminotransferazy: alaninowa (ALT), asparaginowa (AST)

**NS** – (ang. *not significant*) wynik nieistotny statystycznie

**EZE/STAT** – terapia skojarzona ezetymibu ze statyną

**STAT** – statyna w monoterapii

**ULN** – (ang. *upper limit of normal*) górna granica normy

<b>EZETROL® (EZETIMIBUM) W LECZENIU HIPERCHOLESTEROLEMII .....</b>	<b>1</b>
<b>1. PODSTAWOWE INFORMACJE O WNIOSKU .....</b>	<b>5</b>
<b>2. PROBLEM DECYZYJNY .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1. Problem zdrowotny.....</b>	<b>8</b>
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	10
<b>2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....</b>	<b>10</b>
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....	10
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych.....	10
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	10
<b>2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory.....</b>	<b>10</b>
2.3.1. Interwencje .....	10
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	11
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane .....	11
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski .....	11
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	12
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	12
2.3.2. Komparatory .....	12
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu .....	14
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję .....	14
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	14
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	14
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	14
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	14
<b>3. OPINIE EKSPERTÓW I PREZESA NFZ.....</b>	<b>15</b>
3.1. Opinie ekspertów .....	15
3.2. Opinia Prezesa NFZ.....	15
<b>4. REKOMENDACJE DOTYCZĄCE TECHNOLOGII WNIOSKOWANEJ .....</b>	<b>16</b>
4.1. Rekomendacje kliniczne.....	16
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	18
<b>5. FINANSOWANIE ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH.....</b>	<b>19</b>
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	19
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	19
<b>6. WSKAZANIE DOWODÓW NAUKOWYCH.....</b>	<b>21</b>
6.1. Analiza kliniczna.....	21
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	21
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	22
6.1.3. Wyniki analizy klinicznej .....	22

## w leczeniu hipercholesterolemii

6.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna .....	22
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu [AW-2] .....	22
6.1.3.2.	Bezpieczeństwo .....	50
6.1.3.2.1.	Informacje z raportu [AW-2] .....	50
6.1.3.2.2.	Inne odnalezione informacje .....	54
<b>6.2.</b>	<b>Analiza ekonomiczna .....</b>	<b>55</b>
6.2.1.	Kompletność dowodów naukowych .....	55
6.2.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej .....	55
6.2.3.	Wyniki .....	57
6.2.3.1.	Analiza podstawowa .....	57
	W analizie podstawowej ICER dla porównania terapii skojarzonej ezetymib + statyna ze statyną podawaną w monoterapii waha się od 100,27 tys. zł/QALY do 101,06 tys. zł/QALY, w zależności od stosowanej statyny. ....	57
6.2.3.2.	Analizy wrażliwości .....	57
6.2.3.3.	Informacje z innych źródeł .....	57
<b>6.3.</b>	<b>Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....</b>	<b>58</b>
6.3.1.	Możliwe opcje finansowania i ich konsekwencje dla budżetu płatnika publicznego .....	58
6.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM .....	58
6.3.3.	Wyniki .....	60
6.3.4.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne .....	62
<b>7.</b>	<b>PODSUMOWANIE .....</b>	<b>63</b>
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę .....	63
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	63
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	63
<b>8.</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>66</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

1. Zlecenie: MZ-PLE-460-8365-61/GB/09, 09-09-01; [AW-34]
2. Zlecenie MZ-PLE-460-8365-197/GB/10, 10-02-01; [AW-35]

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Ezetrol® (ezetimibum) w leczeniu hipercholesterolemii 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, pismo znak: MZ-PLE- 460-8365-315/GB/10, z dnia 30.08.2010. [AW-37]

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania we wniosku pozostawić niezaznaczone):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
  - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

---

*Wnioskowana technologia medyczna:*

Ezetrol® (ezetimibum)

---

*Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):*

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.

---

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Ministerstwo Zdrowia

---

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

████████████████████  
████████████████████  
████████████████████

---

*Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:*

1. Simwastatyna (różni producenci: Ozone Laboratories BV; Apotex Inc.; Egis; Actavis Polska; Teva Pharmaceuticals; Ratiopharm; Zentiva; Polfa Grodzisk; Polfarmex; Wörwag Pharma; Generics; Sandoz/Lek Polska; Genexo; Arrow Poland; Polpharma; Jelfa; Krka Polska; ICN Polfa Rzeszów/Valeant; Farma-Projekt; MSD Polska) [AW-32]
  2. Atorwastatyna (różni producenci: Krka; Polpharma; Farmacom; Teva Pharmaceuticals; Biofarm; Lek-AM; Polfa Grodzisk; Parke-Davis/Pfizer; Ranbaxy; Zentiva; Actavis Polska; Egis; Sandoz/Lek Polska; Tabuk Poland) [AW-27]
  3. Lowastatyna (różni producenci: Biofarm, Polpharma, Polfa Grodzisk) [AW-31]
  4. Prawastatyna (różni producenci: Sopharma, Ranbaxy) [AW-28]
  5. Rozuwastatyna: (różni producenci: AstraZeneca AB; Zentiva, Sandoz/Lek Polska, Gedeon Richter) [AW-30]
  6. Fluwastatyna: (Novartis Pharma) [AW-29]
-

## 2. Problem decyzyjny

Przygotowanie rekomendacji Prezesa Agencji dla świadczenia opieki zdrowotnej – leczenie hipercholesterolemii LDL-c powyżej 130 mg/dl utrzymującej 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 z wykorzystaniem produktu leczniczego Ezetrol® – w sprawie jego usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu finansowania lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji na podstawie art. 31 e, zlecone AOTM pismem znak MZ-PLE-460-8365-197/GB/10, z dnia 1 lutego 2010 roku. [AW-35]

### Historia korespondencji:

Prośba o przygotowanie rekomendacji Prezesa Agencji dla świadczenia opieki zdrowotnej – leczenie hipercholesterolemii, hipercholesterolemii pierwotnej, homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, homozygotycznej sitosterolemii z wykorzystaniem produktu leczniczego Ezetrol® – w sprawie jego usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu finansowania lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji na podstawie art. 31 e ust. 1 oraz art. 31 f ust. 5, zlecone AOTM pismem znak MZ-PLE-460-8365-61/GB/09, z dnia 1 września 2009 roku. [AW-34]

Modyfikacja zlecenia pisma znak MZ-PLE-460-8365-61/GB/09, z dnia 1 września 2009 roku dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji dla świadczenia opieki zdrowotnej – leczenie hipercholesterolemii, hipercholesterolemii pierwotnej, homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, homozygotycznej sitosterolemii z wykorzystaniem produktu leczniczego Ezetrol®. Prośba o przygotowanie rekomendacji Rady Konsultacyjnej dla przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej, w sprawie jego usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu finansowania lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji na podstawie art. 31 e ust. 1 oraz art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h, zlecone AOTM pismem znak MZ-PLE-460-8365-93/GB/09, z dnia 21 października 2009 roku. [AW-36]

Modyfikacja zlecenia, przekazanego pismem znak MZ-PLE-460-8365-93/GB/09, z dnia 21 października 2009 roku dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji dla świadczenia opieki zdrowotnej – leczenie hipercholesterolemii, hipercholesterolemii pierwotnej, homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, homozygotycznej sitosterolemii z wykorzystaniem produktu leczniczego Ezetrol®. Prośba o przygotowanie rekomendacji Rady Konsultacyjnej dla przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej, w sprawie jego usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu finansowania lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji na podstawie art. 31 e, zlecone AOTM pismem znak MZ-PLE-460-8365-197/GB/10, z dnia 1 lutego 2010 roku. [AW-35]

[REDACTED]  
[REDACTED] . [AW-37]

Wnioskodawca przekazał następujące analizy HTA:

▪Analiza problemu decyzyjnego – [REDACTED]  
[REDACTED]; [AW-1]

▪Analiza efektywności klinicznej – [REDACTED]  
[REDACTED]; [AW-2]

▪Analiza ekonomiczna – [REDACTED]  
[REDACTED]; [AW-3]

▪Analiza wpływu na budżet – [REDACTED]  
[REDACTED]; [AW-4]

## 2.1. Problem zdrowotny

Hipercholesterolemią nazywa się podwyższone stężenie cholesterolu LDL (LDL-c) w osoczu.

Źródło: *Choroby wewnętrzne. Poradnik Multimedialny oparty na zasadach EBM. Pod redakcją prof. dr hab. Andrzeja Szczeklika; str: 127-131; Kraków 2005.*

### Wartość graniczna LDL-c

Jako wartość odcinającą stężenia LDL-c, przyjęto w Europie – 3,0 mmol/l (115 mg/dl), w USA – 3,4 mmol/l (130 mg/dl). **Autorzy polskich wytycznych**, wzorując się na zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology - ESC*) za graniczne w populacji ogólnej podobnie przyjęli stężenie cholesterolu LDL poniżej **3,0 mmol/L. Natomiast u osób ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym** (np. istniejąca choroba niedokrwienna serca, choroby naczyń obwodowych na tle miażdżycy, cukrzyca, przebyty zawał serca) **wartości docelowe są niższe i uzależnione od całkowitego ryzyka chorób sercowo naczyniowych (CVD) u danego pacjenta.** Wartości graniczne dla hipercholesterolemii zarówno w populacji ogólnej, jak i w poszczególnych subpopulacjach ustalone zostały arbitralnie na podstawie badań zależności ryzyka choroby niedokrwiennej serca od stężenia cholesterolu całkowitego i LDL-c w surowicy.

Wytyczne *European Society of Cardiology – ESC* uznają osiągnięcie odpowiedniego poziomu LDL-C za główny cel terapii. Poziom, który należy osiągnąć jest związany z ryzykiem określonym dla danego pacjenta:

- w grupie ryzyka pacjentów z wysokim ryzykiem CVD – cel terapii  $\leq 2,5$  mmol/l (100 mg/dl), jeśli to możliwe  $\leq 2,0$  mmol/l (80mg/dl).
- w grupie ryzyka ze zwiększonym ryzykiem CVD (istniejąca choroba niedokrwienna serca; cukrzyca typu 2 lub 1 z mikroalbuminurią; bardzo wysoki poziom indywidualnych czynników ryzyka, w tym rodzinna hipercholesterolemia z bardzo wysokim poziomem cholesterolu; ryzyko SCORE  $\geq 5\%$  – cel terapii  $\leq 2,5$  mmol/l (100mg/dl), jeśli to możliwe  $\leq 2,0$  mmol/l (80mg/dl).
- w grupie pacjentów bez objawów klinicznych CVD, ale z wieloczynnikowym ryzykiem CVD, u których wartości LDL bez leczenia wynoszą ok. 3,0 mmol/l (115mg/dl) - cel terapii  $\leq 2,5$  mmol/l.

Źródło: AW-2

W wytycznych amerykańskich (*The National Cholesterol Education Program – NCEP*) jako graniczne przyjęto stężenie LDL-c  $\leq 3,3$  mmol/L. Wyróżniono jednocześnie grupy pacjentów z 4 kategoriami stężenia LDL-c:

- optymalne LDL-c:  $\leq 2,6$  mmol/L (100mg/dl) – ryzyko ChNS małe;
  - zbliżone do optymalnego: 2,6 - 3,3 mmol/L (100-129 mg/dl) – ryzyko ChNS stosunkowo małe;
  - graniczne duże: 3,3 mmol/L – 4,1 mmol/L (130-159 mg/dl) – ryzyko ChNS pośrednie;
  - stężenie duże:  $\geq 4,1$  mmol/L (160-189 mg/dl) – ryzyko ChNS duże;
- Dopiero po kompleksowym rozpatrzeniu różnych czynników ryzyka CVD podejmuje się decyzje terapeutyczne zależne od poziomu LDL-c.

Źródło: *Choroby wewnętrzne. Poradnik Multimedialny oparty na zasadach EBM. Pod redakcją prof. dr hab. Andrzeja Szczeklika; str: 127-131; Kraków 2005.*

### Etiologia hipercholesterolemii

Hipercholesterolemia może mieć charakter zarówno pierwotny, jak i wtórny.

Hipercholesterolemia pierwotna najczęściej uwarunkowana genetycznie, wśród jej rodzajów wyróżnia się następujące odmiany:

- hipercholesterolemia rodzinna,
- hipercholesterolemia wielogenowa,
- rodzinny defekt apolipoproteiny B100.

*Hipercholesterolemia rodzinna (heterozygotyczna; homozygotyczna)* to choroba dziedziczona autosomalnie, dominująco, spowodowana zwykle mutacją genu kodującego receptor dla LDL na powierzchni hepatocytów. Jak dotąd zidentyfikowano 800 – 1 000 mutacji na chromosomie, 19 odpowiedzialnych za występowanie hipercholesterolemii rodzinnej. Mutacje te powodują szereg różnych zaburzeń w funkcjonowaniu receptora dla LDL, w tym upośledzoną syntezę, transport do powierzchni komórki, wiązanie i klasterowanie na powierzchni komórki, degradację.



## w leczeniu hipercholesterolemii

- postać heterozygotyczna: jeden z genów jest uszkodzony lub zmutowany, co powoduje nieprawidłowe funkcjonowanie receptora LDL, stężenie trójglicerydów jest niższe (9-13 mmol/L), miażdżycy występuje w 4.-5. dekadzie życia u mężczyzn i 5-6 dekadzie u kobiet;
- postać homozygotyczna: u chorych homozygotycznych oba geny są nieprawidłowe, skutkiem czego jest brak receptorów dla LDL. Występuje bardzo duże stężenie trójglicerydów w osoczu (18-31 mmol/L), rozwój miażdżycy we wczesnym dzieciństwie.

**Rodzinny defekt apoB-100** -charakteryzuje się mutacją w genie apolipoproteiny B 100, która jest ligandem dla receptora LDL, prowadzi do zmniejszenia powinowactwa cząsteczek LDL do receptora LDL. Klinicznie objawia się jak postać heterozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii (podobne stężenia trójglicerydów i przedwczesny rozwój miażdżycy),

**Hipercholesterolemia wielogenowa** – postać uwarunkowana licznymi polimorfizmami genowymi i jednocześnie nieprawidłową dietą (zawierającą dużo nasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu). Prowadzi do ok. 3-4-krotnego wzrostu ryzyka CVD w porównaniu ze średnią w populacji, stężenie LDL-c jest mniejsze niż w hipercholesterolemii jednogenej,

**Hipercholesterolemia wtórna** – powstaje jako objaw innych chorób (np. niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, przewlekła niewydolność nerek, ch. wątroby przebiegające z cholestazą) bądź stosowania leków tj. progestageny, kortykosteroidy, inhibitory proteazy stosowane w leczeniu zakażenia HIV.

*Źródło: Choroby wewnętrzne. Poradnik Multimedialny oparty na zasadach EBM. Pod redakcją prof. dr hab. Andrzeja Szczeklika; str: 127-131; Kraków 2005.*

**Epidemiologia [AW-2]**

Hipercholesterolemia jest bardzo powszechną chorobą – według danych WHO (*World Health Organization*) opracowanych na podstawie projektu MONICA (*Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*) w zależności od regionu zamieszkania dotyczy od 3-53% populacji mężczyzn i od 2-40% populacji kobiet. W badaniu WHO MONICA wykazano, że dane epidemiologiczne dotyczące hipercholesterolemii są wysoce zróżnicowane dla poszczególnych populacji na świecie.

Szacuje się, iż poziom stężenia LDL-c powyżej 3,0 mmol/l (115 mg/dl) występuje blisko u 60% dorosłych Polaków. Według danych badania NATPOL PLUS hipercholesterolemia zdefiniowana jako stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy  $>190$  mg/dl występuje u 61,7% kobiet i 59,7% mężczyzn w Polsce.

Z kolei z badania WOBASZ (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia przeprowadzone w latach 2003-2005 w Polsce) wynika, że hipercholesterolemia (stężenie cholesterolu całkowitego  $\geq 5$  mmol/l lub cholesterolu LDL  $\geq 3$  mmol/l) występuje u 67% mężczyzn i 64% kobiet.

Według danych pochodzących z badania Pol-MONICA (1983–1994), w którym obserwowano populację miasta stołecznego (ośrodek warszawski) i populację miasta Kraków wraz z populacją byłego województwa tarnobrzeskiego (ośrodek krakowski), hipercholesterolemia w 1984 roku występowała u 65% badanych w grupie warszawskiej i 53% w grupie krakowskiej. W roku 1993 hipercholesterolemię stwierdzono u 70% mężczyzn i 67% kobiet w grupie warszawskiej, oraz u 54% badanych w grupie krakowskiej. W badaniu Pol-MONICA BIS (2001 r.) będącego kontynuacją badania Pol-MONICA nie zaobserwowano istotnych zmian w częstości występowania hiperlipidemii w grupie krakowskiej i warszawskiej.

Rozróżnienie na poszczególne postaci hipercholesterolemii przedstawia następujące dane:

- hipercholesterolemia pierwotna rodzinna: homozygotyczna – częstość występowania 1/1mln osób; heterozygotyczna - średnio 1/500 osób.
- hipercholesterolemia wielogenowa – najczęściej spotykana odmiana hipercholesterolemii pierwotnej, występuje z częstością 42/1000 osób.
- rodzinny defekt apolipoproteiny B100 – występuje z częstością 1/1 000 osób.

Pomimo znacznego rozpowszechnienia hipercholesterolemii w Polsce, jej wykrywalność jest stosunkowo niska. W Polskim Projekcie 400 Miast, w którym uczestniczyło 2 900 osób pochodzących z 311 polskich miast (liczących do 8 000 mieszkańców), u 51% badanych rozpoznano po raz pierwszy podwyższony poziom cholesterolu całkowitego, a tylko 16% było objętych leczeniem z powodu hipercholesterolemii.

Na podstawie danych epidemiologicznych obliczono, że do terapii kwalifikuje się około 9,6 miliona osób: 5,7 mln ma ryzyko SCORE  $\geq 5\%$ , a dalszych 3,9 mln osób ma mniejsze ryzyko, ale są powyżej 60. roku życia

i po korekcji o wiek mieszczą się oni również w ryzyku CVD  $\geq$  5%. Większość z tych pacjentów po próbie modyfikacji stylu życia, będzie wymagała również farmakoterapii.

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Następstwem hipercholesterolemii jest rozwój miażdżycy naczyń, który z kolei jest głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Ponadto Polskie Towarzystwo Kardiologiczne podkreśla, że wpływ na modyfikowalne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, do których także należy podwyższone stężenie cholesterolu, zwłaszcza LDL, oraz podwyższone stężenie trójglicerydów jest istotą prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Źródło: AW-2

#### **Epidemiologia:**

Na podstawie badań epidemiologicznych wykazano, iż zapadalność i umieralność z powodu chorób układu krążenia jest wprost proporcjonalnie związana z ze stężeniem cholesterolu całkowitego i frakcji cholesterolu LDL, oraz odwrotnie proporcjonalnie ze stężeniem cholesterolu HDL. Do tej pory nie zakończono badań, które potwierdziłyby skuteczność preparatu Ezetrol w zapobieganiu powikłaniom miażdżycy.

Źródło: CHPL [AW-33]

Według szacunków WHO choroby naczyniowo-sercowe są najczęstszą przyczyną zgonów – szacuje się, że w związku z chorobą wieńcową rocznie umiera ponad 7,2 mln ludzi (dane z 2004 roku). W roku 2000 z powodu chorób sercowo-naczyniowych w całej Europie zmarło ponad 4 mln osób. Stanowiło to 43% wszystkich zgonów pośród mężczyzn i 55% wśród kobiet. Według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zgonów i najczęstszą przyczyną hospitalizacji. W 2002 roku średni wskaźnik przyjęć wyniósł 2 557 na 100 000 mieszkańców, z czego 695 z powodu choroby naczyń wieńcowych i 375 z powodu wylewu. Według szacunków GUS w Polsce w 2004 roku choroba wieńcowa występowała u 1968,7 tys. osób bez przebytego zawału i u 1056,9 tys. z zawałem w przeszłości.

Źródło: AW-2

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Brak opinii eksperta.

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Brak opinii eksperta.

### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Brak opinii eksperta.

## 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

Ezetrol® (ezetimib)

Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC): C10A X09, inne leki zmniejszające stężenie cholesterolu i triglicerydów.

Ezetrol należy do nowej grupy leków zmniejszających stężenie lipidów, które wybiórczo hamują wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych w jelitach. Ezetrol działa po podaniu doustnym. Jego mechanizm działania różni się od mechanizmów działania innych grup leków zmniejszających stężenie cholesterolu (np. statyn, żywic wiążących kwasy żółciowe, pochodnych kwasu fibrynowego i stanoli

w leczeniu hipercholesterolemii

pochodzenia roślinnego). Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest nośnik steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelicie.

Ezetrol przyjmuje się doustnie w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną. Zalecana dawka to jedna tabletką 10 mg raz na dobę.

W przypadku stosowania preparatu Ezetrol w skojarzeniu ze statyną należy stosować wskazaną dawkę początkową lub już ustaloną wyższą dawkę danej statyny. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi stosowania danej statyny.

Źródło: CHPL [AW-33]

### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Data dopuszczenia do obrotu w UE: 29.04.2005

Numer i data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: 29.04.2005, Nr pozwolenia – 11476.

Źródło: CHPL [AW-33]

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

#### **Hipercholesterolemia pierwotna**

Ezetrol podawany w skojarzeniu z inhibitorem reduktazy HMG-CoA (statyną) jest wskazany, jako lek wspomagający wraz z dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których nie jest możliwe odpowiednie zmniejszenie stężenia lipidów przy zastosowaniu samej statyny.

Ezetrol w monoterapii jest wskazany jako lek wspomagający wraz z dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których stosowanie statyny jest niewskazane lub lek ten nie jest tolerowany.

#### **Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna**

Ezetrol w skojarzeniu ze statyną jest wskazany jako lek wspomagający wraz z dietą u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

U pacjentów mogą być również stosowane dodatkowe metody leczenia (np. afereza LDL).

#### **Homozygotyczna sitosterolemia (Phytosterolemia)<sup>1</sup>**

Ezetrol jest wskazany jako lek wspomagający wraz z dietą u pacjentów z homozygotyczną sitosterolemią rodzinną. Nie zakończono dotychczas badań dotyczących skuteczności preparatu Ezetrol w zapobieganiu powikłaniom miażdżycy.

Źródło: CHPL [AW-33]

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Wskazania refundacyjne obejmują leczenie hipercholesterolemii LDL-c powyżej 130 mg/dL utrzymującej 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.

Źródło: pismo znak: MZ-PL- 460-8365-315/GB/10, z dnia 30.08.2010.[AW-37]

<sup>1</sup> Choroba dziedziczna autosomalnie recesywnie, związana z nadmiernym wchłanianiem cholesterolu i steroli roślinnych z przewodu pokarmowego. Źródło: Choroby wewnętrzne. Poradnik Multimedialny oparty na zasadach EBM. Pod redakcją prof. dr hab. Andrzeja Szczeklika; str: 127-131; Kraków 2005.

w leczeniu hipercholesterolemii

#### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Brak opinii eksperta.

#### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Wnioskowana technologia medyczna na podstawie informacji pochodzących z „Bazy Informacji o Lekach” Ministerstwa Zdrowia jest finansowana ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, z 30% odpłatnością w wskazaniach wymienionych w pkt. 2.3.1.3.

### 2.3.2. Komparatory

Z analizy producenta [AW-2]:

#### **Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny)**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające stężenie cholesterolu i trójglicerydów we krwi (ACT: C10 AA 01-08)

#### Simwastatyna (simvastatinum)

Kod ATC: C10AA01

Dawkowanie: Standardowa dawka simwastatyny wynosi 20 mg raz na dobę. Zalecany zakres dawek simwastatyny wynosi od 10 mg do 80 mg w pojedynczej dawce raz na dobę, wieczorem.

