

**Preparat złożony
ezetymib + atorwastatyna
(Atozet®)
w leczeniu hipercholesterolemii**



Warszawa

Luty 2016

Autorzy raportu:

[Redacted]

Wkład pracy:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

MSD Polska Sp. z o.o.
Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

Spis treści

Spis treści	3
Skróty i akronimy	9
Streszczenie	10
1 Cel pracy	13
2 Metodyka	14
2.1 Metody poszukiwania badań klinicznych.....	14
2.1.1 Strategia.....	14
2.1.2 Kryteria włączenia do opracowania.....	15
2.1.2.1 Preparat złożony vs terapia skojarzona.....	15
2.1.2.2 Terapia skojarzona vs monoterapia atorwastatyną.....	16
2.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania.....	17
2.1.4 Strategia ekstrakcji danych.....	18
2.1.5 Ocena jakości badań klinicznych.....	18
2.2 Strategia analizy badań.....	19
2.2.1 Skuteczność leczenia.....	19
2.2.2 Bezpieczeństwo leczenia.....	19
3 Wyniki przeglądu systematycznego	20
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych.....	20
3.1.1 Identyfikacja opracowań pierwotnych porównujących terapię preparatem złożonym z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami.....	20
3.1.2 Identyfikacja opracowań pierwotnych porównujących terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami z mono terapią statyną.....	21
3.1.3 Identyfikacja opracowań wtórnych.....	23
3.2 Opracowania wtórne.....	26
3.2.1 Angelopoulos 2009.....	26
3.2.2 Ara 2008.....	28
3.2.3 Gupta 2010.....	29
3.2.4 Kashani 2008.....	29
3.2.5 Lou 2015.....	31
3.2.6 Mauro 2003.....	33

3.2.7	Mikhailidis 2007.....	34
3.2.8	Mikhailidis 2011.....	35
3.2.9	Santee 2012.....	37
3.2.10	Sharma 2009.....	39
3.2.11	Slim 2008.....	40
3.2.12	Podsumowanie.....	41
3.3	Ocena ryzyka błędu systematycznego - skala Jadad.....	42
4	Analiza wyników badań pierwotnych.....	44
4.1	Preparat złożony vs terapia skojarzona.....	44
4.1.1	Skuteczność.....	45
4.1.1.1	Względna zmiana poziomu LDL-C w adniesieniu do wartości wyjściowej.....	45
4.1.1.2	Względna zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w adniesieniu do wartości wyjściowej.....	46
4.1.2	Bezpieczeństwo.....	48
4.1.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	49
4.1.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane.....	49
4.1.2.3	Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem.....	51
4.1.2.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	52
4.1.2.5	Próby wątrobowe.....	54
4.1.2.6	Pozostałe zdarzenia niepożądane.....	55
4.2	Terapia skojarzona vs monoterapia atorwastatyną.....	56
4.2.1	Skuteczność.....	58
4.2.1.1	Taka sama dawka atorwastatyny zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej.....	59
4.2.1.1.1	Względna zmiana na poziomie LDL-C w adniesieniu do wartości wyjściowej.....	59
4.2.1.1.2	Względna zmiana na poziomie pozostałych parametrów lipidowych w adniesieniu do wartości wyjściowej.....	60
4.2.1.1.3	Wartość parametrów lipidowych po zakończeniu leczenia.....	60
4.2.1.1.4	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C.....	62
4.2.1.1.5	Grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej po zakończeniu leczenia.....	62
4.2.1.2	Dawka atorwastatyny podwojona w grupie kontrolnej.....	63
4.2.1.2.1	Względna zmiana na poziomie LDL-C w adniesieniu do wartości wyjściowej.....	63

4.2.1.2.2	Względna zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej.....	64
4.2.1.2.3	Wartość parametrów lipidowych po zakończeniu leczenia	69
4.2.1.2.4	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C	70
4.2.2	Bezpieczeństwo	71
4.2.2.1	Taka sama dawka atorwastatyny zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej.....	72
4.2.2.1.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	72
4.2.2.1.2	Poważne zdarzenia niepożądane	73
4.2.2.1.3	Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem.....	73
4.2.2.1.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	74
4.2.2.1.5	Próby wątrobowe.....	74
4.2.2.1.6	Zgony.....	75
4.2.2.2	Dawka atorwastatyny podwojona w grupie kontrolnej.....	75
4.2.2.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	75
4.2.2.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane	76
4.2.2.2.3	Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem.....	77
4.2.2.2.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	78
4.2.2.2.5	Próby wątrobowe.....	78
4.2.2.2.6	Zgony.....	79
4.2.2.2.7	Pozostałe zdarzenia niepożądane	80
5	Dyskusja i ograniczenia.....	82
5.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	82
5.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	87
5.3	Wyniki innych analiz	89
5.4	Siła dowodów.....	90
6	Podsumowanie i wnioski.....	92
Aneks 1.	Strategia przeszukiwania baz danych.....	95
Aneks 2.	Prace włączone do opracowania.....	99
Aneks 3.	Prace wykluczone z opracowania.....	102
Aneks 4.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach	114