Mechanizm działania: Simwastatyna jest lekiem zmniejszającym stężenie cholesterolu w surowicy krwi, przez hamowanie jego syntezy w wątrobie. Simwastatyna ma postać nieaktywnego chemicznie laktonu, który po podaniu doustnym w wątrobie ulega przemianom do czynnego metabolitu, którym jest odpowiedni beta-hydroksykwas. Beta-hydroksykwas jest specyficznym inhibitorem reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), który katalizuje wczesny etap biosyntezy cholesterolu w wątrobie. Simwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego i zestryfikowanego przez lipoproteiny LDL i VLDL.

Status rejestracyjny: po raz pierwszy dopuszczona do obrotu na terytorium Polski 20.07.1995; status refundacyjny: 30% + dopłata. Produkt leczniczy jest dostępny w lecznictwie otwartym (Rp) pod postacią następujących produktów leczniczych: Angiolip; Apo-Simva, Egilipid, Simcovas, Simgal, Simratio, Simvacard, Simvachol, Simvacor, Simvagamma, Simvagen, SimvaHexal, Simvalip, Simvastatin, Simvasterol, Simwastatyna Jelfa, Vasilip, Vastan, Ximve, Zocor.

#### Lowastatyna (lovastatinum)

Kod ATC: C10AA02

Dawkowanie: Zwykle rozpoczyna się leczenie od dawki 20 mg stosowanej podczas wieczornego posiłku. Jeśli po upływie 4 tygodni zastosowana dawka nie jest skuteczna, może zostać zwiększona. Maksymalna dawka lowastatyny wynosi 80 mg na dobę.

Mechanizm działania: lowastatyna jest laktonem, który po wchłonięciu do przewodu pokarmowego jest hydrolizowany do odpowiedniego hydroksykwasu, który jest swoistym inhibitorem reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) – enzymu katalizującego przemianę HMG-CoA do mewalonianu. Przemiana ta jest wczesnym etapem procesu biosyntezy cholesterolu. Mechanizm działania polega prawdopodobnie na hamowaniu syntezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) i zwiększaniu ich katabolizmu w wyniku pobudzenia wątrobowych receptorów LDL.

Status rejestracyjny: po raz pierwszy dopuszczona do obrotu na terytorium Polski 07.08.1990; status refundacyjny: 30% + dopłata. Produkt leczniczy jest dostępny w lecznictwie otwartym (Rp) pod postacią następujących produktów leczniczych: Liprox, Lovasterol, Lovastin.

w leczeniu hipercholesterolemii

### Prawastatyna (Pravastatinum natricum)

Kod ATC: C10AA03

Dawkowanie: U osób z hipercholesterolemią zalecana dawka wynosi od 10 do 40 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową prawastatyny – 40 mg. Skuteczne działanie prawastatyny występuje w pierwszym tygodniu od jej stosowania.

Mechanizm działania: Prawastatyna jest inhibitorem współzawodniczącym z reduktazą 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Enzym ten katalizuje wczesny etap biosyntezy cholesterolu i zmniejsza stężenie lipidów. Proces ten zachodzi wg dwóch mechanizmów. Prawastatyna działa jako odwracalny, swoisty inhibitor współzawodniczący z reduktazą HMG-CoA, ponadto prawastatyna hamuje wytwarzanie frakcji LDL-cholesterolu poprzez hamowanie w wątrobie syntezy frakcji VLDL-cholesterolu, prekursora LDL-cholesterolu.

Status rejestracyjny: po raz pierwszy dopuszczona do obrotu na terytorium Polski 14.10.1999; status refundacyjny: brak refundacji. Produkt leczniczy jest dostępny w lecznictwie otwartym (Rp) pod postacią następujących produktów leczniczych: Pravapres, Pravator.

### Fluwastatyna (fluvastatinum)

Kod ATC: C10AA04

Dawkowanie: Zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg lub 80 mg raz na dobę. W przypadkach niewielkiego nasilenia stosuje się dawkę 20 mg. U pacjentów z chorobą wieńcową serca po przezskórnej interwencji wieńcowej zalecana dawka wynosi 80 mg na dobę. Zmiany dawkowania można dokonywać w odstępach co najmniej 4-tygodniowych.

Mechanizm działania: Fluwastatyna jest kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, warunkującej przekształcenie HMG-CoA do prekursora steroli mewalonianu. Lek działa przede wszystkim w wątrobie i ma postać racematu dwóch enancjomerów, z których jeden wykazuje aktywność farmakologiczną. W wyniku hamowania biosyntezy cholesterolu następuje zmniejszenie zawartości cholesterolu w komórkach wątroby, co pobudza syntezę receptorów lipoprotein o małej gęstości (LDL). Powoduje to zwiększenie wychwytu cząsteczek LDL, skutkiem czego jest zmniejszenie stężenia cholesterolu w osoczu.

Status rejestracyjny: po raz pierwszy dopuszczona do obrotu na terytorium Polski 29.05.1995; status refundacyjny: 30% + dopłata. Produkt leczniczy jest dostępny w lecznictwie otwartym (Rp) pod postacią następujących produktów leczniczych: Lescol, Lescol XL.

### Atorwastatyna (atrovastatinum)

Kod ATC: C10AA05

Dawkowanie: Leczenie rozpoczyna się od dawki 10 mg podawanej raz na dobę. Maksymalna dawka atorwastatyny wynosi 80 mg raz na dobę. Lek podaje się w postaci pojedynczej dawki dobowej. Zmiany dawki można dokonywać w odstępach co najmniej 4-tygodniowych.

Mechanizm działania: Atorwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA. Enzym ten katalizuje przekształcenie HMG-CoA do mewalonianu, prekursora steroli, w tym cholesterolu. Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu i lipoprotein w osoczu poprzez hamowanie reduktazy HMG-CoA i hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie, a także zwiększenie liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, co przyspiesza wchłanianie i katabolizm LDL. Ponadto atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie i ilość cząstek LDL, oraz powoduje wzrost aktywność receptorów LDL.

Status rejestracyjny: po raz pierwszy dopuszczona do obrotu na terytorium Polski 14.09.1998; status refundacyjny: 30% + dopłata. Produkt leczniczy jest dostępny w lecznictwie otwartym (Rp) pod postacią następujących produktów leczniczych: Atoris, Atrovastatinum Farmacom, Atrovasterol, Atorvox, Atractin (Copastatin), Atrox, Corator, Larus, Sortis, Storvas, Torvacard, Torvalipin, Torvazin, Tulip, Xavitor.

### Rozuwastatyna (Rosuvastatinum)

Kod ATC: C10AA07

Dawkowanie: Zalecana dawka początkowa to 5 lub 10 mg doustnie raz na dobę, niezależnie od tego czy pacjent był leczony wcześniej innymi lekami z grupy statyn. Dawka może być zwiększona po minimum 4 tygodniach. Można rozważyć zwiększenie dawki do 40 mg na dobę tylko u osób z grupy wysokiego ryzyka, ze względu na częstsze występowanie działań niepożądanych w porównaniu z mniejszymi dawkami.



w leczeniu hipercholesterolemii

Mechanizm działania: Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA. Enzym ten ogranicza szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórki wątroby. Powoduje to łatwiejsze wychwytywanie i katabolizm LDL, oraz hamowanie wytwarzania VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości LDL i VLDL.

Status rejestracyjny: po raz pierwszy dopuszczona do obrotu na terytorium Polski: brak danych; status refundacyjny: brak refundacji. Produkt leczniczy jest dostępny w leczeniu otwartym (Rp) pod postacią następujących produktów leczniczych: Crestor, Rosucard, Suvaradio, Zaranta.

*2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu*

Brak opinii eksperta.

*2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję*

Brak opinii eksperta.

*2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

Brak opinii eksperta.

*2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

Brak opinii eksperta.

*2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

Brak opinii eksperta.

*2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną*

Data i nr stanowiska/rekomendacji	Preparat	Rekomendacja i uzasadnienie
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 29/10/2010 dnia 26 kwietnia 2010 r.	Crestor® (rozuwastatyna)	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku rosuwastatinum (Crestor®) w leczeniu <u>pierwotnej hipercholesterolemii (typu II a, w tym rodzinnej hipercholesterolemii)</u> jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 30% odpłatnością.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=246>

### **3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ**

#### **3.1. Opinie ekspertów**

Brak.

#### **3.2. Opinia Prezesa NFZ**

Brak.

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

#### **Polska - Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia [AW-5]**

W leczeniu hipercholesterolemii stosowane są: inhibitory reduktazy HMG CoA (statyny), żywice jonowymiennie (rezynty), selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu (ezetymib), fibraty oraz kwas nikotynowy. Lekami pierwszego wyboru powinny być statyny. Zastosowanie żywic jonowymiennych oraz kwasu nikotynowego ograniczają częste działania niepożądane. Dodatkowo rezynty zwiększają stężenie triglicerydów u pacjentów z hipertriglicydemią. Ezetymib ma słabe działanie hipolipemizujące i zwykle stosowany jest razem ze statyną. U chorych z ciężką hipercholesterolemią (rodzinną) może być konieczne stosowanie pozaustrojowego usuwania LDL (LDL afereza).

#### **Wielka Brytania, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)**

Dorośli: statyny są pierwszą opcją leczenia rodzinnej hipercholesterolemii. Powinno się przepisywać silnie działające statyny, aby osiągnąć rekomendowane obniżenie poziomu LDL-c do 50% poziomu wyjściowego. Monoterapia ezetymibem jest rekomendowana jako opcja leczenia dorosłych z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią w przypadku przeciwwskazań do stosowania statyn lub ich nietolerancji. Terapia łączona ezetymibem i statynami powinna być stosowana u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, u których rozpoczęto terapię statynami i nie uzyskano kontroli nad poziomem cholesterolu lub gdy rozważa się stosowanie innej statyny. Terapia obejmuje także zmianę stylu życia.

*NICE: sierpień 2008; „Identification and management of familial hypercholesterolaemia” [AW-8]*

Dzieci: leczenie farmakologiczne powinno być rozważane od 10 roku życia. Dawki statyn dla dzieci i młodzieży powinny być ustalane zgodnie z formularzem dawek (*BNF for children*). W szczególnych przypadkach może być rozważana wyższa dawka statyn, wprowadzanie kolejnego leku do terapii lub zastosowanie leczenia przed 10 rokiem życia. U dzieci, u których występuje nietolerancja statyn zaleca się zastosowanie innych leków obniżających poziom cholesterolu: fibratów, leki wiążące kwasy żółciowe oraz ezetymibu. Terapia obejmuje także zmianę stylu życia.

*NICE: maj 2008; „Lipid modification” [AW-6]*

U pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią powinno się rozważać terapię ezetymibem.

NICE rekomenduje monoterapię ezetymibem w leczeniu dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (homozygotyczną rodzinną i nierodzinną), u których występują przeciwwskazania do stosowania terapii statynami lub, u których wystąpiła nietolerancja statyn. NICE rekomenduje także stosowanie ezetymibu łącznie ze statynami w leczeniu dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (homozygotyczną rodzinną i nierodzinną).

Zalecana dawka ezetymibu w terapii skojarzonej z simwastatyną to 10mg ezetymib + 20 mg simwastatyna lub 10/40mg raz dziennie. Dawka 10/80 mg odpowiednio ezetymibu i simwastatyny jest zalecana tylko w przypadku pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowych komplikacji.

*NICE: listopad 2007; „Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia” [AW-7]*

#### **European Society of Cardiology (ESC), 2007**

Hipercholesterolemia jest czynnikiem ryzyka występowania udaru i innych chorób naczyniowych i jest wskazaniem do leczenia lekami obniżającymi poziom cholesterolu nawet u dzieci. U wszystkich hospitalizowanych ze względu na ostre zespoły wieńcowe powinna być prowadzona terapia statynami. Są one lekami pierwszego wyboru. Gdy nie są osiągnięte zadowalające efekty obniżania poziomu cholesterolu prowadzi się terapię kombinowaną z ezetymibem lub innymi lekami: fibratami, żywicami. Podkreślono jednak, że stosowanie żywic jonowymiennych powoduje dodatkowo wzrost stężenia trójglicerydów, natomiast dodanie fibratów do statyn wiąże się z ryzykiem wystąpienia rabdomiolizy i miopatii.

*Źródło: AW-9*



## Wielka Brytania – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

**Choroby układu sercowo-naczyniowego:** rodzinna hipercholesterolemia jest jednym z czynników zwiększonego ryzyka zachorowalności na choroby serca. SIGN zaleca stosowanie statyn (najczęściej simwastatyny), a w przypadku przeciwwskazań także żywice jonowymiennne oraz ezetymib. SIGN: 2007; „Prevention of cardiovascular disease” [AW-10]

Rodzinna hipercholesterolemia jest czynnikiem wysokiego ryzyka zachorowalności na choroby serca. (>20% ryzyka w okresie 10 lat). Statyny należy podawać zarówno pacjentom z przebyłą CVD, jak i pacjentom, u których nie doszło do rozwoju choroby, ale ryzyko jej wystąpienia wynosi co najmniej 20%. W przypadku nieprawidłowej kontroli poziomu LDL-c, pomimo stosowania najwyższych tolerowanych dawek statyn, zaleca się stosowanie terapii złożonej statyną z ezetymibem lub żywicami jonowymiennymi.

Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną powinni być leczeni silnie działającymi statynami. Terapia ta powinna być stosowana u dzieci od 12 roku życia, ale może być stosowana wcześniej, gdy istnieje uzasadnione badaniem ryzyko rozwoju choroby. W tych okolicznościach terapia żywicami jonowymiennymi lub ezetymibem może być wprowadzona w celu uzyskania większej efektywności w obniżaniu poziomu cholesterolu. Kombinowana terapia ezetymibem i niską dawką statyn jest zalecana u osób z nietolerancją wysokich dawek statyn. SIGN: 2007; „Risk estimation and prevention of cardiovascular disease” [AW-11]

**Choroby nerek:** Hipercholesterolemia może być jedną z przyczyn rozwoju chorób nerek. Zaleca się stosowanie statyn oraz ezetymibu. SIGN: 2008; „Diagnosis and management of chronic kidney disease” [AW-12]

**Cukrzyca typu 2:** Pacjenci chorzy na cukrzycę są w grupie zwiększonego ryzyka występowania chorób serca. Aby obniżyć to ryzyko należy między innymi zapobiegać hipercholesterolemii. Jako leki stosowane w tym celu wymieniono: statyny, ezetymib, fibraty, kwas nikotynowy i jego pochodne. SIGN: 2008; „Diabetes type 2” [AW-13]

## Stany Zjednoczone – National Guidelines Clearinghouse (NGC)

Wytyczne spójne z wytycznymi NICE. Źródło: NGC-7197 [AW-17; 2007], NGC- 6202 [AW-15; 2007]

Lekami pierwszego wyboru w rodzinnej hipercholesterolemii są statyny. Dla zwiększenia efektywności leczenia wprowadza się inne leki: inhibitory wchłaniania cholesterolu (ezetymib) oraz żywice. Źródło: NGC-4724 [AW-14; 2005]

Ezetymib stosowany w monoterapii jest dobrym wyborem w leczeniu hipercholesterolemii w przypadku braku odpowiedzi lub tolerancji na leczenie statynami. W hipercholesterolemii rodzinnej zaleca się stosowanie statyn w monoterapii lub kombinacji statyn z ezetymibem lub kombinacji z żywicami (stosowana dawka żywic <20, aby uniknąć działań niepożądanych). Źródło: NGC-6593 [AW-16; 2001]

## Wielka Brytania – Gwent Primary Care Prescribing Guidance, 2006 [AW-18]

Zastosowanie ezetymibu w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii, homozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii oraz homozygotycznej sitosterolemii dotyczy:

- pierwotnej prewencji;
- dalszego leczenia: jako monoterapia (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do statyn), a także w terapii skojarzonej z atorwastatyną (tylko w przypadku gdy po wcześniejszym zastosowaniu simwastatyny lub atorwastatyny nie udało osiągnąć się redukcji TC do poziomu poniżej 5mmol/l).

## Stany Zjednoczone – Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2009 [AW-19]

Podstawą leczenia hipercholesterolemii są statyny, gdy występujące po nich działania niepożądane wymagają zmniejszenia dawki lub ich całkowitego odstawienia wprowadza się leki z innych grup: fibraty, żywice, pochodne fibratów lub ezetymib.

## Prescrire International

Ezetymib jest inhibitorem wchłaniania cholesterolu i został wprowadzony do obrotu w leczeniu niektórych rodzajów hipercholesterolemii, chociaż brak jest dowodów na jego wpływ na zmniejszenie powikłań sercowo-naczyniowych. Prescrire International: marzec 2010; „Ezetimibe: excess cancer incidence in comparative trial. No proven benefit” [AW-24]

w leczeniu hipercholesterolemii

Gdy zastosowanie statyny jest niewystarczające, zaleca się wybranie najbardziej właściwego pod kątem doboru leku i schematu dawkowania leczenia jednolekowego. Jeśli przewiduje się leczenie skojarzone, bardziej logiczne (pod kątem ostrożności) jest zastosowanie gemfibrozilu i colestyreminy, oba leki wykazują klinicznie udowodnione korzyści. *Prescrire International: październik 2006; „Sivastatin+ezetimibe. A combination with no proven advantages”* [AW-25]

W pierwszo- jak i drugorzędowej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z hipercholesterolemią, lekami z wyboru są te właściwie oceniające wpływ na zachorowalność i umieralność. Statyny (simwastatyna i prawastatyna) są lekami pierwszego rzutu. Lekami drugiego rzutu, stosowanymi w monoterapii lub w skojarzeniu z przyjmowanymi statynami, są zawierające cholestyraminę i ewentualnie gemfibrozil fibraty. Ezetymib hamuje wchłanianie cholesterolu i fitosteroli w jelitach, bez wpływu na inne składniki odżywcze (w przeciwieństwie do żywic). Kliniczna ocena dokumentacji dotyczącej ezetymibu zawiera brak danych pochodzących z badań klinicznych z zachorowalnością i śmiertelnością, jako punkty końcowe lub też z badań porównawczych z, innymi niż statyny, lekami obniżającymi cholesterol. *Prescrire International: czerwiec 2004; „Ezetimibe. A cholesterol-lowering drug with no clinical advantage”* [AW-26]

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

##### **Wielka Brytania – Scottish Medicines Consortium (SMC), 2003 [AW-20]**

Ezetymib jest **rekomendowany** przez NHS Scotland do stosowania w ograniczonym zakresie. Ezetymib może być rozważany w kombinacji ze statynami w terapii pacjentów, którzy nie zdołali uzyskać obniżenia poziomu cholesterolu we krwi pomimo zastosowania monoterapii statynami. Ezetymib może także być stosowany w monoterapii u pacjentów, u których statyny są nieodpowiednie lub źle tolerowane.

##### **Australia – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2003 [AW-21]**

PBAC **rekomenduje** stosowanie ezetymibu w homozygotycznej sitosterolemii oraz w leczeniu pacjentów z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, kwalifikujących się do leczenia terapią hipolipemizującą w terapii skojarzonej ze statynami. Ponadto zastosowanie ezetymibu rekomendowane jest także w leczeniu pacjentów kwalifikujących się do leczenia hipolipemizującego, u których leczenie statynami jest przeciwwskazane, bądź u których, ze względu na wystąpienie istotnych klinicznie działań niepożądanych konieczne jest przerwanie leczenia statynami. W listopadzie 2005 roku dodano nowe wskazania do stosowania ezetymibu w terapii skojarzonej: choroba naczyń obwodowych, heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Preparat Ezetrol® (ezetimib) znajduje się na liście leków refundowanych stosowanych w chorobach przewlekłych, wydawanych pacjentom za 30% odpłatnością. Refundowany jest pacjentom z hipercholesterolemią, LDL-c powyżej 130 mg/dl, utrzymującą 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.

Źródło: Baza Informacji o Lekach; MZ (dostęp 2010-10-08);

### 5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Status oraz wskazania refundacyjne dla terapii ezetymibem w wybranych krajach europejskich – wg informacji z analizy producenta [AW-2]

Kraj	Wskazania refundacyjne	Poziom refundacji
[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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

w leczeniu hipercholesterolemii

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono raport dostarczony przez podmiot odpowiedzialny, w tym wykonano wyszukiwania własne.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę efektywności klinicznej i bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Ezetrol® (ezetimibum) w leczeniu hipercholesterolemii. Populację badaną stanowili pacjenci z hipercholesterolemią pierwotną, u których nie było możliwe odpowiednie zmniejszenie stężenia lipidów przy zastosowaniu samej statyny - subpopulacje: chorzy z cukrzycą typu II; pacjenci dorośli z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i dzieci powyżej 12 r.ż. i wadze powyżej 40 kg; chorzy z chorobą wieńcową; pacjenci z wysokim ryzykiem zdarzenia s-n; osoby hospitalizowane z powodu zdarzenia wieńcowego i przyjmujące stałe dawki statyn, pacjenci z dyslipidemią, u których stosowanie statyn spowodowało działania niepożądane ze strony mięśni.

Źródło: AW-2

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: *Medline*, *EMBASE*, *Cochrane Library*, na stronach agencji HTA zrzeszonych w *INAHTA* oraz agencjach odpowiedzialnych za rejestrację leków (*EMA*, *FDA*). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz abstraktów z konferencji *American Heart Association (AHA)* oraz *European Society of Cardiology (ESC)*. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria (kontrolowane badania kliniczne z randomizacją). Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Metodologia przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny opracowania

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem (od – do)	Kryteria włączenia dowodów naukowych
<b>Analiza producenta [AW-2]</b>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania ezetrolu w populacji pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią u których nie jest możliwe odpowiednie zmniejszenie lipidów przy zastosowaniu samej statyny.	Strategia wyszukania - podano tylko datę ostatniego wyszukiwania 13.12.2010 dla baz Medline i Cochrane oraz 21.01.2010 dla bazy Embase	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z pierwotną hipercholesterolemią, u których nie było możliwe odpowiednie zmniejszenie stężenia lipidów przy zastosowaniu samej statyny – <u>subpopulacje</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci z cukrzycą typu II;</li> <li>▪ pacjenci przyjmujący stałe dawki statyn, hospitalizowani z powodu podejrzenia zdarzenia sercowo-naczyniowego;</li> <li>▪ chorzy z chorobą wieńcową,</li> <li>▪ pacjenci z wysokim ryzykiem zdarzenia s-n;</li> <li>▪ dorośli z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i dzieci od 12 r.ż. i wadze <math>\geq 40</math>kg;</li> <li>▪ pacjenci z dyslipidemią, u których stosowanie statyn spowodowało działania niepożądane ze strony mięśni.</li> </ul> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ezetimibum w skojarzeniu z inhibitorem reduktazy HMG-CoA (statyną);</li> <li>▪ ezetimibum w monoterapii (przy nietolerancji lub przeciwwskazaniach do statyny);</li> </ul> <p><b>Komparatory:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ statyny w monoterapii;</li> <li>▪ inne leczenie hipolipemizujące,</li> </ul>

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem (od – do)	Kryteria włączenia dowodów naukowych
			<p><b>Dodatkowe kryteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą lub podwójnie ślełą próbą) badania kliniczne z randomizacją;</li> <li>▪ horyzont czasowy nie krótszy niż 12 tyg.</li> <li>▪ badania w językach: angielski, polski, francuski, niemiecki.</li> </ul>

### 6.1.2. *Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi*

W wyniku przeprowadzonego przez AOTM wyszukiwania w bazach *PubMed*, *EMBASE* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials* nie odnaleziono badań pierwotnych, innych niż te przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza kliniczna spełnia wymogi krytyczne zawartych w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [AW-22]

### 6.1.3. *Wyniki analizy klinicznej*

#### 6.1.3.1. *Skuteczność (efektywność) kliniczna*

##### 6.1.3.1.1. *Informacje z raportu [AW-2]*

W wyniku przeszukiwania przeprowadzonego przez autorów analizy wnioskodawcy odnaleziono 20 badań typu RCT (*Alvarez2006*, *Ballantyne2003*, *Ballantyne2004b*, *Bays2004*, *COMPELL*, *Dagli2007*, *Davidson2002*, *ENHANCE*, *Feldman2004*, *Gagne2002b*, *Gaudiani2005*, *Goldberg2004*, *INFORCE*, *Kerzner2003*, *Masana2005*, *Melani2003*, *Rodney2006*, *Shankar2007*, *Stein2004* i *Stein2008*) spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które bezpośrednio porównywały skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo ezetymibumu (Ezetrol®) w skojarzeniu ze statyną w porównaniu ze statyną w monoterapii w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną.

Odnalezione publikacje pierwotne podzielono na podstawie okresu obserwacji na: badania o średnim okresie obserwacji (12-24 tyg.) i badania o długim okresie obserwacji (1-2 lat).

Ponadto wyniki włączonych do analizy badań poddane zostały rozróżnieniu na kilka schematów terapii ezetymibem w skojarzeniu ze statyną w porównaniu ze statyną w monoterapii. Różnicowanie przedstawiono w oparciu o kryterium podawanej dawki statyn. We wszystkich schematach zastosowana dawka ezetymibu była stała i wynosiła 10 mg. Na podstawie powyższego kryterium wyróżniono trzy formy terapii:

- I. Pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **identyczne dawki statyn, oraz były one stałe w trakcie obserwacji**;
- II. Pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **różne dawki statyn, oraz były one stałe w trakcie obserwacji**;
- III. Pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **różne dawki statyn, oraz były one zmienne w trakcie obserwacji**;

Ocenę skuteczności porównywanych interwencji przeprowadzono w oparciu o redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL, trójglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (TC), białka CRP oraz wzrostu stężenia frakcji HDL-c w surowicy krwi w odniesieniu do poziomu wyjściowego. Procentowa zmiana poziomu LDL-c (%) w stosunku do poziomu bazowego została zdefiniowana jako pierwszorzędowy punkt końcowy we wszystkich (z wyjątkiem badania *Feldman2004* oraz *ENHANCE*) włączonych do analizy badaniach niezależnie od formy terapii i komparatora. W ocenie skuteczności porównywanych interwencji podmiot odpowiedzialny przedstawia dodatkowo odsetek pacjentów, u których po zakończeniu obserwacji poziom LDL osiągnął wartości < 130 mg/dl, <100 mg/dl, < 70 mg/dl; odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie



w leczeniu hipercholesterolemii

wg wytycznych NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) lub NCEP ATP II (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel II*).

W badaniach stosowano następujące statyny: simwastatynę (10-80 mg raz na dobę; badania *Ballantyne2004b*, *Bays2004*, *COMPELL*, *Davidson2002*, *ENHANCE*, *Feldman2004*, *Gagne2002b*, *Gaudiani2005*, *Goldberg2004*, *INFORCE*, *Masana2005*, *Rodney2006*, *Shankar2007*), atorwastatynę (10-80 mg raz na dobę; badania *Ballantyne2003*, *Ballantyne2004b*, *Gagne2002b*, *Stein2004*), rozuwastatynę (od 10 do 40 mg raz na dobę; badanie *COMPELL*), fluwastatynę (80 mg raz na dobę; badanie *Alvarez2008* i *Stein2008*), prawastatynę (10-40 raz na dobę; badanie *Dagli2007* i *Melani2003*), lowastatynę (10-40 raz na dobę; badanie *Kerzner2003*).

Dodatkowo w analizie producenta zidentyfikowano również 4 publikacje (*Mikhailidis 2007*; *Pandor 2008*; *Ara 2008*; *Kashani 2008*) opisujące badania wtórne dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego.

### **Mikhailidis 2007**

Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania ezetymibu w skojarzeniu ze statynami w populacji dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których monoterapia statynami była nieskuteczna w odniesieniu do redukcji stężenia cholesterolu LDL.

Dla porównania ezetymibu w leczeniu skojarzonym ze statyną vs. placebo w skojarzeniu ze statyną przeprowadzono metaanalizę wyników badań w odniesieniu do niżej przedstawionych punktów końcowych:

- dla punktów końcowych: **procentowa zmiana stężenia LDL-c** (WMD= -23,6 95%CI:-25,6;-21,7;  $I^2=64,7$ ); **procentowa zmiana stężenia TC** (WMD= -16,1 95% CI: -17,3; 14,8;  $I^2=50,1$ ); **procentowa zmiana stężenia HDL-c** (WMD=1,7 95%CI:0,9;2,5;  $I^2=6,4$ ); **procentowa zmiana TG stężenia** (WMD= -10,7 95%CI:-19,2; -2,3;  $I^2=88,1$ ) istotna statystycznie różnica wyników świadczy na korzyść terapii ezetymibem w skojarzeniu ze statyną;
- dla punktów końcowych w subpopulacji pacjentów z chorobą wieńcową: **procentowa zmiana stężenia LDL-c** (WMD= -25,0 95%CI: -27,4;-22,5;  $I^2=47,5$ ); **procentowa zmiana stężenia TG** (WMD= -17,3 95%CI: -18,6;-16,0;  $I^2=0,0$ ); **procentowa zmiana stężenia TG** (WMD= -14,5 95%CI: -18,4;-10,7;  $I^2=14,9$ ) istotna statystycznie różnica wyników świadczy na korzyść terapii ezetymibem w skojarzeniu z statyną;
- dla punktu końcowego w subpopulacji pacjentów z chorobą wieńcową **procentowa zmiana stężenia HDL-c** (WMD=1,1 95%CI: -0,8;3,0;  $p=0,26$ ;  $I^2=39,3$ ) brak jest istotnie statystycznych różnic;
- dla punktu końcowego odsetek pacjentów, którzy osiągnęli **zalecane stężenie LDL-c wg NCEP ATPII/ATPIII** ryzyko względne wystąpienia tego punktu końcowego oszacowano na 3,4 (95%CI:-2,0; 5,6;  $I^2=88,4$ ), co świadczy na korzyść terapii ezetymibem w skojarzeniu z statyną.

### **Pandor 2008**

W przeglądzie oceniono skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania ezetymibu w monoterapii hipercholesterolemii pierwotnej (heterozygotycznej rodzinnej i nierodzinnej). Protokoły włączonych badań zakładały 12-tygodniowy okres obserwacji w warunkach podwójnie ślepej próby.

Badania dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa ezetymibu w monoterapii w porównaniu do placebo, co nie jest przedmiotem analizy.

### **Ara 2008**

W przeglądzie oceniono zastosowanie ezetymibu w skojarzeniu z wcześniej przyjmowaną statyną w porównaniu ze statyną w monoterapii (w przypadku, gdy zaobserwowano brak oczekiwanego efektu – obniżenie stężenia LDL-c – przy leczeniu statyną) oraz ezetymibu w monoterapii (przeciwwskazanie bądź nietolerancja statyn) w terapii hipercholesterolemii pierwotnej (heterozygotycznej rodzinnej i nierodzinnej). W analizie przedstawiono różnicowanie wyników badań w oparciu o kryterium podawanej dawki statyny.

Dla porównania ezetymibu w leczeniu skojarzonym ze statyną vs. statyną dla punktu końcowego **średnia procentowa zmiana stężenia LDL-c** [mmol/l] w 12 tyg. przeprowadzona przez autorów metaanaliza badań, w których **dawka statyny była stała** podczas obserwacji wykazała istotną statystycznie różnicę wyników na korzyść terapii skojarzonej z ezetymibem (WMD=-13,94 95%CI: -14,90;-12,98). W odniesieniu do **średniej procentowej zmiany stężenia cholesterolu całkowitego (TC)** [mmol/l] w 12 tyg. przeprowadzona przez autorów metaanaliza badań, wykazała istotną statystycznie różnicę wyników na korzyść terapii skojarzonej z ezetymibem (WMD=-10,36 95%CI: -11,90;-9,63). W metaanalizach ujęto badania, w których zastosowano następujące statyny: simwastatynę, atorwastatynę, prawastatynę.

w leczeniu hipercholesterolemii

Dla porównania ezetymibu w leczeniu skojarzonym ze statyną vs. statyną, dla punktu końcowego **średnia procentowa zmiana stężenia LDL-c** [mmol/l] oraz **TC** [mmol/l] w 12 tyg. przeprowadzona przez autorów ocena badań, w których **dawka statyny mogła być zmienna** podczas obserwacji wykazała różnicę wyników na korzyść terapii skojarzonej z ezetymibem:

▪ Badanie *Ballantyne2004a*

- dla LDL-c: średnia: ezetymib + atorwastatyna = -48,8; atorwastatyna = -38,6; średnia różnica zmian między grupami w %: - 9,8;
- dla TC: średnia: ezetymib + atorwastatyna = -35,4; atorwastatyna = -27,5; średnia różnica zmian między grupami w %: - 7,9;

▪ Badanie *Stein2004*

- dla LDL-c: średnia: ezetymib + atorwastatyna = -33,2; atorwastatyna = -20,30; średnia różnica zmian między grupami w %: - 12,9;
- dla TC: średnia: ezetymib + atorwastatyna = -26,1; atorwastatyna = -16,0; średnia różnica zmian między grupami w %: - 10,1;

▪ Badanie *Ballantyne2004b*

- dla LDL-c: średnia: ezetymib + simwastatyna = -59,4; atorwastatyna = -52,5; średnia różnica zmian między grupami w %: - 6,9
- dla TC: średnia: ezetymib + simwastatyna = -43,3; atorwastatyna = -40,2; średnia różnica zmian między grupami w %: - 3,1

▪ Badanie *Masana2005*

- dla LDL-c: średnia: ezetymib + simwastatyna = -23,7; simwastatyna = 3,30; średnia różnica zmian między grupami w %: -27;
- dla TC: średnia: ezetymib + simwastatyna = -15,9; simwastatyna = 2,5; średnia różnica zmian między grupami w %: -18,4;

**Kashani 2008**

Celem przeglądu była ocena działań niepożądanych występujących podczas stosowania ezetymibu w połączeniu ze statynami oraz ocena profilu lipidowego grup przyjmujących ezetymib w skojarzeniu ze statyną, statynę w monoterapii i ezetymib w monoterapii.

W odniesieniu do skuteczności terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną w porównaniu z monoterapią statyną analiza zbiorcza wszystkich wyników wskazuje, iż w grupie terapii skojarzonej z ezetymibem stężenie **frakcji LDL-c** (SMD=-1,0 95%CI:-1,18;-0,81); stężenie **TG** (SMD=-0,94 95%CI:-1,32;-0,56), stężenie **TC** (SMD=-0,91 95%CI:-1,09;-0,73) znacząco obniżyły się, na korzyść terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną. Podobną zależność zaobserwowano w odniesieniu do wzrostu stężenia **frakcji cholesterolu HDL** (SMD= 0,15 95%CI: 0,09;2,11), na korzyść terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną.



Metodologia badań pierwotnych włączonych do opracowania producenta [AW-2]

Badanie (publikacje)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje porównywane	Badane wyniki	Metodyka i jakość badań
<b>Alvarez2008</b>	12 tyg.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipercholesterolemia pierwotna (LDL-c <math>\geq</math>130 mg/dl, TG <math>\leq</math>400 mg/dl);</li> <li>Wiek 18-75 lat;</li> <li>Rozpoczęcie diety mającej na celu obniżenie poziomu cholesterolu wg NCEP na co najmniej 4 tyg. i przerwanie przyjmowania statyny na co najmniej 6 tyg. przed randomizacją;</li> <li>Spełnienie kryteriów NCEP ATP III kwalifikujących do terapii statynami.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zastoinowa niewydolność serca (klasa III-IV NYHA). Niekontrolowana arytmia. Zawał mięśnia sercowego. Niestabilna dławica piersiowa albo niestabilna lub ciężka choroba tętnic obwodowych w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> <li>Niekontrolowana cukrzyca.</li> <li>Niekontrolowana choroba metaboliczna bądź endokrynologiczna.</li> <li>Dysfunkcja nerek (kreatynina <math>&gt;</math>1,8 mg/l).</li> <li>Przewlekła bądź aktywna choroba wątroby. Zaburzenie czynności żółciowej.</li> <li>Miopatia. Koagulopatia.</li> <li>Ciąża, okres karmienia.</li> <li>Stosowanie kortykosteroidów, immunosupresantów, leków obniżających poziom lipidów, innych niż ezetymib i fluwastatyna, NLPZ (za wyjątkiem niewielkich dawek aspiryny).</li> </ul>	<p>Obie grupy: N=79</p> <p><u>grupa badana</u> n=38 Ezetymib + fluwastatyna (80mg),</p> <p><u>grupa kontrolna</u> n=44 Fluwastatyna (80 mg),</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LDL-c w 12. tyg.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HDL-c, TG, hs-CRP, IL-1<math>\beta</math>, IL-6, TNF-<math>\alpha</math>;</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą otwartej próby.</p> <p>IIA</p> <p>Wg JADAD: 2</p>
<b>Ballantyne2003</b>	12 tyg. (obserwacja podstawowa) 12 m-cy (obserwacja rozszerzona)	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipercholesterolemia pierwotna (LDL-c od 145-250 mg/dl, TG <math>\leq</math>350 mg/dl);</li> <li>Wiek <math>\geq</math>18 lat.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA).</li> <li>Niekontrolowana arytmia serca.</li> <li>Zawał mięśnia sercowego.</li> </ul>	<p>Wszystkie grupy: N=628</p> <p><u>grupa badana</u> n=255 Ezetymib + atorwastatyna (10, 20, 40, 80 mg)<sup>a</sup>,</p> <p><u>grupa kontrolna</u> n=248 Atorwastatyna (10, 20, 40, 80 mg),</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LDL-c w 12. tyg.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LDL-c (z równania Friedewalda), HDL-c, TC, TG, apo A-I, apo B,</li> <li>Hs-CRP</li> </ul>	<p>Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>IIA</p> <p>Wg JADAD: 3</p>

Badanie (publikacje)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje porównywane	Badane wyniki	Metodyka i jakość badań
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wstawienie bypassu albo angioplastyka w czasie 6 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> <li>▪ Niestabilna bądź ciężka choroba tętnic obwodowych w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> <li>▪ Niestabilna dławica piersiowa.</li> <li>▪ Cukrzyca, niekontrolowana albo zdiagnozowana w czasie 1 miesiąca przed włączeniem do badania.</li> <li>▪ Niestabilna choroba metaboliczna lub endokrynologiczna wpływająca na poziom lipidów i lipoprotein.</li> <li>▪ Osłabienie funkcji nerek.</li> <li>▪ Aktywna lub przewlekła choroba wątroby lub zaburzenie czynności żółciowej wątroby.</li> <li>▪ Koagulopatia.</li> </ul>	Pozostałe grupy: Ezetymib w monoterapii, n=65 Placebo, n=60	Inne : Bezpieczeństwo	
<b>Ballantyne2004b</b>	24 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipercholesterolemia (poziom LDL-c kwalifikujący do leczenia wg NCEP ATP III).</li> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat.</li> <li>▪ <b>Choroba wieńcowa albo ryzyko jej wystąpienia, albo <math>\geq 2</math> czynniki dające <math>&gt;20\%</math> ryzyko wystąpienia choroby w ciągu 10 lat i z poziomem LDL-c <math>\geq 130</math> mg/dl.</b></li> <li>▪ TG <math>\leq 350</math> mg/dl.</li> <li>▪ Zaprzeszanie przyjmowania fibratów w ciągu 9 tygodni oraz innych leków hipolipemizujących w ciągu 7 tygodni przed rozpoczęciem badania.</li> </ul> <u>Kryteria wyłączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Do badania nie włączano pacjentów, u których nie stwierdzono choroby wieńcowej albo ryzyka jej wystąpienia, z <math>\geq 2</math> czynnikami dającymi <math>&lt;20\%</math> ryzyko wystąpienia choroby w ciągu 10 lat i z poziomem LDL-c <math>\geq 160</math> mg/dl oraz pacjentów, u których nie stwierdzono choroby wieńcowej albo ryzyka jej wystąpienia, z <math>&lt;2</math> czynnikami ryzyka i poziomem LDL-c <math>\geq 190</math> mg/dl.</li> </ul>	<u>Wszystkie grupy:</u> N=788  <u>grupa badana:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ezetymib + simwastatyna (10 -&gt;20-&gt;40-&gt;80 mg)<sup>b **</sup>, n=263.</li> </ul> <u>grupa kontrolna:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atorwastatyna (10-&gt;20-&gt;40 -&gt; 80 mg)<sup>**</sup>, n=262.</li> </ul> Pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ezetymib + simwastatyna (20-&gt;40-&gt;40-&gt;80 mg)<sup>***</sup>, n=263.</li> </ul> **Początkową dawkę simwastatyny 10 mg i atorwastatyny 10 mg podwajano po 6., 12. i 18. tygodniu obserwacji. ***Dawkę simwastatyny 20 mg podwajano po 6. i 18. tygodniu	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LDL-c w 6. tyg.</li> </ul> <u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LDL-c w 12. i 24. tyg.,</li> <li>▪ HDL-c w 24. tyg.</li> </ul> Inne: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Apo B, apo A-I, apo-B/apo A-I, TC, TG.</li> <li>▪ Bezpieczeństwo</li> </ul>	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.  IIA  Wg JADAD: 3

Badanie (publikacje)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje porównywane	Badane wyniki	Metodyka i jakość badań
		<ul style="list-style-type: none"> <li>ALT, AST <math>\geq 1,5</math> powyżej poziomu prawidłowego; kreatynina <math>&gt; 1,5</math> mg/dl; aktywna choroba wątroby; kinaza kreatyninowa <math>\geq 1,5</math> powyżej poziomu prawidłowego; A-1C <math>\geq 9\%</math> u pacjentów z cukrzycą.</li> </ul>	obserwacji		
<b>Bays2004</b>	12 tyg.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipercholesterolemia pierwotna (LDL-c od 145-250 mg/dl, TG <math>\leq</math> 350 mg/dl).</li> <li>Wiek 18 – 80 lat.</li> <li>W badaniu mogli wziąć udział <b>pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową, nadciśnieniem, cukrzycą.</b></li> <li>Włączani pacjenci nie przyjmowali leków hipolipemizujących przez co najmniej 6 tygodni (w przypadku fibratów – 8 tygodni) przed randomizacją.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ALT, AST <math>&gt; 1,5</math> razy powyżej normy; kinaza kreatyninowa <math>&gt; 1,5</math> razy powyżej normy; aktywna choroba wątroby.</li> <li>Waga ciała <math>&lt; 50\%</math> wagi prawidłowej wg tablic wzrostu i wagi Metropolitan 1983.</li> <li>Nadwrażliwość na statyny.</li> <li>Alkoholizm.</li> <li>Ciąża, okres karmienia</li> </ul>	<p><u>Wszystkie grupy:</u> N=1528</p> <p><u>Grupa badana:</u> Ezetymib + simwastatyna (10, 20, 40, 80 mg), n=609</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Simwastatyna (10, 20, 40, 80 mg), n=622</p> <p>Pozostałe: Ezetymib w monoterapii, n=149 Placebo, n=148</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LDL-c (średni % zmiany).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TC, TG, HDL-c, LDL-c: HDL-c, TC: HDL-c, nie-HDL-c, apo B, apo A-I, RLP-c, CRP.</li> <li>Odsetek pacjentów z poziomem LDL-c <math>&lt; 130</math>, <math>&lt; 100</math> i <math>&lt; 70</math> mg/dl niezależnie od występujących czynników ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej.</li> </ul> <p><u>Inne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpieczeństwo.</li> </ul>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>IIA</p> <p>Wg JADAD: 3</p>
<b>COMPPELL</b>	12 tyg.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom LDL-c kwalifikujący do leczenia wg NCEP ATP III (LDL-c <math>\geq 190</math> mg/dl u pacjentów z 0-1 czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej, <math>\geq 160</math> mg/dl u pacjentów z <math>\geq 2</math> czynnikami ryzyka, <math>\geq 130</math> mg/dl u pacjentów z chorobą wieńcową).</li> <li>Wiek <math>\geq 21</math> lat.</li> <li>TG <math>\leq 300</math> mg/dl.</li> <li>Włączani pacjenci rozpoczęli dietę obniżającą poziom lipidów zalecaną przez NCEP ATP III.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nietolerowanie któregokolwiek z badanych</li> </ul>	<p><u>Wszystkie grupy:</u> N=293</p> <p><u>Grupa badana:</u> Ezetymib + simwastatyna (20-&gt;20-&gt;40 mg)*, n=72</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Rozuwastatyna (10-&gt;20-&gt;40 mg)*, n=73</p> <p>Pozostałe: Rozuwastatyna+niacyna (10/500-&gt;10/1000-&gt;20/1000</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LDL-c w 12. tyg.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HDL-c w 12. tyg.</li> </ul> <p><u>Inne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie-HDL-c, TC, TG, TC: TG.</li> </ul>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartej próby.</p> <p>IIA</p> <p>Wg JADAD: 1</p>

Badanie (publikacje)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje porównywane	Badane wyniki	Metodyka i jakość badań
		leków. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wysokie nadciśnienie.</li> <li>▪ Cukrzyca.</li> <li>▪ Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> <li>▪ Ciężka niewydolność serca.</li> <li>▪ Miopatia w wywiadzie.</li> <li>▪ Dna moczanowa.</li> <li>▪ Poważna choroba, w przebiegu której oczekiwana długość życia pacjenta była mniejsza niż 2 lata. Choroba któregoś z głównych narządów organizmu.</li> <li>▪ Poziom kinazy kreatyninowej &gt;3 razy ponad normę; ALT, AST &gt;1,3 raza ponad normę.</li> <li>▪ Przyjmowanie leków zwiększających ryzyko miopatii (np.: inhibitory CYP3A4); przyjmowanie leków wpływających na poziom lipidów.</li> </ul>	mg)*, n=65 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atorwastatyna+niacyna (20/500-&gt;20/1000-&gt;40/2000)*, n=60</li> </ul> *Dawki leków podawane pacjentom zwiększano po 4. i po 8. tygodniu obserwacji.		
Dagli2007	6 m-cy	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci z hiperlipidemią pierwotną (LDL-c od 210-370 mg/dl, TG ≤ 350 mg/dl) oraz z chorobą wieńcową albo z &gt;20% ryzykiem jej wystąpienia w ciągu 10 lat.</li> <li>▪ Wiek 18-75 lat.</li> <li>▪ LDL-c pomiędzy 210 i 370 mg/dl po odstawieniu leków (trwającym do 10 tygodni) albo w przypadku niedawno zdiagnozowanej hiperlipidemii oraz TG ≤350 mg/dl.</li> <li>▪ NLPZ, sterydy, diuretyki tiazydowe, beta-blokery i inne leki wpływające na poziom glukozy, metabolizm lipidów lub działające przeciwzapalnie mogły być stosowane, jeśli dawka nie ulegała zmianie w czasie 2 tygodni przed włączeniem do badania.</li> <li>▪ Włączani pacjenci rozpoczęli dietę obniżającą poziom lipidów zalecaną przez NCEP ATP III.</li> </ul> <u>Kryteria wyłączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zastoinowa niewydolność serca.</li> </ul>	<u>Obie grupy:</u> N=100  <u>Grupa badana:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ezetymib + prawastatyna (10 mg), n=50.</li> </ul> <u>Grupa kontrolna:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prawastatyna (40 mg), n=50.</li> </ul>	<u>W badaniu przeprowadzono pomiary parametrów:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TC, TG, LDL-c, HDL-c, Hs-CRP,</li> <li>▪ Stężenie insuliny,</li> <li>▪ Stężenie glukozy.</li> </ul>	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby  IIA  Wg JADAD: 2