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne	118
Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania	123
Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach.....	130
Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań.....	132
Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....	137
Aneks 10. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych.....	141
Aneks 11. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA.....	147
Spis tabel.....	150
Spis rycin	153
Piśmiennictwo	155

Skróty i akronimy

ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>Coronary Artery Bypass Graft</i>)
CHD/CAD	choroba wieńcowa/choroba niedokrwienna serca (ang. <i>coronary heart disease, coronary artery disease</i>)
CIMT	grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej (ang. <i>carotid intima-media thickness</i>)
CK	kinaza kreatynowa
CRP	białko należące do tzw. białek ostrej fazy (ang. <i>C Reactive Protein</i>)
CVD	choroby układu krążenia (ang. <i>Cardiovascular disease</i>)
FDC	złożone produkty lecznicze (ang. <i>fixed-dose combination</i>)
FH	hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>Familial Hypercholesterolemia</i>);
HDL-C	lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein cholesterol</i>)
ITT	analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LDL-C	lipoproteiny niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>)
MI	zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i>);
nie-HDL-C	lipoproteiny frakcji innej niż HDL (ang. <i>non High-density lipoprotein</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
Ox-LDL	utlenione lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. <i>oxidized low-density lipoprotein</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PP	analiza zgodnie z protokołem (ang. <i>per protocol</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
TG	trójglicerydy (ang. <i>triglycerides</i>)
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
VLDL-C	lipoproteiny bardzo małej gęstości (ang. <i>very low density lipoprotein cholesterol</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu złożonego Atozet® (ezetymib/atorwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów (LDL-C > 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, w porównaniu do terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna).

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, The Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna:

- 1 badanie (Bays 2015a) porównujące preparat złożony z terapią skojarzoną za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego.

Charakterystyka wejściowa pacjentów z jedyne go zidentyfikowanego badania (Bays 2015a) porównującego terapię złożoną względem terapii skojarzonej, nie w pełni odpowiadała wnioskowanej populacji (do badania włączano pacjentów z hipercholesterolemią przyjmujących wcześniej jak i naiwnych na statyny [brak informacji dotyczącej zdarzeń sercowych, hipercholesterolemii rodzinnej]). W związku z powyższym, w celu wykonania pełnej analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji pacjentów bardziej zbliżonej do wnioskowanej populacji, do niniejszej analizy włączono również badania porównujące terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) z monoterapią atorwastatyną. Mając na uwadze wyniki badania Bays 2015a, przyjęto, że wyniki uzyskane w zakresie porównania terapii skojarzonej z monoterapią, będą adekwatne dla terapii preparatem złożonym.

W toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego 9 badań:

- 5 badań porównujących terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) z monoterapią atorwastatyną, w których zarówno pacjentom z grupy badanej jak i pacjentom z grupy kontrolnej podawano identyczne dawki atorwastatyny (Cruz-Fernandez 2005, Gagne 2002a, Lou 2014, Padhy 2013, Pearson 2005a);
- 4 badania porównujące terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) z monoterapią atorwastatyną, w których pacjentom z grupy kontrolnej podawano co najmniej podwojoną dawkę atorwastatyny (Okada 2011, Piorkowski 2007, Bays 2013, Stein 2004).

Preparat złożony vs terapia skojarzona oddzielnymi preparatami

Skuteczność:

- nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym ezetymib/atorwastatyna a terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych ($p > 0,05$):
 - względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej: WMD = -0,20 [-2,13; 1,73], $p = 0,84$;
 - względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej:
 - TC: WMD = 0,18 [-1,24; 1,60], $p = 0,81$;
 - TG: WMD = 0,85 [-2,81; 4,52], $p = 0,65$;
 - HDL-C: WMD = 0,33 [-1,06; 1,72], $p = 0,64$;
 - Nie-HDL-C: WMD = -0,03 [-1,78; 1,71], $p = 0,97$;
 - Apolipoproteina B: WMD = 0,18 [-1,46; 1,83], $p = 0,83$.