Badanie (publikacje)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje porównywane	Badane wyniki	Metodyka i jakość badań
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niekontrolowana arytmia serca.</li> <li>▪ Niestabilna bądź ciężka choroba tętnic obwodowych w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> <li>▪ Niestabilna dławica piersiowa.</li> <li>▪ Zawał mięśnia sercowego, operacja wstawienia bypassu bądź angioplastyka w czasie 6 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> <li>▪ Otyłość. Przewlekła choroba zapalna. Choroba tkanki łącznej. Ciąża. Nadciśnienie. Cukrzyca. Aktywna bądź przewlekła choroba wątroby albo zaburzenie czynności żółciowej wątroby. Niewydolność nerek. Choroba trzustki. Koagulopatia. Choroba endokrynologiczna lub inna metaboliczna.</li> </ul>			
Davidson2002	12 tyg.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipercholesterolemia pierwotna (LDL-c od 145-250 mg/dl, TG ≤ 350 mg/dl).</li> <li>▪ Wiek ≥18 lat.</li> <li>▪ Odstawienie leków modulujących poziom lipidów w czasie 2-12 tygodni przed włączeniem do badania.</li> <li>▪ Rozpoczęcie stosowania diety obniżającej poziom lipidów zalecanej przez NCEP ATP III.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA).</li> <li>▪ Niekontrolowana arytmia serca.</li> <li>▪ Niestabilna bądź ciężka choroba tętnic obwodowych w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> <li>▪ Zawał mięśnia sercowego, wstawienie bypassu albo angioplastyka w czasie 6 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> <li>▪ Niestabilna dławica piersiowa.</li> <li>▪ Cukrzyca, niekontrolowana bądź zdiagnozowana w czasie 1 miesiąca przed włączeniem do badania.</li> <li>▪ Osłabienie funkcji nerek.</li> </ul>	<p><u>Wszystkie grupy:</u> N=668</p> <p><u>Grupa badana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ezetymib + simwastatyna (10, 20, 40, 80 mg), n=274</li> </ul> <p><u>Grupa kontrolna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Simwastatyna (10, 20, 40, 80 mg), n=263</li> </ul> <p><u>Pozostałe grupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ezetymib w monoterapii, n=61</li> <li>▪ Placebo, n=70</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LDL-c (średni % zmiany) w 12. tygodniu.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LDL-c (z równania Friedewalda), HDL-c, TC, TG, apo A-I, apo B, nie-HDL-c, LDL-C:HDL-c i TC:HDL-c, Hs-CRP.</li> </ul> <p><u>Inne:</u> Bezpieczeństwo</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>IIA</p> <p>Wg JADAD: 3</p>

Badanie (publikacje)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje porównywane	Badane wyniki	Metodyka i jakość badań
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktywna lub przewlekła choroba wątroby lub zaburzenie czynności żółciowej wątroby. Koagulopatia.</li> <li>Niestabilna choroba endokrynologiczna.</li> </ul>			
<b>ENHANCE</b>	24 m-ce	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią pierwotną (LDL-c od 145-250 mg/dl, TG ≤350 mg/dl).</li> <li>Wiek 30-75 lat.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA).</li> <li>Niekontrolowana arytmia serca.</li> <li>Zawał mięśnia sercowego. Wstawienie bypassu albo angioplastyka w czasie 6 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> <li>Niestabilna bądź ciężka choroba tętnic obwodowych w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania. Niestabilna dławica piersiowa.</li> <li>Cukrzyca, niekontrolowana albo zdiagnozowana w czasie 1 miesiąca przed włączeniem do badania.</li> <li>Niestabilna choroba metaboliczna lub endokrynologiczna wpływająca na poziom lipidów i lipoprotein.</li> <li>Oslabienie funkcji nerek.</li> <li>Aktywna lub przewlekła choroba wątroby lub zaburzenie czynności żółciowej wątroby. Koagulopatia.</li> </ul>	<p><u>Obie grupy:</u> N=720</p> <p><u>Grupa badana:</u> Ezetymib + simwastatyna (80 mg), n=357.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Simwastatyna (80 mg), n=363.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena zmiany grubości <i>intima media</i> tętnicy szyjnej</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów, u których zmniejszyła się grubość <i>intima media</i> i odsetek pacjentów, u których pojawiły się nowe zmiany zwyrodnieniowo-wytwórcze</li> </ul> <p><u>Inne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpieczeństwo</li> <li>LDL-c, HDL-c, TC, TG, apo A-I, apo B, Hs-CRP</li> </ul>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>IIA</p> <p>Wg JADAD: 4</p>
<b>Feldman2004</b>	23 tyg.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipercholesterolemia (LDL-c ≥ 130 mg/dl, TG ≤350 mg/dl).</li> <li><b>Choroba wieńcowa bądź inna choroba stanowiąca porównywalne ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego wg NCEP ATP III.</b></li> <li>Wiek 18-80 lat.</li> </ul>	<p><u>Wszystkie grupy:</u> N= 710</p> <p><u>Grupa badana:</u> Ezetymib + simwastatyna (10-&gt;20-&gt;40-&gt;80mg)**, n=251</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Simwastatyna (20-&gt; 40-&gt; 80 mg)**, n=253</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek pacjentów z LDL-c &lt;100 mg/dl w 5. tyg.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek pacjentów z LDL-c &lt;100 mg/dl w 23. tyg.</li> </ul>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>IIA</p> <p>Wg JADAD: 2</p>

Badanie (publikacje)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje porównywane	Badane wyniki	Metodyka i jakość badań
		<p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Transaminazy wątrobowe i kinaza kreatyninowa &gt;50% powyżej poziomu prawidłowego.</li> <li>Leki obniżające poziom lipidów czasie &lt;6 tygodni przed randomizacją.</li> <li>Ciąża.</li> </ul>	<p>Pozostałe grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ezetymib + simwastatyna (20-&gt;40-&gt;80 mg)**, n=109</li> <li>Ezetymib + simwastatyna (40-&gt;80 mg)**, n=97</li> </ul> <p>** Dawkę simwastatyny podwajano w 6., 12. i/lub 18. tygodniu obserwacji (maksymalnie do 80 mg); jeśli pacjent nie osiągnął LDL-c &lt;100 mg/dl, dawkę simwastatyny zmniejszono (bądź pacjentów przyjmujących simwastatynę w dawce 10 mg wyłączano z obserwacji), jeśli w 2 kolejnych pomiarach stwierdzono LDL-c &lt;50 mg/dl.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ilość podwojonych dawek simwastatyny.</li> <li>Mediana dawki simwastatyny użytej w czasie badania.</li> <li>Poziom lipidów.</li> </ul> <p><u>Inne:</u> Bezpieczeństwo</p>	
<b>Gagné2002b</b>	12 tyg.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.</li> <li><b>Dorośli i dzieci od 12. roku życia bądź wadze ≥40kg.</b></li> <li>Pacjenci mogli stosować leki obniżające poziom lipidów (za wyjątkiem wymiennicy jonowych), jeśli przyjmowane były w stałych dawkach.</li> <li>Dieta obniżająca poziom lipidów zalecana przez NCEP.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Poważna choroba wątroby. Poziom ALT, AST ponad 2 razy przekraczający poziom prawidłowy.</li> <li>Poważna choroba nerek.</li> <li>Niestabilna choroba wieńcowa.</li> <li>Zaawansowana zastoinowa niewydolność serca.</li> <li>Stosowanie wymiennicy jonowych.</li> </ul>	<p>Wszystkie grupy: N=50</p> <p><u>Grupa badana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ezetymib + atorwastatyna bądź simwastatyna (40,80 mg), n=33**.</li> </ul> <p><u>Grupa kontrolna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Atorwastatyna bądź simwastatyna (80 mg), n=17.</li> </ul> <p>**Dla większości punktów końcowych pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone analizowano łącznie, niezależnie od dawki statyny (n=33).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LDL-c (% zmiany) w 12. tyg.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LDL-c, HDL-c, TC, TG, apo A-I, apo B, LDL-c:HDL-c, TC: HDL-c, HDL2-c, HDL3-c.</li> </ul> <p><u>Inne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>	<p>Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>IIA</p> <p>Wg JADAD: 2</p>

Badanie (publikacje)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje porównywane	Badane wyniki	Metodyka i jakość badań
Gaudiani2005	24 tyg.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Pacjenci z cukrzycą typu 2:</b></li> <li>1. przyjmujący roziglitazon lub pioglitazon w stałej dawce przez co najmniej 3 miesiące przed randomizacją, którzy ukończyli 24-tygodniowe badanie: simwastatyna 40 mg vs placebo, TG &lt;600 mg/dl.</li> <li>2. przyjmujący pioglitazon (15–45 mg/dzień) lub roziglitazon (2–8 mg/dzień) w stałej dawce przez co najmniej 3 miesiące i HbA1c ≤9%. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek 30-75 lat.</li> <li>▪ Przyjmowanie stałych dawek innych leków związane z cukrzycą.</li> <li>▪ LDL-c &gt;100 mg/dl.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zawał mięśnia sercowego, angioplastyka przezskórna, wprowadzenie stentu, wstawienie bypassu, udar w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> <li>▪ Cukrzyca typu I.</li> <li>▪ Hiperlipidemia typu I, V albo homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. Hiperlipidemia z zapaleniem trzustki w wywiadzie;</li> <li>▪ Niekontrolowane nadciśnienie;</li> <li>▪ Leczenie warfaryną, potencjalnymi inhibitorami cytochromu P-450 3A4, innymi niż statyny lekami hipolipemizującymi.</li> <li>▪ Poziom transaminaz wątrobowych przekraczający &gt;30% poziom prawidłowy.</li> <li>▪ Poziom kinazy kreatyninowej przekraczający &gt;50% poziom prawidłowy.</li> <li>▪ Białko C ≤ 0,5 ng/dl.</li> <li>▪ Aktywna choroba wątroby, zaburzenie funkcji nerek (kreatynina &gt;159 mmol/l), wtórna hipercholesterolemia spowodowana niedoczynnością tarczycy.</li> </ul>	<p><u>Obie grupy:</u> N= 214</p> <p><u>Grupa badana:</u> Ezetymib + simwastatyna (20 mg), n=104</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Simwastatyna (40 mg), n=110</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LDL-c.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odsetek pacjentów z LDL-c &lt; 100 mg/dl (odpowiedź wg NCEP ATP III).</li> <li>▪ Bezpieczeństwo leczenia.</li> <li>▪ HDL-c, TG, TC, nie-HDL-c, VLDL-c, apo B, A-I, C-III i E, FFA, TC:HDL-c, LDL-c:HDL-c, apoB:apoA-I, hsCRP, fibrynogen.</li> </ul>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>IIA</p> <p>Wg JADAD: 3</p>



Badanie (publikacje)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje porównywane	Badane wyniki	Metodyka i jakość badań
<b>Goldberg2004</b>	12 tyg. (obserwacja podstawowa) 48 tyg. (obserwacja rozszerzona)	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipercholesterolemia pierwotna (LDL-c od 145-250 mg/dl, TG ≤ 350 mg/dl).</li> <li>Wiek ≥18 lat.</li> <li>ALT, AST ≤2 powyżej poziomu prawidłowego, kinaza kreatyninowa ≤1,5 powyżej poziomu prawidłowego.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA).</li> <li>Niekontrolowana arytmia serca. Zawał mięśnia sercowego. Niestabilna dławica piersiowa.</li> <li>Niekontrolowane nadciśnienie.</li> <li>Wstawienie bypassu albo angioplastyka w czasie 3 miesięcy przed I wizytą. Niestabilna bądź ciężka choroba tętnic obwodowych w czasie 3 miesięcy przed I wizytą.</li> <li>Niekontrolowana cukrzyca, zmiana w farmakoterapii cukrzyca, zmiana w czasie 3 miesięcy albo cukrzyca zdiagnozowana w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> <li>Niestabilna choroba metaboliczna lub endokrynologiczna wpływająca na poziom lipidów.</li> <li>Choroba nerek.</li> <li>Aktywna choroba wątroby lub zaburzenie czynności żółciowej wątroby.</li> <li>Koagulopatia.</li> <li>Stosowanie innych niż statyny leków obniżających poziom lipidów, immunosupresantów, kortykosteroidów, potencjalnych inhibitorów cytochromu P-450 3A4.</li> </ul>	<p><u>Wszystkie grupy:</u> N=887</p> <p><u>Gruba badana:</u> Ezetymib + simwastatyna (10, 20, 40, 80 mg), n=353</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Simwastatyna (10, 20, 40, 80 mg), n=349</p> <p><u>Pozostałe grupy:</u> Ezetymib w monoterapii, n=92 Placebo, n=93</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> LDL-c (średni % zmiany) w 12 tyg.</p> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u> HDL-c, TC, TG, LDL-c:HDL-c i TC:HDL-c, nie-HDL-c, Apo B, Apo A-I, Apo A-II, Apo E. CRP, fibrynogen.</p> <p>Odsetek pacjentów z LDL-c &lt;130 mg/dl i LDL-c &lt;100 mg/dl.</p> <p><u>Inne:</u> Bezpieczeństwo</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>IIA</p> <p>Wg JADAD: 4</p>
<b>INFORCE</b>	12 tyg.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z hipercholesterolemią.</li> <li>Wiek ≥18 lat.</li> <li><b>Hospitalizacja z powodu podejrzenia zdarzenia sercowo-naczyniowego:</b> niestabilna dławica piersiowa ze zmianami w</li> </ul>	<p><u>Obie grupy:</u> N=424</p> <p><u>Grupa badana:</u> Ezetymib + simwastatyna (40 mg), n=213</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> LDL-c w 12. tyg.</p> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą otwartej próby.</p>

Badanie (publikacje)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje porównywane	Badane wyniki	Metodyka i jakość badań
		<p>zapisie EKG; zawał mięśnia sercowego i wzrost poziomu troponiny bądź izoenzymu CK-MB.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przyjmowanie statyny w stałej dawce przez co najmniej 6 tygodni przed randomizacją (atorwastatyny w dawce 10, 20 lub 40 mg, fluwastatyny 20 lub 40 mg, lowastatyny 10 lub 20 mg, prawastatyny 10 lub 20 mg, rozuwastatyny 10 lub 20 mg bądź simwastatyny 10, 20 lub 40 mg).</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ALT, AST &gt;2 powyżej poziomu prawidłowego.</li> <li>Aktywna choroba wątroby. TG ≥ 4,0 mmol/l.</li> <li>Ciąża.</li> <li>Zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA).</li> <li>Nieprawidłowo kontrolowana (HbA1c &gt;9%) bądź niedawno zdiagnozowana (w czasie 3 miesięcy) cukrzyca typu I albo II.</li> <li>Niekontrolowane nadciśnienie (skurczowe &gt;160 mmHg, rozkurczowe &gt;100 mmHg).</li> <li>Niekontrolowana choroba endokrynologiczna bądź metaboliczna wpływająca na poziom lipidów i lipoprotein.</li> <li>Uszkodzona funkcja nerek (kreatynina ≥177 mmol/l) bądź zespół nerczycowy.</li> <li>Nowotwór zdiagnozowany w czasie 5 lat (za wyjątkiem wyleczalnych, niemających wpływu na długość życia pacjenta).</li> <li>Przyjmowanie immunosupresantów, kortykosteroidów, potencjalnych inhibitorów cytochromu P450 3A4.</li> </ul>	<p><u>Grupa kontrolna:</u> Statyna w dawce podwójnej** n=211</p> <p>**Podwojono dawki statyn, które pacjenci przyjmowali przed włączeniem do badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TC, TG, HDL-c, nie-HDL-c, apo A-I, apo B, LDL-c:HDL-c i TC:HDL-c. CRP<sub>2</sub></li> </ul> <p><u>Inne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>	<p>IIA</p> <p>Wg JADAD: 2</p>
<b>Kerzner2003</b>	12 tyg.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipercholesterolemia pierwotna (LDL-c od 145-250 mg/dl, TG ≤350 mg/dl).</li> <li>Wiek ≥18 lat.</li> <li>ALT, AST ≤2 powyżej poziomu prawidłowego, kinaza kreatyninowa ≤1,5 powyżej poziomu prawidłowego.</li> </ul>	<p><u>Wszystkie grupy:</u> N=548</p> <p><u>Grupa badana:</u> Ezetymib + lowastatyna (10, 20, 40 mg), n=192</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LDL-c (metoda bezpośrednia) w 12. tyg.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Wg AOTM: IIA</p>

Badanie (publikacje)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje porównywane	Badane wyniki	Metodyka i jakość badań
		<p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA).</li> <li>Niekontrolowana arytmia serca. Zawał mięśnia sercowego. Niestabilna dławica piersiowa.</li> <li>Wstawienie bypassu albo angioplastyka w czasie 6 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> <li>Niestabilna bądź ciężka choroba tętnic obwodowych w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> <li>Cukrzyca, niekontrolowana bądź zdiagnozowana w czasie 1 miesiąca przed włączeniem do badania.</li> <li>Niestabilna choroba metaboliczna lub endokrynologiczna wpływająca na poziom lipidów i lipoprotein.</li> <li>Choroba nerek.</li> <li>Aktywna choroba wątroby lub zaburzenie czynności żółciowej wątroby.</li> <li>Koagulopatia.</li> <li>Stosowanie innych niż statyny leków obniżających poziom lipidów, immunosupresantów, kortykosteroidów, potencjalnych inhibitorów cytochromu P-450 3A4.</li> </ul>	<p><u>Grupa kontrolna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>lowastatyna (10, 20, 40 mg), n=220</li> </ul> <p>Pozostałe grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ezetymib w monoterapii, n=72</li> <li>Placebo, n=64</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LDL-c (metoda pośrednia), TC, TG, HDL-c, Apo B, nie-HDL-c, HDL2-c, HDL3-c, Apo A-I, LDL-c:HDL-c i TC:HDL-c.</li> </ul> <p><u>Inne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>	Wg JADAD: 2
Masana2005	48 tyg.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipercholesterolemia pierwotna.</li> <li>Wiek ≥18 lat. Kinaza kreatyninowa &lt;3 razy powyżej poziomu prawidłowego.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LDL-c &lt;50 mg/dl podczas przyjmowania simwastatyny (w każdej dawce).</li> <li>LDL-c &gt;160 mg/dl podczas przyjmowania najwyższej (dozwolonej bądź tolerowanej) dawki simwastatyny.</li> <li>Istotnie klinicznie nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych.</li> </ul>	<p><u>Obie grupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>N=433</li> </ul> <p><u>Grupa badana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ezetymib + simwastatyna (10 lub 20 lub 40 lub 80 mg)<sup>c **</sup>, n=355</li> </ul> <p><u>Grupa kontrolna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Simwastatyna (10 lub 20 lub 40 lub 80 mg)**<sup>c</sup>, n=78</li> </ul> <p>Początkowa dawka</p>	<p><u>Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena bezpieczeństwa w 48. tyg.</li> <li>LDL-c w 12. tyg.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TC, HDL-c, TG.</li> </ul> <p><u>Trzeczorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie-HDL-c, LDL-c:HDL-c i</li> </ul>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>IIA</p> <p>Wg JADAD: 4</p>

Badanie (publikacje)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje porównywane	Badane wyniki	Metodyka i jakość badań
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ciąża.</li> <li>▪ Stosowanie immunosupresantów, kortykosteroidów, potencjalnych inhibitorów cytochromu P450 3A4.</li> </ul>	simwastatyny nie została podana, wiadomo jednak, że była podwajana (maksymalnie do 80 mg) w 12., 24. albo 36. tyg. badania, jeśli pacjent nie osiągnął poziomu LDL-c zalecanego przez ATP II i nie istniały przeciwwskazania do zwiększenia dawki statyny.	TC:HDL-c w 12 tyg., apo A-I, apo A-II, apo B, CRP w 48 tyg.	
<b>Melani2003</b>	12 tyg.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipercholesterolemia pierwotna (LDL-c od 147-251 mg/dl, TG ≤354 mg/dl).</li> <li>▪ Wiek ≥18 lat.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ALT, AST &gt;2 razy powyżej poziomu prawidłowego, kinaza kreatyninowa &gt;1,5 raza powyżej poziomu prawidłowego.</li> <li>▪ Zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA).</li> <li>▪ Zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, wstawienie bypassu albo angioplastyka w czasie 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Niekontrolowana arytmia serca, niestabilna bądź ciężka choroba tętnic obwodowych w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> <li>▪ Niekontrolowana bądź zdiagnozowana w czasie 1 miesiąca przed włączeniem do badania cukrzyca.</li> <li>▪ Niestabilna choroba metaboliczna lub endokrynologiczna wpływająca na poziom lipidów i lipoprotein.</li> <li>▪ Choroba nerek.</li> <li>▪ Aktywna choroba wątroby lub zaburzenie czynności żółciowej wątroby.</li> <li>▪ Koagulopatia.</li> <li>▪ Stosowanie immunosupresantów, kortykosteroidów.</li> </ul>	<p><u>Wszystkie grupy:</u> N= 538</p> <p><u>Grupa badana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ezetymib + prawastatyna (10, 20, 40 mg), n=204</li> </ul> <p><u>Grupa kontrolna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prawastatyna (10, 20, 40 mg), n=205</li> </ul> <p><u>Pozostałe grupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ezetymib w monoterapii, n=64</li> <li>▪ Placebo, n=65</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LDL-c (średni % zmiany) w 12. tyg.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inne parametry związane z poziomem lipidów.</li> <li>▪ Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poziom LDL-c zgodny z NCEP ATP II i ATP III.</li> </ul> <p><u>Inne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bezpieczeństwo</li> </ul>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Wg AOTM: IIA</p> <p>Wg JADAD: 4</p>

Badanie (publikacje)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje porównywane	Badane wyniki	Metodyka i jakość badań
<b>Rodney2006</b>	12 tyg.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja Afroamerykanów z hipercholesterolemią pierwotną (LDL-c od 145-250 mg/dl, TG ≤ 350 mg/dl).</li> <li>Wiek ≥18 lat.</li> <li>Transaminazy wątrobowe i kinaza kreatyninowa ≤2 powyżej poziomu prawidłowego.</li> <li>Włączani pacjenci rozpoczęli dietę obniżającą poziom cholesterolu, zalecaną przez NCEP.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenie sercowo-naczyniowe w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> <li>Zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA). Niekontrolowana arytmia serca, zwężenie aorty; przerostowa kardiomiopatia zaporowa; niekontrolowane nadciśnienie.</li> <li>Nieprawidłowo kontrolowana cukrzyca typu I albo II (HbA1c &gt;9%).</li> <li>Aktywna bądź przewlekła choroba wątroby; choroba nerek (kreatynina ≥2 mg/dl).</li> <li>Stosowanie leków obniżających poziom lipidów, potencjalnych inhibitorów cytochromu P 3A4.</li> </ul>	<p><u>Obie grupy:</u> N= 247</p> <p><u>Grupa badana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ezetymib + simwastatyna (20 mg), n=124</li> </ul> <p><u>Grupa kontrolna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Simwastatyna (20 mg), n=123</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LDL-c w 12. tyg.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TC, HDL-c, TG, nie-HDL-c, apo B, hs-CRP.</li> </ul> <p><u>Inne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>IIA</p> <p>Wg JADAD: 4</p>
<b>Shankar2007</b>	12 tyg.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipercholesterolemia pierwotna (LDL-c &gt; 120 mg/dl, TG &lt;400 mg/dl).</li> <li>Wiek ≥18 lat.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niestabilna dławica piersiowa w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> <li>Niekontrolowana cukrzyca.</li> <li>Nadciśnienie.</li> <li>Enzymy wątrobowe &gt;1,5 x powyżej poziomu prawidłowego.</li> <li>Niewydolność nerek. Niedoczynność tarczycy.</li> <li>Nadwrażliwość na statyny w wywiadzie.</li> </ul>	<p><u>Obie grupy:</u> N= 230</p> <p><u>Grupa badana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ezetymib + simwastatyna (10 mg), n=114</li> </ul> <p><u>Grupa kontrolna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Simwastatyna (10 mg), n=116</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LDL-c w 12 tyg.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TC, HDL-c, TG.</li> </ul> <p><u>Inne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek pacjentów z LDL-c wg NCEP ATP III</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>IIA</p> <p>Wg JADAD: 2</p>

Badanie (publikacje)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje porównywane	Badane wyniki	Metodyka i jakość badań
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ciąża, okres karmienia.</li> </ul>			
Stein2004	14 tyg.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat.</li> <li>▪ Hipercholesterolemia pierwotna, choroba wieńcowa, co najmniej 2 czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego albo heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.</li> <li>▪ LDL-c <math>\geq 130</math> mg/dl mimo przyjmowania atorwastatyny 10 mg i stosowanej diety TG <math>\leq 350</math> mg/dl.</li> <li>▪ ALT, AST <math>\leq 2</math> powyżej poziomu prawidłowego, kinaza kreatyninowa <math>\leq 1,5</math> powyżej poziomu prawidłowego.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aminotransferazy wątrobowe <math>&gt;2</math> powyżej poziomu prawidłowego.</li> <li>▪ Choroba nerek, choroba endokrynologiczna.</li> <li>▪ Ciąża, okres karmienia.</li> <li>▪ Zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA).</li> <li>▪ Niekontrolowana arytmia serca. Niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego albo zabieg rewaskularyzacji wieńcowej w czasie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania.</li> <li>▪ Stosowanie leków obniżających poziom lipidów, innych niż atorwastatyna 10 mg.</li> </ul>	<p><u>Obie grupy:</u> N=621</p> <p><u>Grupa badana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ezetymib + atorwastatyna** (10-&gt;20-&gt;40 mg), n=305</li> </ul> <p><u>Grupa kontrolna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atorwastatyna** (20-&gt;40-&gt;80 mg), n=316</li> </ul> <p>**Podczas 14-tyg. fazy RCT pacjenci kontynuowali przyjmowanie atorwastatyny 10 mg metodą otwartej próby. Pacjenci, którzy w 4. i następnie w 9. tyg. nie osiągnęli LDL-c <math>\leq 100</math> mg/dl w 5 tyg., 10 tyg. rozpoczęli przyjmowanie podwojonej dawki atorwastatyny</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odsetek pacjentów z LDL-c <math>\leq 100</math> mg/dl w 14. tyg.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inne parametry związane z poziomem lipidów w 4 tyg.</li> </ul> <p><u>Inne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bezpieczeństwo</li> </ul>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Wg AOTM: IIA</p> <p>Wg JADAD: 4</p>
Stein2008	12 tyg.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Pacjenci z dyslipidemią, u których stosowanie statyn (innych niż fluwastatyna) spowodowało działania niepożądane ze strony mięśni:</b> ból mięśniowy, osłabienie w czasie wysiłku fizycznego, ociężałość, osłabienie mimo, że poziom kinazy kreatyninowej <math>\leq 3</math> przekraczająca poziom</li> </ul>	<p><u>Wszystkie grupy:</u> N= 199</p> <p><u>Grupa badana:</u> Ezetymib + fluwastatyna (80 mg), n=64.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Fluwastatyna (80 mg), n=69</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LDL-c.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Częstość działań niepożądanych ze strony mięśni.</li> </ul>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>IIA</p>

Badanie (publikacje)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje porównywane	Badane wyniki	Metodyka i jakość badań
		prawidłowy. ▪ Wiek ≥18 lat. <u>Kryteria wyłączenia:</u> ▪ Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, dyslipoproteinemia typu I, IV, V wg Fredricksona. ▪ Miopatia w wywiadzie (ból mięśniowy, kinaza kreatyninowa >10 powyżej poziomu prawidłowego) bądź bezobjawowe podwyższone stężenie kinazy kreatyninowej >3 powyżej poziomu prawidłowego. ▪ Rabdomioliza bądź inna wrodzona choroba mięśniowa. ▪ Nadwrażliwość na fluwastatynę bądź działania niepożądane ze strony mięśni w wywiadzie. Nadwrażliwość na ezetymib. ▪ Aminotransferazy wątrobowe >2 powyżej poziomu prawidłowego. ▪ Ciężka choroba nerek (kreatynina >2,5 mg/dl powyżej poziomu prawidłowego i/lub proteinuria >1,5 g/24 godz.). ▪ Ciężka choroba wieńcowa, rewaskularyzacja, wstawienie bypassu, udar w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania. ▪ Stosowanie leków metabolizowanych przez cytochrom P450 2C9.	Pozostałe grupy: Ezetymib w monoterapii, n=66.	▪ TC, TG, HDL-c, LDL-c: HDL-c, apo AI, apo B. ▪ Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli zalecany przez NCEP ATP III poziom LDL-c. Hs-CRP. ▪ Bezpieczeństwo	Wg JADAD: 4

<sup>a</sup> W badaniu grupy otrzymujące poszczególne dawki statyny (10, 20, 40, 80 mg) w monoterapii traktowano jako jedną grupę. Identycznie przedstawiono wyniki dla grup otrzymujących statyny w poszczególnych dawkach w terapii skojarzonej z ezetymibem.

<sup>b</sup> W badaniu zwiększano dawkę statyn, (zaznaczone strzałką). Początkową dawkę podawanej statyny wyróżniono tłustym drukiem.

<sup>c</sup> W badaniu nie podano początkowej dawki statyny (początkowa dawka statyny w monoterapii oraz terapii skojarzonej to 10 lub 20 lub 40 lub 80).



Definicje punktów końcowych opisanych w analizie klinicznej producenta

Punkt końcowy	Podpunkty
<b>Profil lipidogramu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia zmiana poziomu LDL-c, TC, HDL -c, TG, (hs-)CRP;</li> <li>Odsetek pacjentów, u których po zakończeniu obserwacji poziom LDL osiągnął wartości &lt; 130 mg/dl, &lt;100 mg/dl, &lt; 70 mg/dl;</li> <li>Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg wytycznych NCEP ATP III lub NCEP ATP II</li> </ul>

Stężenie LDL-c jest surogatem, jednak podmiot odpowiedzialny uzasadnił wybór tego punktu końcowego powołując się na wytyczne NCEP ATP III, według których ocena stężenia LDL jest kluczowa ze względu na udowodniony wpływ redukcji stężenia cholesterolu LDL na śmiertelność całkowitą i śmiertelność z powodu choroby wieńcowej. ATP III podaje obniżenie poziomu LDL, jako główny cel terapii obniżającej cholesterol.

**Wytyczne ATP III uwzględniają trzy kategorie ryzyka modyfikujące cele terapii obniżającej poziom LDL:** pacjenci z 0-1 czynnikiem ryzyka – wartość docelowa LDL < 160 mg/dl; pacjenci z >2 czynnikami ryzyka – LDL <130 mg/dl; pacjenci z chorobą wieńcową lub jej równoważnikiem – LDL <100 mg/dl). Dodatkowo ATP III uznaje za wartość docelową LDL-c na poziomie < 100mg/dl w profilaktyce wtórnej.

Podmiot odpowiedzialny wskazuje także na inne czynniki istotne w ocenie działania terapii hipolipemizującej tj. stężenie TC, HDL -c, TG. Ze względu na plejotropowe działanie statyn, z którymi Ezetrol najczęściej jest kojarzony, istotna wydaje się ocena wpływu na CRP<sup>2</sup>.

Źródło: AW-2

Wyniki badań w odniesieniu do punktu końcowego – ocena profilu lipidogramu poddane zostały rozróżnieniu na kilka różnych schematów terapii ezetymibu w skojarzeniu ze statynami w porównaniu do monoterapii statynami. Różnicowanie przedstawiono w oparciu o **kryterium podawanej dawki statyn**. We wszystkich schematach terapii zastosowana dawka ezetymibumu była stała i wynosiła 10 mg. Na podstawie powyższego kryterium wyróżniono trzy formy terapii:

- I. Pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **identyczne dawki statyn, oraz były one stałe w trakcie obserwacji**;
- II. Pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **różne dawki statyn, ale były one stałe w trakcie obserwacji**;
- III. Pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **różne dawki statyn, oraz były one zmienne (zwiększane/zmniejszane) w trakcie obserwacji**.

<sup>2</sup> Ridker PM, Rifai N, Rose L i wsp. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002; 347: 1557-1565.

w leczeniu hipercholesterolemii

**Badania o średnim okresie obserwacji (12-24 tyg.)**

**Schemat I terapii** – pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **identyczne dawki statyn, oraz były one stałe w trakcie obserwacji**

Średnia procentowa zmiana poziomu LDL-c, TC, HDL, TG w 12.tyg. względem wartości wyjściowej

Wyniki badań, w których **pacjentom w grupie badanej i w grupie kontrolnej podawano identyczną dawkę statyn oraz była ona stała w trakcie obserwacji**, przedstawiono dla średniej % zmiany poziomu cholesterolu całkowitego (TC), frakcji HDL cholesterolu, frakcji LDL cholesterolu, trójglicerydów (TG) dla okresu obserwacji 12 tygodni. Zbiorcze dane zaprezentowano w tabeli poniższej.

Podsumowanie wyników dotyczących oceny profilu lipidogramu w %

Punkt końcowy	Badania	N		WMD (95% CI) w %	p
		Ezetymib + statyna	Statyna		
Średnia zmiana stężenia LDL-c mg/dl	Metaanaliza (Bays2004, Davidson2002, Goldberg2004, Shankar2007, Rodney2006, xcENHANCE, Alvarez2008, Ballantyne2003, Kerzner2003, Melani2003)	2514	2534	-14,32 (-15,13; -13,52)	<0,001
Średnia zmiana stężenia TC mg/dl	Metaanaliza (Bays2004, Davidson2002, Goldberg2004, Shankar2007, Rodney2006, ENHANCE, Alvarez2008, Stein2008, Ballantyne2003, Kerzner2003, Melani2003)	2583	2589	-10,41 (-11,48; -9,35)	
Średnia zmiana stężenia TG mg/dl	Metaanaliza badań (Davidson2002, Shankar2007, Alvarez2008, Kerzner2003, Melani2003)	821	843	-9,43 (-12,01; -6,84)	
Średnia zmiana stężenia HDL-c mg/dl	Metaanaliza (Bays2004, Davidson2002, Goldberg2004, Shankar2007, Rodney2006, ENHANCE, Alvarez2008, Stein2008, Ballantyne2003, Kerzner2003, Melani2003)	2578	2603	1,83 (0,69; 2,98)	0,01
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Metaanaliza (Davidson2002, Shankar2007, Alvarez2008, Stein2008, Ballantyne2003, Kerzner2003, Melani2003)	88,0%	63,0%	RR=1,29 (1,22; 1,36)	<0,001
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali stężenie LDL-c < 130 mg/dl	Metaanaliza (Bays2004, Goldberg2004)	91,9 % (N=954)	80,3% (N=950)	RR=1,14 (1,10; 1,19)	
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali stężenie LDL-c < 100 mg/dl	Metaanaliza (Bays2004, Goldberg2004)	80,0% (N=957)	44,8% (N=957)	RR=1,79 (1,65; 1,93)	
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali stężenie LDL-c < 70 mg/dl	Bays2004	38,7% (N=604)	7,0% (N=612)	RR=5,51 (4,06; 7,48)	

Metaanaliza badań przedstawiona dla **średniej zmiany poziomu frakcji LDL cholesterolu** w trakcie 12 tyg. obserwacji wykazała istotnie statystycznie większą redukcję stężenia cholesterolu LDL w grupie otrzymujących statyny w skojarzeniu z ezetymibem w porównaniu do grupy otrzymujących samą statynę.

Metaanaliza badań przedstawiona dla **średniej zmiany poziomu cholesterolu całkowitego TC** dla 12 tyg. obserwacji wykazała istotną statystycznie różnicę efektywności klinicznej pomiędzy grupą

w leczeniu hipercholesterolemii

otrzymujących statyny w skojarzeniu z ezetymibem a grupą otrzymujących statyny w monoterapii w odniesieniu do redukcji stężenia cholesterolu całkowitego.

Metaanaliza badań przedstawiona dla **średniej zmiany poziomu trójglicerydów (TG)** w trakcie 12 tyg. obserwacji wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność terapii statyną w skojarzeniu z ezetymibem w porównaniu do monoterapii statyną, w odniesieniu do zmniejszenia stężenia frakcji trójglicerydów.

Metaanaliza badań przedstawiona dla **średniej zmiany poziomu frakcji HDL cholesterolu** w trakcie 12 tyg. obserwacji wskazuje, że terapia skojarzona ezetymibu ze statyną w porównaniu do monoterapii statyną, powoduje istotnie większy przyrost stężenia cholesterolu HDL.

Metaanaliza badań wskazuje, że odsetek pacjentów, którzy osiągnęli **stężenie LDL-c zalecane przez NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)** był istotnie wyższy w grupie otrzymujących statynę w skojarzeniu z ezetymibem w porównaniu do monoterapii statyną.

Metaanaliza badań wykazała, że terapia skojarzona statyny z ezetymibem pozwala uzyskać istotnie statystycznie większy **odsetek pacjentów ze stężeniem LDL-c < 130 mg/dl oraz < 100 mg/dl**.

Dla odsetka pacjentów, u których **stężenie poziomu LDL-c wynosiło <70 mg/dl** nie wykonano metaanalizy. Wyniki pochodzące z badania wskazują, że odsetek pacjentów z docelowym stężeniem LDL-c był istotnie wyższy w grupie otrzymujących statynę w skojarzeniu z ezetymibem w porównaniu do grupy otrzymujących statynę w monoterapii.

**Podsumowanie schematu I terapii**, w którym pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano identyczne dawki statyn, oraz były one stałe w trakcie obserwacji dla punktu końcowego ocena profilu lipidogramu dla badań o średnim okresie obserwacji (12 tyg.) można stwierdzić:

- wyniki włączonych do analizy badań wskazują na statystycznie istotny wpływ terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną w porównaniu z monoterapią statyną, na korzyść terapii skojarzonej z ezetymibem, w przypadku wszystkich ocenianych parametrów lipidowych. Ocena odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz odsetka pacjentów, którzy uzyskali stężenie LDL-c <70 mg/dl, <100 mg/dl, <130 mg/dl wskazuje na statystycznie istotny wpływ terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną w porównaniu z monoterapią statyną, na korzyść terapii skojarzonej z ezetymibem;
- w analizie nie omówiono problemu istotności klinicznej uzyskiwanych zmian.

**Schemat II terapii** – pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **różne dawki statyn, ale były one stałe w trakcie obserwacji**

Średnia procentowa zmiana poziomu LDL-c, TC, TG, HDL w 12 - 24 tyg. względem wartości wyjściowej

W analizie klinicznej producenta przedstawiono wyniki dla średniej zmiany poziomu LDL-c, TC, HDL, TG dla okresu obserwacji 12-24 tygodni pochodzące z publikacji *Gagne2002b*, *Masana2005*, *INFORCE*, *Gaudiani2005*, *Dagli2007*.

**Średnia % zmiana poziomu parametrów lipidowych 12-24 tyg. względem wartości wyjściowej**

Badanie (tyg.)	Interwencja	LDL-c [mg/dl]			TC [mg/dl]			TG [mg/dl]		
		średnia w %	WMD (95%) w %	p	średnia w %	WMD (95%) w %	p	średnia w %	WMD (95%) w %	p
Gagne 2002b**** (12)	Ezetymib + statyna (40-80mg), n=33	-20,7	-14,0 (?)	0,007	-18,7	-	<0,01	-	-	NS
	Statyna(80mg) n=17	-6,7			-5,3			-		
Masana 2005* (12)	Ezetymib + statyna	-23,7	-27,0 (-33,2;-20,8)	<0,001	-15,9	-18,40 (-22,64;-14,16)	<0,001	-	-	-
	Statyna	3,3			2,5			-		

Badanie (tyg.)	Interwencja	LDL-c [mg/dl]			TC [mg/dl]			TG [mg/dl]		
		średnia w %	WMD (95%) w %	p	średnia w %	WMD (95%) w %	p	średnia w %	WMD (95%) w %	p
INFORCE** (12)	Ezetymib + statyna (40mg)	-29,8	-25,9 (?)	<0,001	-16,3	-	<0,001	-	-	-
	Statyna	-3,9			-1,2			-		
Gaudiani 2005 (24)	Ezetymib + statyna (20mg),	-20,8	-20,5 (-26,6;-14,4)	<0,001	-14,5	-13,0 (-17,15;-8,85)	<0,001	-	-	NS
	Statyna (40mg)	-0,3			-1,5			-		
Dagli 2007 (24)	Ezetymib + statyna(10mg),	-26,1	-6,6 (?)	0,003	-25,1	-	0,04	-42,5	-	0,05
	Statyna (40mg)	-19,5			-8,6			-21,2	21,2(?)	

\*W badaniu *Masana2005* brak jest informacji o dokładnych dawkach statyny podawanych grupie kontrolnej i grupie badanej. W badaniu dawki statyny były równoważne w porównywanych grupach, wynosiły odpowiednio 10, 20, 40, lub 80 mg i nie ulegały zmianie do 12 tyg. obserwacji. Po tym okresie dawkę zwiększano.

\*\*W badaniu *INFORCE* brak dokładnego zdefiniowania i rozróżnienia na poszczególne dawki podawanej w trakcie obserwacji statyny (dot. grupy kontrolnej). W grupie statyny pacjenci przyjmowali podwójną dawkę takiej samej statyny, jaką przyjmowali przed włączeniem do badania (była to dawka większa wg DDD od simwastatyny 40 mg).

\*\*\* Badanie *Gaudiani 2005* objęło populację pacjentów z cukrzycą typu II.

\*\*\*\* W badaniu *Gagne 2002b* wyniki badań po 12 tyg. obserwacji dotyczą grupy ezetymib+ statyna 40 mg i ezetym b+statyna 80 użytych łącznie vs. statyna. Do powyższego porównania wykorzystano różne statyny,.: simwastatynę lub atorwastatynę, które w porównywanych schematach w obu grupach zawsze były identyczne. Autorzy badania dokonując powyższego rozróżnienia statyn powołują się na ich rejestrację we wskazaniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, oraz rekomendację FDA. Ponadto badanie *Gagne 2002b* objęło populację pacjentów dorosłych oraz dzieci  $\geq 12$  r. ż. bądź wadze  $\geq 40$  kg.

Ocena wyników badań (*Gagne2002b*, *Masana2005*, *INFORCE*, *Gaudiani2005*, *Dagli2007*) przedstawionych dla **średniej zmiany stężenia frakcji LDL cholesterolu** w trakcie 12-24 tyg. obserwacji wykazała istotnie większą redukcję stężenia cholesterolu LDL w grupie otrzymujących statyny w skojarzeniu z ezetymibem w porównaniu do grupy otrzymujących wyższą dawkę statyny w monoterapii.

Ocena wyników badań (*Masana2005*, *Gaudiani2005*) przedstawionych dla **średniej zmiany stężenia cholesterolu całkowitego (TC)** w trakcie 12-24 tyg. obserwacji wykazała istotnie większą redukcję stężenia cholesterolu całkowitego w grupie otrzymujących statyny w skojarzeniu z ezetymibem w porównaniu do grupy otrzymujących wyższą dawkę statyny w monoterapii.

Ocena wyników badania (*Dagli2007*) przedstawionych dla **średniej zmiany stężenia trójglicerydów (TG)** w trakcie 12-24 tyg. obserwacji wykazała istotnie większą redukcję stężenia trójglicerydów w grupie otrzymujących statyny w skojarzeniu z ezetymibem w porównaniu do grupy otrzymujących wyższą dawkę statyny w monoterapii.

Wyniki badań (*Gagne2002b*, *Masana2005*, *INFORCE*, *Gaudiani2005*, *Dagli2007*) w odniesieniu do **średniej zmiany stężenia frakcji HDL cholesterolu** po 12-24 tyg. obserwacji są nieistotne statystycznie.

#### Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg wytycznych NCEP ATP III i ATP II

Wyniki badania *Masana 2005* przedstawiające odsetek pacjentów ze stężeniem LDL zalecanym przez NCEP ATP II w 12 tyg. obserwacji wskazują na istotnie statystycznie zwiększone ryzyko uzyskania przez pacjentów zalecanego poziomu LDL-c w grupie otrzymujących ezetymib w kojarzeniu ze statyną, w porównaniu z grupą otrzymujących statynę w monoterapii. (RR= 2,63 95% CI 1,58; 4,38; NNT= 2,7 (1,3; 7,6); p <0,001). Odsetek osób w grupie ezetymibu w skojarzeniu ze statyną wynosił 59,6 %, w grupie ze statyną w monoterapii 22,6 %.

W badaniu *Masana2005* brak jest informacji o dokładnych dawkach statyny podawanych grupie kontrolnej i grupie badanej. W badaniu dawki statyny były równoważne w porównywanych grupach, wynosiły odpowiednio 10, 20, 40, lub 80 mg i nie ulegały zmianie do 12 tyg. obserwacji. Po tym okresie dawkę zwiększano.

w leczeniu hipercholesterolemii

Odsetek pacjentów, u których po zakończeniu obserwacji poziom LDL osiągnął wartości < 130 mg/dl, <100 mg/dl, < 70 mg/dl.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił wyniki badania (*INFORCE*) dla odsetka pacjentów, u których w 12 tyg. obserwacji poziom cholesterolu LDL wynosił poniżej 100 mg/dl oraz 70 mg/dl. Nie przedstawiono wyników badań dla uzyskania poziomu cholesterolu LDL poniżej 130 mg/dl.

#### Odsetek pacjentów z LDL-c <100 mg/dl, <70 mg/dl w 12 tyg. obserwacji

Punkt końcowy	Badanie (tyg.)		%	RR (95% CI)	NNT	p
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali stężenie LDL-c < 100 mg/dl	INFORCE* (12)	Ezetymib+ statyna 40mg)	85,8 % N=204	1,19 (1,07; 1,31)	7,3 (4,5; 19, 7)	<0,001
		Statyna	72,4 % N=199			
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali stężenie LDL-c < 70mg/dl		Ezetymib+ statyna 40mg)	59,8% N=204	1,95 (1,54; 2,47)	3,4 (2,2; 6,0)	
		Statyna	30,7% N= 199			

\*Brak dokładnego zdefiniowania i rozróżnienia na poszczególne dawki podawanej w trakcie obserwacji statyny (dot. grupy kontrolnej). W grupie kontrolnej pacjenci przyjmowali podwojoną dawkę takiej samej statyny, jaką przyjmowali przed włączeniem do badania (była to dawka większa wg DDD od simwastatyny 40 mg).

Wyniki pochodzące z badania *INFORCE* wskazują, że odsetek pacjentów z docelowym stężeniem LDL-c < 100 mg/dl oraz < 70 mg/ dl był istotnie wyższy w grupie otrzymujących statynę w skojarzeniu z ezetymibem w porównaniu do grupy otrzymujących statynę w monoterapii.