Bezpieczeństwo:

- nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym ezetymib/atorwastatyna a terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych ($p > 0,05$):
 - zdarzenia niepożądane ogółem: OR = 1,00 [0,79; 1,27], $p = 0,99$;
 - poważne zdarzenia niepożądane: OR = 0,85 [0,26; 2,80], $p = 0,79$;
 - zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem: OR = 1,26 [0,78; 2,02], $p = 0,34$;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: OR = 0,62 [0,29; 1,32], $p = 0,21$.

Terapia skojarzona vs monoterapia atorwastatyną

Badania porównujące terapię skojarzoną z monoterapią atorwastatyną podzielono w oparciu o kryterium podawanej dawki atorwastatyny.

Taka sama dawka atorwastatyny zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej

Skuteczność:

- wynik istotny statystycznie na korzyść terapii skojarzonej (ezetymib + atorwastatyna) uzyskano w zakresie ocenianych punktów końcowych ($p < 0,05$):
 - względna (procentowa) zmiana poziomu parametrów lipidowych, w odniesieniu do wartości wyjściowej;
 - odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C.

Pozostałe punkty końcowe przedstawiono w sposób opisowy (ze względu na brak odpowiednich danych, w zakresie powyższych punktów końcowych, nie można było wykonać własnych analiz statystycznych).

W badaniu Padhy 2013 (jedyne zidentyfikowane badanie, w którym pacjenci z grupy badanej przyjmowali preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna), natomiast pacjenci z grupy kontrolnej stosowali monoterapię atorwastatyną), wyniki również były raportowane w sposób uniemożliwiający wykonanie własnych statystyk.

Skuteczność:

Dla większości punktów końcowych ocenianych w powyższym badaniu uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść terapii preparatem złożonym względem monoterapii atorwastatyną.

Bezpieczeństwo:

- nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny a monoterapią atorwastatyną w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych ($p > 0,05$).

Dawka atorwastatyny podwojona w grupie kontrolnej

Skuteczność:

- wynik istotny statystycznie na korzyść terapii skojarzonej (ezetymib + atorwastatyna) uzyskano w zakresie ocenianych punktów końcowych ($p < 0,05$):
 - o względna (procentowa) zmiana poziomu parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej;
 - o odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C.

Podobne wyniki uzyskano również w obrębie subpopulacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną. Pozostałe punkty końcowe przedstawiono w sposób opisowy (ze względu na brak odpowiednich danych, w zakresie powyższych punktów końcowych, nie można było wykonać własnych analiz statystycznych).

Bezpieczeństwo:

- nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny a monoterapią atorwastatyną w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych ($p > 0,05$).

Wnioski

Podsumowując, na podstawie wyników uzyskanych z badania Bays 2015, zastosowanie preparatu złożonego ezetymib/ atorwastatyna stanowi równie skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu hipercholesterolemii w porównaniu z terapią skojarzoną za pomocą obecnie refundowanych produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna).

W kontekście wyników uzyskanych z badań porównujący terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) względem monoterapii atorwastatyną, wykazano, że zastosowanie terapii skojarzonej w populacji dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią (LDL-C > 100 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 stanowi istotnie skuteczniejszą oraz równie bezpieczną opcję terapeutyczną w porównaniu do monoterapii atorwastatyną w równej a także podwojonej dawce.

Zatem, stosowanie produktu złożonego (ezetymib/atorwastatyna) w powyżej zdefiniowanej populacji powinna cechować podobna skuteczność kliniczna oraz zbliżony profil bezpieczeństwa co terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami.

1 Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania złożonego preparatu Atozet® (ezetymib/atorwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów (LDL-C > 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, w porównaniu do terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna).

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z hipercholesterolemią, 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.
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> Preparat złożony Atozet® (ezetymib/atorwastatyna).
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> Terapia skojarzona za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego: ezetymib + atorwastatyna.
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej. <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane ogółem; poważne zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem; zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; próby wątrobowe.

2 Metodyka

2.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

2.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - o Medline,
 - o EMBASE,
 - o The Cochrane Library.
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - o Center for Reviews and Dissemination,
 - o strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

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

Strategię poszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov>.

W trakcie poszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji poszukiwania baz danych to 29.12.2014-05.01.2016. Strategię poszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w aneksie 1.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie troje badaczy (B.S., P.W., D.C.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim i polskim. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

2.1.2.1 Preparat złożony vs terapia skojarzona

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami (kryteria włączenia dla 1-go przeglądu):

- Badana populacja:
 - o dorośli pacjenci (wiek ≥ 18 lat) z hipercholesterolemią - LDL-C powyżej 100 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.
- Badana interwencja:
 - o preparat złożony Atozet® ezetymib/atorwastatyna (10 mg/d/10-80 mg/d).
- Technologia opcjonalna:
 - o terapia skojarzona za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego: ezetymib (10 mg/d) + atorwastatyna (10-80 mg/d).
- Badane punkty końcowe:
 - o w zakresie skuteczności:
 - względna (procentowa) zmiana parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej.
 - o w zakresie bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane ogółem;
 - poważne zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
 - próby wątrobowe.
- Metodyka badania:
 - o prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją.