**Podsumowanie schematu II terapii**, w którym pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano różne dawki statyn, oraz były one stałe w trakcie obserwacji dla punktu końcowego ocena profilu lipidogramu dla badań o średnim okresie obserwacji (12 – 24 tyg.) można stwierdzić:

- wyniki włączonych do analizy badań wskazują na statystycznie istotny wpływ terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną w porównaniu z monoterapią statyną, na korzyść terapii skojarzonej z ezetymibem, w przypadku wszystkich ocenianych parametrów lipidowych, za wyjątkiem stężenia frakcji HDL-c (wynik NS). Ocena odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz odsetka pacjentów, którzy uzyskali stężenie LDL-c <70 mg/dl, <100 mg/dl potwierdzają tę obserwację, na korzyść terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną;
- w analizie nie omówiono problemu istotności klinicznej uzyskiwanych zmian;
- w toku analizy stwierdzono znaczne ograniczenia metodologiczne dotyczące badań *Masana2005*, *INFORCE*, *Gaudiani2005*.



w leczeniu hipercholesterolemii

**Schemat III terapii** – pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **różne dawki statyn, oraz były one zmienne (zwiększane/zmniejszane) w trakcie obserwacji.**

Średnia procentowa zmiana poziomu LDL-c, HDL-c, TC, TG w 12 – 24 tyg. względem wartości wyjściowej

Badanie (tyg.)	Interwencja	LDL-c [mg/dl]			TC [mg/dl]			HDL [mg/dl]		
		średnia w %	WMD (95%) w %	P	średnia w %	WMD (95%) w %	p	średnia w %	WMD (95%) w %	p
Stein* 2004 (14)	Ezetymib + statyna (10,20,40mg), n=305	-33,2	-12,90 (-15,39; -10,41)	<0,001	-26,1	-10,10 (-12,03; -8,17)	<0,001	3,7	2,70 (0,77; 4,63)	0,006
	Statyna(20,40, 80 mg) n=316	-20,3			-16,0			1,0		
COMPELL ** (12)	Ezetymib + statyna (20,20,40mg), n=72	-57,0	-4,0 (-8,88; 0,88)	0,11 NS	-	-	-	10,0	3,0	BD
	Statyna(10,20, 40 mg) n=73	-53,0						7,0		
Ballantyne 2004b*** (24)	Ezetymib + statyna (10-20, 40, 40, 80mg), n=526	-59,4	-6,90 (-9,30; -4,50)	<0,001	-43,3	-3,10 (-4,78; -1,42)	<0,001	12,3	5,80 (3,40; 8,20)	<0,001
	Statyna (10,20, 40, 80 mg) n=262	-52,5			-40,2			6,5		

\*Pacjenci, u których po 4 i/lub 9 tyg. stężenie LDL-c >100 mg/dl otrzymywali podwojoną dawkę statyny w 5 i/lub 10 tyg.

\*\* Dawki statyn zwiększono po 4 i 8 tyg. obserwacji. Do porównania zastosowano simwastatynę w terapii skojarzonej z ezetymibem oraz rozuwastatynę w monoterapii. Nie podano wyjaśnień dotyczących takiego wyboru.

\*\*\* Dawki statyn zwiększono po 6, 12 i 18 tyg. obserwacji. Wyniki po 24 tyg. obserwacji dotyczą grupy ezetymib+simwastatyna 10mg i ezetymib+simwastatyna 20mg ujętych łącznie vs. atorwastatyna. Do powyższego porównania wykorzystano różne statyny: simwastatynę i atorwastatynę, powołując się na fakt, iż atorwastatyna jest najczęściej stosowanym komparatorem w badaniach w Stanach Zjednoczonych, a tym samym jest właściwym punktem odniesienia dla statyn w monoterapii z maksymalnym miareczkowaniem.

Ocena wyników badań (Stein2004, Ballantyne2004b) przedstawionych dla **średniej zmiany stężenia frakcji LDL cholesterolu** w trakcie 12-24 tyg. obserwacji wykazała statystycznie istotnie większą redukcję stężenia cholesterolu LDL w grupie otrzymujących statyny w skojarzeniu z ezetymibem w porównaniu do grupy otrzymujących statynę w monoterapii. Wyniki dla powyższego parametru lipidowego pochodzące z badania (COMPELL) są nieistotne statystycznie.

Ocena wyników badań (Stein2004, Ballantyne2004b) przedstawionych dla **średniej zmiany stężenia cholesterolu całkowitego (TC)** w trakcie 12-24 tyg. obserwacji wykazała statystycznie istotnie większą redukcję stężenia cholesterolu całkowitego w grupie otrzymujących statyny w skojarzeniu z ezetymibem w porównaniu do grupy otrzymujących statynę w monoterapii.

Ocena wyników badania (Stein2004, Ballantyne2004b) przedstawionych dla **średniej zmiany stężenia frakcji HDL cholesterolu** w trakcie 12-24 tyg. obserwacji wykazała istotnie większy wzrost stężenia cholesterolu HDL w grupie otrzymujących statyny w skojarzeniu z ezetymibem w porównaniu do grupy otrzymujących statynę w monoterapii.

Wyniki badania (Stein2004, Ballantyne2004b) w odniesieniu do **średniej zmiany stężenia frakcji trójglicerydów (TG)** po 12-24 tyg. obserwacji są nieistotne statystycznie.

w leczeniu hipercholesterolemii

Odsetek pacjentów, u których po zakończeniu obserwacji poziom LDL osiągnął wartości <100 mg/dl.

Wnioskodawca przedstawił wyniki badań dla odsetka pacjentów, u których w 14 tyg. (Stein2004) i 23 tyg. (Feldman2004) obserwacji poziom cholesterolu LDL wynosił poniżej 100 mg/dl. Nie przedstawiono wyników badań dla uzyskania poziomu cholesterolu LDL poniżej 130 mg/dl oraz 70 mg/dl.

#### Odsetek pacjentów z LDL-c <100 mg/dl w 14-23 tyg.

Punkt końcowy	Badanie (tyg.)		%	RR (95% CI)	NNT	p
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali stężenie LDL-c < 100 mg/dl	Stein2008* (14)	Ezetymib+ statyna (10, 20, 40 mg)	22% N=305	3,16 (2,0; 4,97)	6,6 (3,6; 14,4)	<0,001
		Statyna (20,40,80mg)	7% N=316			
	Feldman 2004** (23)	Ezetymib+ statyna 10mg	77,6% N=245	1,31 (1,16; 1,48)	5,4 (3,5; 10,5)	
		Statyna 20mg	59,3% N=248			

\* Pacjenci, u których po 4 i/lub 9 tyg. stężenie LDL-c >100 mg/dl otrzymywali podwojoną dawkę statyny w 5 i/lub 10 tyg.

\*\* Dawkę statyny podwajano w 6., 12. i/lub 18 tyg., jeśli stężenie LDL-c > 100 mg/dl.

Wyniki pochodzące z badań *Feldman2004* i *Stein2008* wskazują, że odsetek pacjentów z docelowym stężeniem LDL-c < 100 mg/dl był istotnie wyższy w grupie otrzymujących statynę w skojarzeniu z ezetymibem w porównaniu do grupy otrzymujących statynę w monoterapii w obu horyzontach czasowych (14 tyg. i 23 tyg.).

**Podsumowanie schematu III terapii**, w którym pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano różne dawki statyn, oraz były one zmienne w trakcie obserwacji dla punktu końcowego ocena profilu lipidogramu dla badań o średnim okresie obserwacji (12- 24 tyg.) można stwierdzić:

- wyniki włączonych do analizy badań (*Stein2004*, *Ballantyne2004b*) wskazują na statystycznie istotny wpływ terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną w porównaniu z monoterapią statyną, na korzyść terapii skojarzonej z ezetymibem, w przypadku następujących parametrów lipidowych LDL-c, HDL-c, TC. Wynik zaprezentowany dla parametru TG wskazuje na brak istotności statystycznej;
- wyniki badania *COMPELL* wskazują na brak istotności statystycznej pomiędzy porównywanymi terapiami w odniesieniu do parametru LDL-c. Pozostałych parametrów lipidowych w tym badaniu nie oceniano lub zaprezentowano niekompletne dane;
- ocena odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz odsetka pacjentów, którzy uzyskali stężenie LDL-c <100 mg/dl wskazuje na statystycznie istotny wpływ terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną w porównaniu z monoterapią statyną, na korzyść terapii skojarzonej z ezetymibem;
- w analizie nie omówiono problemu istotności klinicznej uzyskiwanych zmian;
- w toku analizy stwierdzono znaczne ograniczenia metodologiczne dotyczące badania *COMPELL*, *Ballantyne2004b*.



**Badania o długim okresie obserwacji (1-2 lata)**

**Schemat I terapii** – pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **identyczne dawki statyn, oraz były one stałe w trakcie obserwacji**

Średnia procentowa zmiana poziomu LDL-c, TC, HDL dla okresu obserwacji 2 lata względem wartości wyjściowej

Wyniki badań, w których **pacjentom w grupie badanej i w grupie kontrolnej podawano identyczną dawkę statyn oraz była ona stała w trakcie obserwacji** przedstawione dla średniej zmiany poziomu cholesterolu całkowitego (TC), frakcji LDL cholesterolu, dla okresu obserwacji 2 lata pochodziły z publikacji *ENHANCE*. Zbiorcze dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Średnia % zmiana poziomu parametrów lipidowych okresu obserwacji 2 lata względem wartości wyjściowej**

Punkt końcowy	Badania	Średnia w %		WMD (95% CI) w %	P
		Ezetymib + statyna N=357	Statyna N=363		
Średnia zmiana stężenia LDL-c mg/dl	ENHANCE	-55,6	-39,1	-16,5 (-18,99; -14,01)	<0,001
Średnia zmiana stężenia TC mg/dl		-45,3	-31,9	-13,40 (-15,61; -11,19)	

Ocena wyników badania (*ENHANCE*) przedstawionych dla **średniej zmiany stężenia frakcji LDL cholesterolu oraz średniej zmiany stężenia cholesterolu całkowitego (TC)** w trakcie 2-letniej obserwacji wykazała istotnie większą redukcję stężenia cholesterolu LDL oraz cholesterolu całkowitego (TC) w grupie otrzymujących statynę w skojarzeniu z ezetymibem w porównaniu do grupy otrzymujących statynę w monoterapii.

Wyniki badania (*ENHANCE*) w odniesieniu do **średniej zmiany stężenia frakcji trójglicerydów (TG) oraz średniej zmiany stężenia HDL** po 2-letniej obserwacji są nieistotne statystycznie (p=0,07).

W badaniu (*ENHANCE*) przedstawiono także wyniki dla **grubości kompleksu intima media tętnicy szyjnej i udowej** [mm] dla 2-letniego okresu obserwacji, które dla wszystkich pomiarów są nieistotne statystycznie.

**Podsumowanie schematu I terapii**, w którym pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano identyczne dawki statyn, oraz były one stałe w trakcie obserwacji dla punktu końcowego ocena profilu lipidogramu dla badań o długim okresie obserwacji (2 lata) można stwierdzić:

- wyniki włączonego do analizy badania wskazują na statystycznie istotny wpływ terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną w porównaniu z monoterapią statyną, na korzyść terapii skojarzonej z ezetymibem, w przypadku parametrów lipidowych: LDL-c, TC.
- wyniki zaprezentowane dla parametrów lipidowych TG, frakcji cholesterolu HDL oraz grubości kompleksu *intima media* tętnicy szyjnej i udowej są nieistotne statystycznie.
- w analizie nie omówiono problemu istotności klinicznej uzyskiwanych zmian.

**Schemat III terapii** – pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **różne dawki statyn, oraz były one zmienne (zwiększane/zmniejszane) w trakcie obserwacji.**

Średnia procentowa zmiana poziomu LDL-c po 48 tyg. względem wartości wyjściowej

**Średnia % zmiana poziomu LDL-c dla okresu obserwacji 48 tyg. względem wartości wyjściowej**

Punkt końcowy	Badanie (tyg.)	Średnia w %		WMD (95% CI) w %	P
		Ezetymib + statyna N=350	Statyna N=78		
Średnia zmiana stężenia LDL-c mg/dl	Masana2005 (48)*	-24,0	-4,0	-20,0 (-26,16; -13,84)	<0,001

\*W badaniu *Masana2005* brak jest informacji o dokładnych dawkach statyny podawanych grupie kontrolnej i grupie badanej. W badaniu dawki statyny były równoważne w porównywanych grupach, wynosiły odpowiednio 10, 20, 40, lub 80 mg i nie ulegały zmianie do 12 tyg. obserwacji. Po tym okresie dawkę zwiększano.

Ocena wyników badania (*Masana2005*) przedstawionych dla **średniej zmiany stężenia frakcji LDL cholesterolu** wykazały istotnie większą redukcję stężenia cholesterolu LDL w grupie otrzymujących statyny w skojarzeniu z ezetymibem w porównaniu do grupy otrzymujących statynę w monoterapii.

**Podsumowanie schematu III terapii**, w którym pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano różne dawki statyn, oraz były one zmienne w trakcie obserwacji dla punktu końcowego ocena profilu lipidogramu dla badań o długim okresie obserwacji (48 tyg.) można stwierdzić:

- wyniki włączonego do analizy badania wskazują na istotny statystycznie wpływ terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną w porównaniu z monoterapią statyną, na korzyść terapii skojarzonej z ezetymibem, w przypadku parametru lipidowego LDL-c,
- w analizie nie omówiono problemu istotności klinicznej uzyskiwanych zmian,
- w badaniu nie przedstawiono wyników badań dla pozostałych parametrów lipidowych oraz pozostałych punktów końcowych,
- w toku analizy stwierdzono znaczne ograniczenia metodologiczne dotyczące badania *Masana2005*.

#### Uwagi dotyczące analizy efektywności klinicznej:

- w ocenie skuteczności klinicznej, dla porównania terapii **ezetymibu w skojarzeniu ze statyną ze statyną w monoterapii**, ze względu na niekompletne dane przedstawione w analizie producenta, nie uwzględniono oceny wpływu terapii na poziom parametru CRP;
- w toku analizy stwierdzono znaczne ograniczenia metodologiczne dotyczące badań: *Masana2005*, *COMPELL*, *Ballantyne2004b*, *INFORCE*, *Gaudiani2005*;
- na podstawie danych z opracowania wtórnego *Mikhailidis2007* w toku oceny efektywności klinicznej w odniesieniu do ocenianych parametrów lipidowych (LDL-c, TC, TG) oraz odsetka pacjentów, którzy osiągnęli zalecany poziom LDL-c wg. NCEP ATP III, a także w odniesieniu do zmiany poziomu HDL w subpopulacji pacjentów z chorobą wieńcową stwierdzono wysoką heterogeniczność przedstawionych wyników, co należy uwzględnić przy wiarygodności wnioskowania,
- nie omówiono problemu istotności klinicznej uzyskiwanych zmian.



### 6.1.3.2. Bezpieczeństwo

#### 6.1.3.2.1. Informacje z raportu [AW-2]

W analizie efektywności klinicznej producenta ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie wyników analizowanych badań klinicznych.

Analiza bezpieczeństwa opiera się na wynikach następujących badań *Gagne2002, INFORCE, Gaudiani2005, Dagli2007, Stein2004, Feldman2004, Ballantyne2002b, COMPELL, ENHANCE*, w których analizowano takie punkty końcowe jak: zgony; występowanie działań niepożądanych ogółem; działań niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych działań niepożądanych, dz. niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, odsetek pacjentów z miopatią, odsetek pacjentów z bólem głowy, odsetek pacjentów ze stężeniem kinazy kreatyninowej przekraczającym 10-krotnie poziom normy, odsetek pacjentów ze stężeniem aminotransferazy alaninowej (ALT) i/lub aminotransferazy asparaginowej (AST) przekraczające 3-krotnie poziom normy, sercowo-naczyniowych działań niepożądanych oraz innych działań niepożądanych.



W analizie efektywności klinicznej producenta ocenę bezpieczeństwa oparto na podstawie wyników analizowanych badań klinicznych. Wyniki włączonych do analizy badań poddane zostały rozróżnieniu na trzy schematy terapii ezetymibem w skojarzeniu ze statyną w porównaniu ze statyną w monoterapii. Różnicowanie przedstawiono, podobnie jak w przypadku oceny skuteczności, w oparciu o kryterium podawanej dawki statyn. We wszystkich schematach zastosowana dawka ezetymibu była stała i wynosiła 10 mg. Na podstawie powyższego kryterium wyróżniono trzy formy terapii:

- I. Pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **identyczne dawki statyn, oraz były one stałe w trakcie obserwacji**;
- II. Pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **różne dawki statyn, oraz były one stałe w trakcie obserwacji**;
- III. Pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **różne dawki statyn, oraz były one zmienne (zwiększane/zmniejszane) w trakcie obserwacji**;

#### Badania o średnim okresie obserwacji (12-24 tyg.)

**Schemat I terapii** – pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **identyczne dawki statyn, oraz były one stałe w trakcie obserwacji**.

**Zestawienie działań niepożądanych z badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawcy w horyzoncie czasowym 12 tyg.**

Punkt końcowy	Badania	n (%)		RR (95% CI)	NNH
		Ezetymib + statyna	Statyna		
Działania niepożądane ogółem	Metaanaliza ( <i>Bays 2004, Davidson2002, Goldberg 2004, Shankar 2007, Rodney 2006, ENHANCE, Alvarez 2008, Ballantyne 2003, Kerzner 2003, Melani 2003</i> )	1292 (59,7)	1287 (58,8)	1,02 (0,97;1,07)	-
Działania niepożądane związane z leczeniem	Metaanaliza ( <i>Bays 2004, Davidson 2002, Goldberg 2004, Rodney 2006, Ballantyne 2003, Kerzner 2003, Melani 2003</i> )	343 (17,1)	317 (15,6)	1,09 (0,95; 1,25)	-
Poważne działania niepożądane	Metaanaliza badań ( <i>Bays 2004, Goldberg 2004, Rodney 2006</i> )	14 (1,3)	16 (1,5)	0,88 (0,43; 1,80)	-
Działania niepożądane CK $\geq 10x$ norma*	Metaanaliza ( <i>Bays 2004, Davidson 2002, Goldberg 2004, Shankar 2007, Rodney 2006, Ballantyne 2003, Melani 2003</i> )	3 (0,1)	8 (0,4)	0,54 (0,20; 1,46)	-
	Metaanaliza ( <i>Bays 2004, Davidson 2002, Goldberg 2004, Alvarez 2008, Ballantyne 2003, Kerzner 2003, Melani 2003</i> )	29 (1,5)	12 (0,6)		122,8 (47,1; 766,3)

w leczeniu hipercholesterolemii

Punkt końcowy	Badania	n (%)		RR (95% CI)	NNH
		Ezetymib + statyna	Statyna		
Działania niepożądane-miopia	Metaanaliza (Davidson 2002, , Shankar 2007, Rodney 2006, Ballantyne 2003)	32 (4,2)	29 (3,9)	1,08 (0,66; 1,76)	-
Dz. niepożądane ze strony p. pokarmowego	Metaanaliza (Davidson 2002, , Shankar 2007, Ballantyne 2003)	51 (7,9)	47 (7,5)	1,07 (0,73; 1,56)	-
Odsetek pacjentów z bólem głowy	Metaanaliza (Davidson 2002, Alvarez 2008)	21 (6,7)	29 (9,4)	0,71 (0,41; 1,22)	-

\*stężenie kinazy kreatyninowej przekraczające 10-krotnie poziom normy;

\*\* stężenie aminotransferazy alaninowej (ALT) i/lub aminotransferazy asparaginowej (AST) przekraczające 3-krotnie poziom normy.

Metaanalizy badań przedstawione dla punktów końcowych: występowanie działań niepożądanych ogółem; działań niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych działań niepożądanych, dz. niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, odsetek pacjentów z miopatią, odsetek pacjentów z bólem głowy, odsetek pacjentów ze stężeniem kinazy kreatyninowej przekraczającym 10-krotnie poziom normy, w trakcie 12 tyg. obserwacji wykazały **porównywalne wyniki** między grupą terapii skojarzonej ezetymibu w skojarzeniu ze statyną a grupą kontrolną **w ocenie bezpieczeństwa**. W odniesieniu do ww. punktów nie wykazano istotności statystycznej.

Metaanaliza badań dotycząca oceny odsetka pacjentów ze stężeniem aminotransferazy alaninowej (ALT) i/lub aminotransferazy asparaginowej (AST) przekraczające 3-krotnie poziom normy wykazała **istotnie statystycznie 2-krotnie większe ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupie terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną**, w porównaniu z grupą kontrolną.

**Schemat II terapii** – pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **różne dawki statyn, ale były one stałe w trakcie obserwacji**

**Zestawienie działań niepożądanych z badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawcy w horyzoncie czasowym 12- 24 tyg.**

Badanie (tyg.)	Interwencja	Dz. niepożądane ogółem		Poważne dz. niepożądane		Dz. niepożądane związane z leczeniem		ALT i/lub AST ≥ 3x norma*		Zgon	
		n (%)	RR (95%)	n (%)	RR (95%)	n (%)	RR (95%)	n (%)	RR (95%)	n (%)	RR (95%)
Gagne 2002b (12)	Ezetymib + statyna (20-40mg)	24 (72,7)	1,12 (0,75; 1,69)	-		-		2 (6,1)	1,03 (0,10 ; 10,57)	-	
	Statyna(40mg)	11 (64,7)						1 (5,9)			
INFORCE (12)	Ezetymib + statyna (40mg)	102 (47,9)	1,05 (0,86; 1,29)	44 (20,7)	1,04 (0,71; 1,51)	18 (8,5)	1,05 (0,56; 1,98)	2 (1,0)	0,66 (0,11 ; 3,89)	4 (1,9)	0,99 (0,25 ; 3,91)
	Statyna	96 (45,5)		42 (19,9)		17 (8,1)		3 (1,5)		4 (1,9)	
Gaudiani 2005 (24)	Ezetymib + statyna (20mg)	-		5 (4,8)	5,29 (0,63; 44,51)	19 (18,3)	1,83 (0,91; 3,65)	1 (1,0)	1,06 (0,07 ; 16,69)	-	
	Statyna (40mg)			1 (0,9)		11 (10,0)		1 (0,9)			
Dagli 2007 (24)	Ezetymib + statyna(10mg)	3 (6,0)	0,5 (0,13; 1,89)	-		-		-		-	
	Statyna (40mg)	6 (12)									

\*stężenie aminotransferazy alaninowej (ALT) i/lub aminotransferazy asparaginowej (AST) przekraczające 3-krotnie poziom normy.

w leczeniu hipercholesterolemii

W 12 – 24-tygodniowym okresie obserwacji w odniesieniu do punktów końcowych: występowanie działań niepożądanych ogółem, poważnych dz. niepożądanych, dz. niepożądanych związanych z leczeniem, odsetka pacjentów ze stężeniem ALT i/lub AST  $\geq$  3-krotnie ponad poziom normy, liczby zgonów analiza badań (*Gagne2002b; INFORCE; Gaudiani2005; Dagli2007*) wykazała **porównywalne wyniki** między grupą terapii skojarzonej ezetymibu w skojarzeniu ze statyną a grupą kontrolną **w ocenie bezpieczeństwa**. W odniesieniu do ww. punktów nie wykazano istotności statystycznej.

**Schemat III terapii** – pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **różne dawki statyn, oraz były one zmienne (zwiększane/zmniejszane) w trakcie obserwacji**.

W 12-24-tygodniowym okresie obserwacji ocenę bezpieczeństwa w odniesieniu do punktu końcowego występowanie działań niepożądanych ogółem oparto na podstawie wyników pochodzących z badań *Stein2004, Feldman2004, Ballantyne2004b*. Stwierdzono **istotnie statystyczną mniejszą częstość występowania tego punktu końcowego w grupie badanej: EZE/STAT 20->40->40->80\*** (*Ballantyne2004b*) oraz **EZE/STAT 10->20->40\*** (*Feldman2004*) w porównaniu do grup kontrolnych, którym podawano statynę w monoterapii. Wyniki dla grup terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną z pozostałymi schematami dawkowania w porównaniu z grupą kontrolną zaprezentowane w badaniach *Feldman2004, Ballantyne2004b*, jak i wyniki przedstawione w badaniu *Stein2004* wskazują na zbliżoną częstość wystąpienia tego punktu końcowego, jednakże w odniesieniu do którego brak jest istotnie statystycznych różnic.

Wyniki badań (*Stein2004, Feldman2004, Ballantyne2004b, COMPELL*) dla punktów końcowych: poważne działania niepożądane; działania niepożądane związane z leczeniem; odsetek pacjentów z miopatią; odsetek pacjentów ze stężeniem aminotransferazy alaninowej (ALT) i/lub aminotransferazy asparaginowej (AST) przekraczające 3-krotnie poziom normy; odsetek pacjentów ze stężeniem kinazy kreatyninowej przekraczającym 10-krotnie poziom normy oraz inne działania niepożądane, w trakcie 12-24 tyg. obserwacji wykazały we wszystkich grupach terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną i we wszystkich schematach dawkowania, w porównaniu z grupą kontrolną **zbliżoną częstość wystąpienia analizowanych punktów końcowych w obu grupach**. Brak jest istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich przedstawionych punktów końcowych.

\*W badaniach zwiększano dawkę statyn (oznaczono strzałką). Początkową dawkę podawanej statyny wyróżniono tłustym drukiem.

### Badania o długim okresie obserwacji (1-2 lata)

**Schemat I terapii** – pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **identyczne dawki statyn, oraz były one stałe w trakcie obserwacji**

**Zestawienie działań niepożądanych z badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawcy w 2-letnim horyzoncie czasowym**

Punkt końcowy	Badania	n (%)		RR (95% CI)
		Ezetymib + statyna (80mg) N=357	Statyna (80 mg) N=363	
Działania niepożądane związane z leczeniem	ENHANCE	122 (34,2)	107 (29,5)	1,16 (0,94; 1,44)
ALT i/lub AST $\geq$ 3x ULN *		10 (2,8)	8 (2,2)	1,26 (0,5; 3,17)
Zapalenie wątroby		0 (0,0)	1 (0,3)	0,34 (0,01; 8,25)
Działania niepożądane CK $\geq$ 10x ULN**		4 (1,1)	8 (2,2)	0,51 (0,15; 1,66)
Działania niepożądane-miopatia		2 (0,6)	1 (0,3)	2,02 (0,18; 22,20)
Zdarzenie sercowo-naczyniowe		10 (2,8)	7 (1,9)	1,44 (0,56; 3,75)
Zgon		2 (0,6)	1 (0,3)	2,02 (0,18; 22,20)

\*stężenie aminotransferazy alaninowej (ALT) i/lub aminotransferazy asparaginowej (AST) przekraczające 3-krotnie górną granicę normy

\*\*stężenie kinazy kreatyninowej przekraczające 10-krotnie górną granicę normy.

W 2-letnim okresie obserwacji wyniki badania (ENHANCE) dla ww. punktów końcowych przedstawionych w tabeli wskazują na **zbliżoną częstość wystąpienia analizowanych punktów końcowych** w grupie otrzymującej terapię skojarzoną ezetymibu ze statyną oraz w grupie kontrolnej. Brak istotności statystycznej w odniesieniu do wszystkich przedstawionych punktów końcowych.

**Schemat III terapii** – pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **różne dawki statyn, oraz były one zmienne (zwiększane/zmniejszane) w trakcie obserwacji.**

**Tabela. Zestawienie działań niepożądanych z badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawcy w 48-tyg. horyzoncie czasowym.**

Punkt końcowy	Badania (tyg.)	n (%)		RR (95% CI)
		Ezetymib + statyna (10, 20, 40, 80mg)	Statyna (10, 20, 40, 80 mg)	
Działania niepożądane ogółem	Masana2005** (48)	265 (74,6)	56 (71,8)	1,04 (0,89; 1,21)
Działania niepożądane związane z leczeniem		69 (19,4)	13 (16,7)	1,17 (0,68; 2,00)
Poważne działania niepożądane		43 (12,1)	13 (16,7)	0,73 (0,41; 1,28)
ALT i/lub AST $\geq$ 3x ULN *		1 (0,3)	0 (0,0)	0,68 (0,03; 16,42)

\*stężenie aminotransferazy alaninowej (ALT) i/lub aminotransferazy asparaginowej (AST) przekraczające 3-krotnie górną granicę normy

\*\*W badaniu Masana2005 brak jest informacji o dokładnych dawkach statyny podawanych grupie kontrolnej i grupie badanej. W badaniu dawki statyny były równoważne w porównywanych grupach, wynosiły odpowiednio 10, 20, 40, lub 80 mg i nie ulegały zmianie do 12 tyg. obserwacji. Po tym okresie dawkę statyny zwiększano max do 80 mg.

W 48-tygodniowym okresie obserwacji wyniki badania (Masana2005) dla przedstawionych w powyższej tabeli punktów końcowych wskazują na **zbliżoną częstość wystąpienia analizowanych punktów końcowych** w grupie otrzymującej terapię skojarzoną ezetymibu ze statyną oraz w grupie kontrolnej. Brak istotności statystycznej w odniesieniu do wszystkich przedstawionych punktów końcowych.

### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono dodatkową analizę bezpieczeństwa do której włączono dane pochodzące z opracowań wtórnych (Mikhailidis 2007; Ara 2008; Kashani 2008).

#### Mikhailidis 2007

Celem przeglądu była ocena bezpieczeństwa zastosowania ezetymibu w skojarzeniu ze statynami w populacji dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których monoterapia statynami była nieskuteczna w odniesieniu do redukcji stężenia cholesterolu LDL. Włączono dane z 5 badań RCT trwających od 6-48 tygodni. W ocenie bezpieczeństwa przedstawiono odsetek pacjentów ze stężeniem aminotransferazy alaninowej (ALT) przekraczające 3-krotnie górną granicę normy; odsetek pacjentów ze stężeniem aminotransferazy asparaginowej (AST) przekraczające 3-krotnie górną granicę normy; odsetek pacjentów ze stężeniem kinazy kreatyninowej (CK) przekraczającym 10-krotnie górną granicę normy.

Wyniki metaanaliz wskazują, iż leczenie pacjentów ezetymibem w skojarzeniu ze statynami **jest związane z zwiększonym ryzykiem wystąpienia stężenia AST** (POR=2,9 95%CI:0,9;9,6) **oraz ALT** (POR=2,2 95%CI:0,8;5,7) przekraczającym 3-krotnie górną granicę normy. W odniesieniu do ryzyka wystąpienia stężenia kinazy CK przekraczającym 10-krotnie górną granicę normy nie zaobserwowano różnic (POR=1,0 95%CI:0,1;16,5;  $I^2=50,3$ ). **Nie wykazano istotności statystycznej** w odniesieniu do wszystkich przedstawionych punktów końcowych.

#### Ara 2008

Analiza bezpieczeństwa przeglądu Ara 2008 dla terapii skojarzonej ezetymibu z statyną w porównaniu do monoterapii statyną w odniesieniu do punktów końcowych: ogólna częstość działań niepożądanych (odpowiednio 63% i 65%); częstość poważnych działań niepożądanych oraz odsetek pacjentów którzy przerwali z ich powodu leczenie (odpowiednio 4,9 % i 5,9%); częstość działań niepożądanych ze strony



w leczeniu hipercholesterolemii

ukł. kostno-mięśniowego (odpowiednio 9% i 10%); odsetek pacjentów ze stężeniem kinazy kreatyninowej przekraczającym 10-krotnie poziom normy (w obu grupach  $\leq 1\%$ ), wskazuje na **zblizoną częstość wystąpienia analizowanych punktów końcowych w obu grupach**.

Częstość działań niepożądanych związanych z leczeniem między grupą przyjmującą ezetymib w skojarzeniu ze statyną i grupą przyjmujących statynę wynosił odpowiednio 18,5% i 17,5%.

Odsetek pacjentów ze stężeniem aminotransferazy alaninowej ( $ALT > 3 \times ULN$ ) między grupą przyjmującą ezetymib w skojarzeniu ze statyną i grupą przyjmujących statynę wynosił odpowiednio 2,3 % i 2,4% oraz aminotransferazy asparaginowej ( $AST > 3 \times ULN$ ) odpowiednio 1,2 % i 0,8%. Powyższą obserwację oparto na podstawie jednego wyniku pochodzącego z badania *Ballantyne2003*. Do przeglądu Ara2008 włączono dane pochodzące z 13 badań RCT III fazy trwających od 12-48 tygodni.

Brak jest istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich przedstawionych punktów końcowych.

### **Kashani 2008**

W analizie bezpieczeństwa przeglądu *Kashani 2008* stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania działań niepożądanych (wzrost stężenia kinazy kreatyninowej  $RR=0,84$  95%CI: 0,1;6,81; rhabdomyoliza  $RR=0,67$  95%CI: 0,27;1,70; działania niepożądane ze strony układu pokarmowego  $RR=1,07$  95%CI: 0,82;1,38; rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych  $RR=1,08$  95%CI: 0,89;1,31) w grupach przyjmujących ezetymib w skojarzeniu ze statyną w porównaniu do statyny w monoterapii. Do przeglądu *Kashani2008* włączono dane pochodzące z 18 badań klinicznych trwających od 6-48 tygodni.

#### 6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

### **Charakterystyka produktu leczniczego – Ezetrol® [AW-33]**

Badania kliniczne i badania po wprowadzeniu produktu na rynek wskazują na możliwość wystąpienia następujących działań niepożądanych:

▪ **Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ):**

- Ezetymib w monoterapii: ból głowy; ból brzucha, biegunka; zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) i/lub aminotransferazy asparaginowej (AST) przekraczające 3-krotnie górną granicę normy; zwiększenie stężenia kinazy kreatyninowej przekraczające 10-krotnie górną granicę normy;
- Ezetymib w skojarzeniu ze statyną: ból głowy i uczucie zmęczenia; ból brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia i nudności; ból mięśni; zwiększenie stężenia kinazy kreatyninowej przekraczające 10-krotnie górną granicę normy;

▪ **Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ):** zaburzenia ukł. Immunologicznego (nadwrażliwość, w tym wysypka), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności); zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból mięśniowy); podwyższenie aktywności aminotransferaz.

▪ **Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ):** obrzęk naczynioruchowy; zapalenie trzustki.

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania ezetymibu u kobiet w ciąży, produkt Ezetrol wolno podawać kobietom ciężarnym, tylko w przypadku gdy jest to bezwzględnie konieczne. Badania na zwierzętach nie wykazały pośredniego lub bezpośredniego działania toksyczne na płód po podaniu dawki ezetymibu w monoterapii. Nie należy stosować produktu leczniczego Ezetrol w czasie laktacji.

Podawanie terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną w okresie ciąży i laktacji jest przeciwwskazane. Należy zapoznać się z CHPL danej statyny.

### **Uwagi dotyczące oceny bezpieczeństwa:**

▪ na podstawie metaanalizy danych pochodzących z opracowania wtórnego *Mikhailidis2007* w toku oceny bezpieczeństwa stwierdzono wysoką heterogeniczność wyniku w odniesieniu do punktu końcowego odsetek pacjentów ze stężeniem kinazy kreatyninowej 10-krotnie przekraczającym górną granicę normy, co należy uwzględnić przy wiarygodności wniosku.

## 6.2. Analiza ekonomiczna

Do wniosku dołączono analizę ekonomiczną wykonaną w kwietniu 2010 r. przez [redacted], na zlecenie firmy [redacted] której autorami są [redacted] [AW-3]. Do analizy dołączono arkusz kalkulacyjny Excel.

### 6.2.1. Kompletność dowodów naukowych

W toku wyszukiwania przeprowadzonego w AOTM odnaleziono nowe badanie ekonomiczne Reckless 2010 [AW-23].

### 6.2.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Analiza jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych.[AW-22]

Celem analizy wnioskodawcy jest ocena efektywności ekonomicznej ezetymibu stosowanego w terapii skojarzonej ze statyną w porównaniu z monoterapią statyną w leczeniu hipercholesterolemii. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie czasowym 40 lat. Populację docelową stanowią pacjenci spełniający polskie kryteria refundacyjne dla ezetymibu: poziom LDL-c powyżej 130 mg/dL utrzymujący się pomimo terapii statynami; jedno z następujących zdarzeń w historii choroby: zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa (przezskórna lub kardiochirurgiczna), rewaskularyzacja obwodowa, amputacja obwodowa z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemia rodzinna<sup>3</sup>.

Interwencją ocenianą jest ezetymib w zalecanej dawce 10mg/dobę w terapii skojarzonej ze statynami tj. simwastatyną 20mg, 40mg, 80mg/dobę oraz atorwastatyną 20mg, 40mg, 80mg/dobę (statyny o największym udziale w rynku). Komparatorem jest monoterapia (odpowiednią) statyną.

Analiza oparta jest na modelu dostarczonym przez Zamawiającego - kohortowym modelu Markowa o długości cyklu 1 roku. Pacjenci poddawani są jednej z dwóch możliwych ścieżek terapii: (i) ezetymib wraz z obecnie stosowaną statyną, (ii) monoterapia z zastosowaniem statyny. Początkowo pacjenci przebywają w stanie „brak zdarzeń”, następnie mogą przejść (zgodnie z założonymi rozkładami prawdopodobieństwa) do stanów: zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, dusznica bolesna niezakończona zgonem, zgon spowodowany chorobą wieńcową lub zgon z przyczyn innych niż choroba wieńcowa. W okresie objętym modelowaniem możliwe jest tylko jedno zdarzenie sercowe (zawał mięśnia sercowego lub dusznica bolesna).

#### Dane kliniczne

1. Efekty terapeutyczne dodania ezetymibu do statyny przyjęto na podstawie przeglądu systematycznego wnioskodawcy: monoterapia statyną utrzymuje stały poziom LDL-c, dodanie ezetymibu do aktualnie przyjmowanej statyny powoduje spadek LDL-c o 14,32%.
2. Na podstawie badań włączonych do przeglądów Gould 2007, CTTC oraz Delahoy 2009<sup>4</sup> oszacowano model regresji objaśniający częstość występowania poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawałów, epizodów dusznicy, zgonów spowodowanych chorobą niedokrwienną serca) za pomocą wieku, płci, stężeń LDL i HDL, historii zawału serca i występowania cukrzycy u pacjenta. Tak oszacowane częstości stanowiły ryzyka bazowe zdarzeń sercowych.

---

<sup>3</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 grudnia 2009 r. w sprawie wykazu leków podstawowych i uzupełniających oraz wysokości odpłatności za leki uzupełniające.

<sup>4</sup>Gould AL, Davies GM, Alemao E, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. *Clinical Therapeutics*. 2007; 29(5):778-794.

CTT Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366(9493):1267-1278.

Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K, et al. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. 2009; 31(2):236-244.

## w leczeniu hipercholesterolemii

3. W analizie podstawowej przyjęto, że na każdy 1mg/dL obniżenia poziomu LDL-c zmniejsza się ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego o 0,7% (na podstawie przeglądu Gould 2007). W analizie wrażliwości rozważano 0,6% spadek tego ryzyka (na podstawie przeglądu CTTC).
4. Użyteczności dla pacjentów z hipercholesterolemią w określonym wieku przyjęto na podstawie równania oszacowanego w analizie Ara 2008.<sup>5</sup> Następnie w oparciu o badania Burstrom 2001 i Kwaśniewska 2005<sup>6</sup> oszacowano mnożniki określające względny spadek użyteczności po wystąpieniu zdarzenia sercowo-naczyniowego: 0,86 dla epizodu dusznicy bolesnej, 0,87 dla zawału mięśnia sercowego.

Koszty

1. Ceny leków hipolipemizujących uwzględnionych w analizie określono na podstawie wykazu leków refundowanych. Aktualnie ezetimib (Ezetrol) jest finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, stosowanych w chorobach przewlekłych wydawanych pacjentom po wniesieniu 30% odpłatności. W przypadku statyn, które dostępne są pod wieloma nazwami handlowymi, wybrano te, których cena za DDD jest najniższa:

Tabela. Ceny leków hipolipemizujących [zł]

Substancja czynna	DDD	Odpłatność pacjenta	Dopłata NFZ	CENA	Cena za DDD (pacjent)	Cena za DDD (NFZ)	Cena za DDD
Ezetimib (Ezetrol)*	10mg	48,07	112,17	160,24	1,72	4,01	5,73
Simwastatyna (Simcovas)**	30mg	17,09	39,89	56,98	0,23	0,53	0,76
Atorwastatyna (Atoris)***	20mg	15,82	32,05	47,87	0,26	0,53	0,80

\* 28 tabletek po 10mg, \*\*28 tabletek po 80mg, \*\*\*30 tabletek po 40mg  
Ceny leków zweryfikowano z danymi na stronie MZ (dostęp 16 września 2010).

2. Analizę kosztów leczenia zdarzeń sercowych oparto na danych pochodzących z Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego (PL-ACS). W analizie ujęto koszty ponoszone bezpośrednio po zdarzeniu jak również koszty rocznego okresu obserwacji. Uwzględniając następujące procedury stosowane przy zdarzeniach sercowych:

- leczenie inwazyjne/nieinwazyjne
- koronarografia
- angioplastyka naczyń wieńcowych
- inhibitor GP IIb/IIIa
- wizyty kontrolne (ambulatoryjne)
- leki

na podstawie rejestru oszacowano odsetki wykonywanych procedur dla dusznicy bolesnej i zawału mięśnia sercowego. Oszacowano także koszty związane ze zgonem z powodu choroby wieńcowej.

Koszty dusznicy bolesnej oszacowano średnio na ████████ w pierwszym roku po wystąpieniu tego zdarzenia oraz ████████ w kolejnych latach.

Łączny koszt hospitalizacji związanej z leczeniem zawału mięśnia sercowego oszacowano na ████████ a łączny koszt NFZ po wypisie ze szpitala na ████████

<sup>5</sup>Ara R, Tumor I, Pandor A, et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2008; 12(21):iii, xi-xiii, 1-212.

<sup>6</sup>Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*. 2001; 10(7):621-635.

Kwaśniewska M, Drygas W. [Quality of life in patients with risk factors of coronary heart disease]. *Przegląd Lekarski*. 2005; 62(9):863-870.

w leczeniu hipercholesterolemii

Koszty związane ze zgonem z powodu choroby wieńcowej oszacowano na ██████████

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

### 6.2.3. Wyniki

#### 6.2.3.1. Analiza podstawowa

Tabela. Wyniki analizy kosztów użyteczności stosowania ezetymibu w skojarzeniu ze statyną w porównaniu do statyny w monoterapii

Przyjmowana statyna	Efekt QALY Ezetymib+ statyna vs. statyna	Koszt [tyś. zł] ezetymib + statyna	Koszt [tyś. zł] Statyna	Różnica kosztów [tyś. zł]	ICER [tyś. zł. /QALY]
Simwastatyna 20mg	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Simwastatyna 40mg	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Simwastatyna 80mg	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Atorwastatyna 20mg	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Atorwastatyna 40mg	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Atorwastatyna 80mg	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

W analizie podstawowej ICER dla porównania terapii skojarzonej ezetymib + statyna ze statyną podawaną w monoterapii waha się od ██████████ do ██████████, w zależności od stosowanej statyny.

#### 6.2.3.2. Analizy wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

##### a. stopy dyskontowe

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych: ██████████

- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych: ██████████

- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych: ██████████

##### b. bazowe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych

- większe o 1%: ██████████

- większe o 4%: ██████████

##### c. niższy spadek ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przy zmniejszeniu poziomu LDL-c o 1 mg/dL

- spadek ryzyka o 0,6%: ██████████

##### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, jednak nie przedyskutowano jej wyników. Analiza krzywych CEAC sugeruje, że dla porównania terapii simwastatyną 20mg prawdopodobieństwo, że terapia ezetymib+statyna jest efektywna kosztowo, przy progu opłacalności przyjętym na poziomie ██████████ wynosi ok. ██████████ Dla pozostałych statyn ok. ██████████

#### 6.2.3.3. Informacje z innych źródeł

W badaniu Reckless 2010 [AW-23] oszacowano inkrementalne koszty użyteczności terapii skojarzonej ezetymib+simwastatyna w porównaniu ze statyną w dużych dawkach w Wielkiej Brytanii. Dane kliniczne dot. charakterystyk pacjentów, efektywności terapii oraz poniesionych kosztów oparte były na indywidualnych danych pacjentów z badania INFORCE. Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, redukcja LDL-c oraz ponoszone koszty (dane z 2004 roku przeliczone na ceny z 2009 r.) oszacowane na podstawie 12-tygodniowego okresu obserwacji stanowiły dane wejściowe do długoterminowej analizy kosztów-użyteczności (Model Markowa o długości 1 roku) – przyjęto, że pacjenci dożywają maksymalnego wieku 100

lat. Analiza wykazała, że zyskane lata życia skorygowane o jakość dla terapii skojarzonej ezetymib+simwastatyna w porównaniu ze statyną w dużych dawkach wynoszą 0,218 QALY, co jest wynikiem zgodnym z analizą wnioskodawcy. ICER wyniósł 11,57 tys. funtów, z CI95% w przedziale od 8,18 do 18,60 tys. funtów. Badanie było finansowane przez Merck & Co., Inc.

### 6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Do wniosku dołączono analizę wpływu na system opieki zdrowotnej pt. „Analiza wpływu refundacji ezetymibu na budżet płatnika w leczeniu hipercholesterolemii”, którego autorami są [REDAKTOWANE]. Raport został wykonany przez firmę HTA consulting w maju 2010 na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego – [REDAKTOWANE] [AW-4]. Ponadto do analizy dołączono plik Excel stanowiący podstawę opracowania analizy wpływu na budżet decyzji o refundacji preparatu Ezetrol® (ezetymib).

#### 6.3.1. Możliwe opcje finansowania i ich konsekwencje dla budżetu płatnika publicznego

Wniosek o usunięcie preparatu Ezetrol® (ezetymib) z wykazu leków refundowanych. Obecnie ezetymib (Ezetrol) jest finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, stosowanych w chorobach przewlekłych wydawanych pacjentom po wniesieniu 30% odpłatności.

#### 6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych. [AW-22]

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o dalszym finansowaniu ze środków publicznych ezetymibu w leczeniu hipercholesterolemii. Cel analizy jest tożsamy z przedmiotem wniosku, aczkolwiek tylko pierwszy z rozważanych wariantów analizy związany jest ściśle z celem analizy i przedmiotem wniosku. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent), ze względu na współpłacenie pacjenta za leki. Horyzont analizy wynosi 5 lat.

Analizę przeprowadzono w trzech wariantach:

(1) w wariantcie 0 oszacowano jaki wpływ na ponoszone przez płatnika koszty będzie miała decyzja o dalszym finansowaniu ezetymibu (w postaci preparatu Ezetrol), przy założeniu, że populacja docelowa ograniczona jest do pacjentów obecnie poddawanych terapii ezetymibem. Scenariuszem prognozowanym jest utrzymanie obecnej sytuacji na wydatki płatnika. Scenariusz ten porównano z hipotetycznym scenariuszem aktualnym, w którym ezetymib nie jest refundowany (pacjenci stosują tylko statyny).

(2) w wariantcie I oszacowano jak zmieniają się koszty ponoszone przez płatnika, w sytuacji gdyby preparat Ezetrol w grupie pacjentów przyjmujących ezetymib w skojarzeniu z simwastatyną został zastąpiony przez preparat złożony Inegy stanowiący stałą kombinację ezetymibu i simwastatyny, przy założeniu, że populacja docelowa ograniczona jest do pacjentów obecnie poddawanych terapii ezetymibem. Tak zdefiniowany scenariusz prognozowany porównano ze scenariuszem aktualnym odpowiadającym sytuacji obecnej.

(3) w wariantcie II oszacowano jak zmieniają się koszty ponoszone przez płatnika, w sytuacji, gdy rozpowszechnienie ezetymibu (w sytuacji dalszej refundacji jedynie preparatu Ezetrol lub również w przypadku potencjalnego finansowania preparatu złożonego Inegy) na rynku leków hipolipemizujących wzrośnie do poziomu, dla którego wszyscy pacjenci spełniający kryteria refundacyjne będą przyjmować ezetymib (teoretyczna populacja maksymalna), w stosunku do sytuacji, gdy ezetymib jest stosowany tylko u pacjentów aktualnie stosujących ten lek (scenariusz aktualny odpowiadający sytuacji obecnej).

Należy podkreślić, że warianty analizy, w których rozważa się stosowanie preparatu Inegy nie są związane z przedmiotem wniosku. Ponadto, w przypadku wniosku o usunięcie preparatu Ezetrol z listy refundacyjnej wariant 0 wydaje się być jedynym odpowiadającym przedmiotowi wniosku.



w leczeniu hipercholesterolemii

## Populacja

Populację docelową w wariancie 0 i wariancie I analizy stanowią pacjenci z hipercholesterolemią aktualnie przyjmujący ezetymib. Na podstawie danych sprzedażowych IMS (styczeń – listopad 2009) oszacowano, że liczba pacjentów stosujących ezetymib wynosi [REDACTED]

Populację docelową w wariancie II analizy stanowią wszyscy pacjenci z hipercholesterolemią, spełniający polskie kryteria refundacyjne dla ezetymibu (teoretyczna populacja maksymalna): poziom LDL-c powyżej 130 mg/dL utrzymujący się pomimo terapii statynami; jedno z następujących zdarzeń w historii choroby: zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa (przezskórna lub kardiochirurgiczna), rewaskularyzacja obwodowa, amputacja obwodowa z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemia rodzinna.<sup>7</sup> Populację docelową dla tego wariantu oparto na danych sprzedażowych Ezetrolu (IMS) oraz wynikach badania oceniającego modyfikację terapii hipolemizującej w Polsce przeprowadzonego w 2009 roku wśród 130 kardiologów, w którym na podstawie 1924 wizyt oszacowano, że 27,79% z 975 pacjentów spełniających kryteria refundacyjne dla ezetymibu rzeczywiście stosuje ten preparat. Na tej podstawie, przyjmując obecną liczbę pacjentów stosujących ezetymib – [REDACTED] (dane IMS styczeń-listopad 2009) oszacowano, że liczba pacjentów spełniających kryteria refundacyjne dla ezetymibu wynosi [REDACTED]

Dla roku 2011 przyjęto liczebności pacjentów stosujących ezetymib i spełniających kryteria refundacji na poziomie, odpowiednio, [REDACTED] (dane IMS styczeń-listopad 2009). Jest to założenie niejasne z uwagi na dwuletni przedział czasowy pomiędzy rokiem 2009 a pierwszym rokiem rozważanym w analizie – 2011 (pominięto wzrost liczby stosujących ezetymib w latach 2009-2011).

Wielkości populacji dla wariantów 0 i I oraz II w pozostałych latach 5 letniego horyzontu czasowego tj. 2012 – 2015 oszacowano na podstawie regresji liniowej opartej na danych sprzedażowych IMS leków hipolipemizujących w latach 1997-2009 (założono, że liczby pacjentów stosujących ezetymib oraz spełniających kryteria refundacyjne będą rosły w tym samym trendzie co leki hipolipemizujące). Ponadto rozważano scenariusze, w których przyjęto 20% odchylenie od oszacowanych na podstawie regresji wartości podstawowych dla lat 2012-2015 ( $\pm 20\%$  w stosunku do wartości podstawowych).

W celu oszacowania liczb pacjentów stosujących poszczególne statyny na podstawie danych IMS (styczeń – listopad 2009) obliczono udziały w rynku poszczególnych statyn. Najczęściej stosowanymi okazały się simwastatyna [REDACTED] i atorwastatyna [REDACTED]. Na podstawie oszacowanego trendu i danych sprzedażowych leków hipolipemizujących obliczono liczby pacjentów stosujących poszczególne statyny w latach 2012-2015.

Koszty porównywanych scenariuszy obejmowały:

(i) koszty leków.

Poniżej przedstawiono założone w analizie ceny i koszty leków hipolipemizujących.

---

<sup>7</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 grudnia 2009 r. w sprawie wykazu leków podstawowych i uzupełniających oraz wysokości odpłatności za leki uzupełniające.

Lek	Dawka [mg]	Nazwa handlowa	Opakowanie	Cena	Koszt NFZ za opakowanie	Koszt dzienny - NFZ	Koszt dzienny - NFZ + pacjent
Ezetymib	10	Ezetrol*	28 tabl.	160,24 zł	112,17 zł	4,01 zł	5,72 zł
Symwastatyna	10	Simvastatin 10	30 tabl.	8,37 zł	5,34 zł	0,18 zł	0,28 zł
	20	Simvastatin 20	30 tabl.	15,27 zł	10,68 zł	0,36 zł	0,51 zł
	40	Vasilip	28 tabl.	29,80 zł	19,94 zł	0,71 zł	1,06 zł
	80	Simcovas	28 tabl.	56,98 zł	39,89 zł	1,42 zł	2,04 zł
Atorwastatyna	10	Atractin (Copastatin)	30 tabl.	12,94 zł	8,02 zł	0,27 zł	0,43 zł
	20	Atoris	30 tabl.(3x10)	25,82 zł	16,03 zł	0,53 zł	0,86 zł
	40	Atoris	30 tabl.	47,87 zł	32,05 zł	1,07 zł	1,60 zł
	80	Sortis 80	30 tabl.	160,62 zł	64,11 zł	2,14 zł	5,35 zł

Ponadto uwzględniono lowastatynę, fluwastatynę oraz nierefundowane - prawastatynę, rozuwastatynę. Założono, że cena preparatu Inegy jest identyczna z ceną preparatu Ezetrol.

(ii) oszczędności związane z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Koszty te oszacowano analogicznie jak w analizie ekonomicznej (szacunki średnich kosztów na pacjenta są równe analogicznym szacunkom przedstawionym w analizie ekonomicznej. [AW-3]

### 6.3.3. Wyniki

Oszacowaną populację pacjentów przyjmujących ezetymib (zakładając obecne rozpowszechnienie ezetymibu wśród ogółu pacjentów spełniających kryteria refundacyjne) oraz wydatki płatnika publicznego (NFZ) i wydatki obydwu płatników (NFZ+pacjent) w sytuacji refundacji ezetymibu/braku refundacji (wariant 0) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela. Wydatki z perspektywy płatnika publicznego NFZ oraz płatnika (NFZ + pacjent), w mln. zł (scenariusze wariantu 0)

Rok	Liczba pacjentów leczonych (ezetymib /statyny)	Scenariusz prognozowany (obecny-refundacja ezetymibu)		Scenariusz aktualny (hipotetyczny-brak refundacji ezetymibu)	
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
2011					
2012					
2013					
2014					
2015					

Wydatki inkrementalne (w podziale na koszty ezetrolu i statyn oraz oszczędności wynikające z leczenia ezetymibem) zaprezentowano w poniższych tabelach.



Tabela. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant 0 (scenariusz obecny vs. brak finansowania ezetymibu)

Wydatki inkrementalne płatnika publicznego (NFZ) w mln. PLN				
	Koszt preparatu Ezetrol	Koszt statyn	Oszczędności z uniknięcia zdarzeń sercowo-naczyniowych	Wydatki inkrementalne łącznie
2011	■	■	■	■
2012	■	■	■	■
2013	■	■	■	■
2014	■	■	■	■
2015	■	■	■	■
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjenta w mln. PLN				
2011	■	■	■	■
2012	■	■	■	■
2013	■	■	■	■
2014	■	■	■	■
2015	■	■	■	■

Tabela. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant I: preparat Inegy (zamiast kombinacji ezetymib + simwastatyna) vs. scenariusz obecny (aktualne rozpowszechnienie ezetymibu wśród ogółu pacjentów spełniających kryteria refundacyjne)

Wydatki inkrementalne płatnika publicznego (NFZ) w mln. PLN				
	Koszt preparatu Ezetrol	Koszt preparatu Inegy	Koszt simwastatyny (koszt statyn)	Wydatki inkrementalne łącznie
2011	■	■	■	■
2012	■	■	■	■
2013	■	■	■	■
2014	■	■	■	■
2015	■	■	■	■
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjenta w mln. PLN				
2011	■	■	■	■
2012	■	■	■	■
2013	■	■	■	■
2014	■	■	■	■
2015	■	■	■	■

Tabela. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant IIa: ezetymib stosowany u wszystkich pacjentów spełniających kryteria refundacyjne vs. scenariusz obecny

Wydatki inkrementalne płatnika publicznego (NFZ) w mln. PLN				
	Koszt preparatu Ezetrol	Koszt statyn	Oszczędności z uniknięcia zdarzeń sercowo-naczyniowych	Wydatki inkrementalne łącznie
2011	■	■	■	■
2012	■	■	■	■
2013	■	■	■	■
2014	■	■	■	■
2015	■	■	■	■

## w leczeniu hipercholesterolemii

Tabela. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant IIb: ezetymib stosowany u wszystkich pacjentów spełniających kryteria refundacyjne oraz preparat Inegy zamiast kombinacji ezetymib + simwastatyna vs. scenariusz obecny

Wydatki inkrementalne płatnika publicznego (NFZ) w mln. PLN					
	Koszt preparatu Ezetrol	Koszt preparatu Inegy	Koszt statyn	Oszczędności z uniknięcia zdarzeń sercowo-naczyniowych	Wydatki inkrementalne łącznie
2011	■	■	■	■	■
2012	■	■	■	■	■
2013	■	■	■	■	■
2014	■	■	■	■	■
2015	■	■	■	■	■

Analiza wrażliwości

W analizie producenta przedstawiono analizy wrażliwości dla trzech wariantów analizy. Rozważano populację stosujących ezetymib o 20% mniejszą/większą od populacji w scenariuszu podstawowym (oszacowanej na podstawie regresji liniowej). Ponadto, rozważano nieuwzględnienie oszczędności wynikających z unikniętych epizodów sercowo-naczyniowych.

Poniżej omówiono wyniki analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) dla wariantu odpowiadającego przedmiotowi wnioski – tj. wariantu 0.

Nieuwzględnienie oszczędności wynikających z unikniętych zdarzeń sercowo-naczyniowych powoduje, że dodatkowe wydatki NFZ wynikające z refundacji ezetymibu wzrastają z ■ (lata 2011-2015 – scenariusz podstawowy) do ■ (w latach 2011-2015).

Przy prognozowanej liczbie pacjentów stosujących ezetymib mniejszej o 20% od scenariusza podstawowego dodatkowe wydatki NFZ w latach 2012 – 2015 zmniejszą się z ■ ■ Przy prognozowanej liczbie stosujących ezetymib większej o 20% dodatkowe wydatki NFZ zwiększą się do ■

**6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne**

„Finansowanie ezetymibu ze środków publicznych pozwala utrzymać szerokie spektrum terapeutyczne dostępne dla pacjentów z hipercholesterolemią i stwarza realną szansę skuteczniejszej, w odniesieniu do monoterapii statynami, kontroli poziomu cholesterolu frakcji LDL we krwi i tym samym obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego”. [AW-2]

Autorzy analizy nie zidentyfikowali żadnych negatywnych aspektów etycznych czy społecznych.

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

„Uzyskane wyniki analizy ekonomicznej dowodzą, że stosowanie terapii polegającej na dodaniu ezetymibu do statyny stanowi opłacalną strategię terapeutyczną w porównaniu ze stosowaniem statyny w monoterapii w większości analizowanych scenariuszy.” [AW-3]

### 7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Brak stanowisk eksperckich.

### 7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Analiza efektywności klinicznej

Wyniki badań przedstawione w analizie efektywności klinicznej poddano rozróżnieniu na trzy schematy terapii ezetymibu w skojarzeniu ze statynami w porównaniu do monoterapii statynami, w oparciu o  **kryterium podawanej dawki statyn**:

- I. Pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **identyczne dawki statyn, oraz były one stałe w trakcie obserwacji**;
- II. Pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **różne dawki statyn, ale były one stałe w trakcie obserwacji**;
- III. Pacjentom w grupie badanej (ezetymib w skojarzeniu ze statyną) i w grupie kontrolnej (statyna w monoterapii) podawano **różne dawki statyn, oraz były one zmienne (zwiększane/zmniejszane) w trakcie obserwacji**.

**Na podstawie wyników badań w średnim horyzoncie czasowym (12-24 tyg.)** w odniesieniu do oceny profilu lipidogramu we wszystkich trzech schematach terapii ezetymibem w skojarzeniu ze statyną, w porównaniu ze statyną w monoterapii stwierdzono:

- statystycznie istotny wpływ terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną w porównaniu z monoterapią statyną w przypadku:
  - parametrów lipidowych: LDL-c, HDL-c, TC, TG (*schemat I*); LDL-c, TC, TG (*schemat II*); LDL-c, HDL-c, TC (*schemat III*)
  - oceny odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie: we wszystkich trzech schematach leczenia.
  - oceny odsetka pacjentów, którzy uzyskali stężenie LDL-c: <70 mg/dl, <100 mg/dl, <130 mg/dl (*schemat I*); <70 mg/dl, <100 (*schemat II*); <100 mg/dl (*schemat III*)
- brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy terapiami w odniesieniu do parametrów lipidowych: HDL-c (*schemat II*); LDL-c (*schemat III* – badanie COMPELL)

**Na podstawie wyników badań w długim horyzoncie czasowym (1-2 lata)** w odniesieniu do oceny profilu lipidogramu w dwóch przedstawionych schematach terapii ezetymibem w skojarzeniu ze statyną, w porównaniu ze statyną w monoterapii stwierdzono:

- statystycznie istotny wpływ terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną w porównaniu z monoterapią statyną w przypadku parametrów lipidowych: LDL-c, TC (*schemat I*); LDL-c (*schemat III*);
- brak istotnie statystycznych różnic w odniesieniu do parametrów lipidowych: TG, HDL-c, grubości kompleksu *intima media* tętnicy szyjnej i udowej (*schemat I*);

W toku oceny analizy efektywności klinicznej stwierdzono znaczne ograniczenia metodologiczne dotyczące badań: COMPELL., Ballantyne2004b, Masana2005, INFORCE, Gaudiani2005.

## w leczeniu hipercholesterolemii

Badania z analizy wnioskodawcy dla produktu leczniczego Ezetrol wykazały efektywność preparatu w odniesieniu do niektórych parametrów lipidowych. Jednakże nie przedstawiono bezpośrednich dowodów w odniesieniu do I-rzędowych punktów końcowych np. ryzyko zgonu spowodowane chorobą wieńcową, ryzyko wystąpienia zdarzeń serowo-naczyniowych, zgon z powodu zawału serca, zawał serca ogółem, udar, poważne działania niepożądane.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w oparciu o włączone do analizy badania kliniczne przedstawia identyczne, jak w przypadku oceny skuteczności, trzy schematy terapii ezetymibu w skojarzeniu ze statynami w porównaniu do monoterapii statynami, na podstawie **kryterium podawanej dawki statyn**.

W zakresie bezpieczeństwa zaobserwowano:

- istotnie statystycznie 2-krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia odsetka pacjentów ze stężeniem (ALT) i/lub (AST)>3 x norma w grupie badanej, w porównaniu z grupą kontrolną w średnim horyzoncie czasowym 12-24 tyg. (na podstawie przeprowadzonej metaanalizy badań w schemacie I). Brak istotnych statystycznie różnic w długim horyzoncie czasowym.
- istotnie statystycznie mniej częstość występowania działań niepożądanych (ogółem) w grupie badanej: terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną (20mg) na podstawie wyników badania *Ballantyne2004b* oraz terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną (10 mg) na podstawie wyników badania *Feldman2004*, w porównaniu do grup kontrolnych, w których podawano statynę w monoterapii w średnim horyzoncie czasowym 12-24 tyg. (dotyczy tylko schematu III). Brak istotnych statystycznie różnic w długim horyzoncie czasowym.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała:

- W przeglądzie *Mikhailidis 2007* **nie wykazano statystycznie istotnych różnic** dla ryzyka wystąpienia stężenia AST oraz ALT > 3xULN oraz w odniesieniu do CK>10ULN w grupie terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną w stosunku do grupy kontrolnej.
- W przeglądzie *Kashani 2008* **nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie** między grupą terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną, a grupą kontrolną w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa (tj. wzrost stężenia kinazy kreatyninowej; rhabdomyoliza; działania niepożądane ze strony układu pokarmowego; rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych).
- Przeprowadzona w przeglądzie *Ara 2008* ocena w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa (tj. ogólna częstość działań niepożądanych; częstość poważnych działań niepożądanych oraz odsetek pacjentów którzy przegrali z ich powodu leczenie; częstość działań niepożądanych ze strony ukł. kostno-mięśniowego; odsetek pacjentów ze stężeniem kinazy kreatyninowej przekraczającym 10-krotnie poziom normy; odsetek pacjentów ze stężeniem ALT> 3xULN oraz AST>3xULN wykazała **brak istotnych statystycznie różnic** między między grupą terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną, a grupą kontrolną.
- Wg ChPL do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem terapii ezetymibu w skojarzeniu ze statyną lub ezetymibu w monoterapii, występujących często należały: ból brzucha, biegunka; zaparcia, wzdęcia i nudności; ból mięśni; zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) i/lub aminotransferazy asparaginowej (AST) przekraczające 3-krotnie górną granicę normy; zwiększenie stężenia kinazy kreatyninowej przekraczające 10-krotnie górną granicę normy;

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności w horyzoncie 40 lat, z perspektywy płatnika publicznego. Analiza podstawowa wykazała, że ICER dla porównania terapii skojarzonej ezetymib + statyna ze statyną podawaną w monoterapii waha się od [REDAKTOWANO], w zależności od stosowanej statyny. Jednokierunkowe analizy wrażliwości wykazały spadek ICER do ok. [REDAKTOWANO] (przy bazowym ryzyku zdarzeń sercowo naczyniowych większym o 4%) oraz wzrost [REDAKTOWANO] (dla dwóch wariantów: przy założonym mniejszym spadku ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych związanym ze zmniejszeniem się poziomu LDL-c o 1mg/dL – wynoszącym 0,6% oraz przy 5% dyskontowaniu kosztów i efektów). Analiza krzywych CEAC sugeruje, że, przy progu opłacalności przyjętym na poziomie [REDAKTOWANO], oceniana interwencja jest efektywna kosztowo z prawdopodobieństwem 40-50% (w zależności od stosowanej statyny).

w leczeniu hipercholesterolemii

#### Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej

Przeprowadzono analizę wpływu na system opieki zdrowotnej decyzji o dalszym finansowaniu ezetymibu w leczeniu hipercholesterolemii. W analizie wpływu na budżet rozpatrywano perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz poszerzoną perspektywę płatnika (NFZ + pacjent), założono 5-letni horyzont czasowy. Analizę przeprowadzono w trzech wariantach, przy czym tylko jeden z wariantów odpowiadał przedmiotowi wniosku.

Wykazano, że dodatkowe wydatki NFZ wynikające z dalszej refundacji ezetymibu wynoszą [REDAKTOWANO] (lata 2011-2015) w scenariuszu podstawowym. Pomijając oszacowane oszczędności wynikające z unikniętych zdarzeń sercowo-naczyniowych wydatki te wynoszą [REDAKTOWANO] (w latach 2011-2015). Wydatki w ostatnim roku horyzontu – 2015 wynoszą od [REDAKTOWANO] (zakładając 20% odchylenie od prognozowanych liczb pacjentów stosujących ezetymib).

Dodatkowe wydatki obydwu płatników (NFZ + pacjent) wynoszą [REDAKTOWANO] (lata 2011-2015).

## 8. Załączniki

- AW-1. Analiza problemu decyzyjnego – [REDACTED]
- AW-2. Analiza efektywności klinicznej – [REDACTED]
- AW-3. Analiza ekonomiczna – [REDACTED]
- AW-4. Analiza wpływu na budżet – [REDACTED]
- AW-5. Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia, „Konsensus Rady Redakcyjnej PFP dotyczący dyslipidemii”, Forum Profilaktyki, Medycyna Praktyczna, 2008; 2: 1-12;
- AW-6. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) „Lipid modification”; maj 2008;
- AW-7. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) „Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia”, listopad 2007;
- AW-8. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) „Identification and management of familial hypercholesterolaemia”, sierpień 2008;
- AW-9. European Society of Cardiology (ESC), European guidelines on Cardiovascular disease prevention in clinical practice :executive summary, ESC guidelines, European Heart Journal, 2007: 28, 2375-2414;
- AW-10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) „Prevention of cardiovascular disease” 2007;
- AW-11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) „Risk estimation and prevention of cardiovascular disease”, 2007;
- AW-12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) „Diagnosis and management of chronic kidney disease” 2008;
- AW-13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) „Diabetes type 2”, 2008;
- AW-14. National Guideline Clearinghouse, NGC-4724 , 2005;
- AW-15. National Guideline Clearinghouse, NGC- 6202, 2007;
- AW-16. National Guideline Clearinghouse, NGC-6593, 2001;
- AW-17. National Guideline Clearinghouse, NGC-7197, 2007;
- AW-18. Gwent Primary Care Prescribing Guidance, Ezetimibe (Ezetrol®), 2006;
- AW-19. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), Health Care Guideline: Lipid Management in Adults, 2009;
- AW-20. Scottish Medicines Consortium (SMC), Ezetimibe (Ezetrol) Merck Sharpe & Dohme/Schering-Plough Ltd (UK), No. 61/03, 2003;
- AW-21. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Ezetimibe, tablet, 10 mg, Ezetrol; 2003;
- AW-22. Ocena zgodności z wytycznymi AOTM, Ezetrol, 2010;
- AW-23. Reckless et. al., “Projected Cost-Effectiveness of Ezetimibe/Simvastatin Compared with Doubling the Statin Dose in the United Kingdom: Findings from the INFORCE Study.” Value Health. 2010 Jun 7.
- AW-24. Prescrire International, „Ezetimibe: excess cancer incidence in comparative trial. No proven benefit”, Rev Prescrire March 2010; 30 (317): 187;
- AW-25. Prescrire International, „Sivastatin+ezetymibe. A combination with no proven advantages”, Rev Prescrire October 2006; 26 (276): 651-1/651-3;

w leczeniu hipercholesterolemii

- AW-26. Prescrire International, „Ezetimibe. A cholesterol-lowering drug with no clinical advantage”, Rev Prescrire June 2004; 24 (251): 405-409;
- AW-27. Indeks leków MP, atorwastatyna ([www.mp.pl](http://www.mp.pl), dostęp 29.09.2010);
- AW-28. Indeks leków MP, prawastatyna, ([www.mp.pl](http://www.mp.pl), dostęp 29.09.2010);
- AW-29. Indeks leków MP, fluwastatyna ([www.mp.pl](http://www.mp.pl), dostęp 29.09.2010);
- AW-30. Indeks leków MP, rozuwastatyna ([www.mp.pl](http://www.mp.pl), dostęp 29.09.2010);
- AW-31. Indeks leków MP, lowastatyna ([www.mp.pl](http://www.mp.pl), dostęp 29.09.2010);
- AW-32. Indeks leków MP, simwastatyna ([www.mp.pl](http://www.mp.pl), dostęp 29.09.2010);
- AW-33. Charakterystyka produktu leczniczego Ezetrol;
- AW-34. Pismo zlecające Ministerstwa Zdrowia z dnia 01.09.2009 roku, znak pisma: MZ-PLE-460-8365-31/GB/09;
- AW-35. Pismo zlecające (2) Ministerstwa Zdrowia z dnia 01.02.2010 roku, znak pisma: MZ-PLE-460-8365-197/GB/10;
- AW-36. Pismo Ministerstwa Zdrowia z dnia 21.10.2009 roku, znak pisma: MZ-PLE-460-8365-93/GB/09;
- AW-37. Pismo Ministerstwa Zdrowia z dnia 30.08.2010 roku, znak pisma: MZ-PLE-460-8365-315/GB/10.