Poszukiwano również opracowań wtórnych dotyczących zastosowania preparatu złożonego (ezetymib/ atorwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii, które:

- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania, co najmniej jednej z wymienionych baz danych (Medline, EMBASE).

Podobnie jak w przypadku badań pierwotnych nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

2.1.2.2 Terapia skojarzona vs monoterapia atorwastatyną

Przyjmując kryteria zdefiniowane w podrozdziale powyżej (zwłaszcza kryterium dotyczące badanej interwencji (preparat złożony) oraz technologii opcjonalnej (terapia skojarzona oddzielnymi preparatami)) zidentyfikowano tylko jedno badanie, w którym charakterystyka wejściowa pacjentów nie w pełni odpowiadała wnioskowanej populacji. Ze względu na brak innych badań porównujących preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) z terapią skojarzoną za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna), niniejsze badanie włączono do analizy. Wyniki badania wykazały, że terapia produktem złożonym stanowi odpowiednik dla terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami (zarówno w zakresie analizy skuteczności jak i w zakresie analizy bezpieczeństwa nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą pacjentów stosujących terapię złożoną a grupą pacjentów stosujących terapię skojarzoną - patrz rozdział 4). W związku z powyższym, w celu wykonania analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji pacjentów bardziej zbliżonej do wnioskowanej populacji, wykonano drugi przegląd abstraktów (korzystając z tej samej strategii przeszukiwania baz danych, co dla przeglądu 1-go), przyjmując jedynie inne kryteria włączenia. Kryteria włączenia uległy zmianie w zakresie badanej interwencji, technologii opcjonalnej oraz badanych punktów końcowych z zakresu skuteczności - patrz poniżej.

Kryteria włączenia dla 2-go przeglądu:

- Badana populacja:
 - o dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z hipercholesterolemią - LDL-C powyżej 100 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.*
- Badana interwencja:
 - o terapia skojarzona za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego: ezetymib (10 mg/d) + atorwastatyna (10-80 mg/d).

* ze względu na niewielką ilość badań, w których pacjenci z wnioskowanym wskazaniem stanowiliby 100% populacji uwzględnionej w danym badaniu, założono, że do analizy włączane będą badania, w których wnioskowana populacja (pacjenci z chorobą wieńcową, miażdżycą) stanowiła przynajmniej 50% całkowitej populacji uwzględnionej w badaniu.

- Komparatory:
 - o monoterapia atorwastatyną (10-80 mg/d)
- Badane punkty końcowe:
 - o w zakresie skuteczności:
 - względna (procentowa) zmiana parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej;
 - wartość parametrów lipidowych po zakończeniu leczenia*;
 - odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL -C;
 - grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej po zakończeniu leczenia;
 - o w zakresie bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane ogółem;
 - poważne zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
 - próby wątrobowe.
- Metodyka badania:
 - o prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją

Poszukiwano również opracowań wtórnych dotyczących zastosowania terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii, które:

- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania, co najmniej jednej z wymienionych baz danych (Medline, EMBASE).

Podobnie jak w przypadku badań pierwotnych nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji

2.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

- Badana populacja:
 - o pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku;
 - o badania na zdrowych ochotnikach;
 - o brak wymogu wcześniejszego leczenia statynami
- Interwencja i technologia opcjonalna :

* punkt oceniany w przypadku badań, w których nie przedstawiono względnej (procentowej) zmiany parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej.

- o dawkowanie preparatu złożonego lub komparatora niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego;
- o dawki składowych preparatu złożonego lub komparatora niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego.
- Metodyka badania:
 - o opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania;
 - o badania pogładowe;
 - o badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją;
 - o badania retrospektywne, analizy post-hoc;
 - o badania bez grupy kontrolnej (obserwacyjne);
 - o abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

W przypadku badań wtórnych kryteria wyłączenia z opracowania obejmowały:

- badania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii);
- badania wtórne dotyczące innej populacji niż populacja wskazana we wniosku.

2.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (P.W.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2013), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (B.S.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz.

2.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad. Prace oceniano także pod kątem:

- liczebności badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu badania;
- opisu użytych metod statystycznych;
- uzasadnienia liczebności populacji;
- opisu udziału sponsora;
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z podanymi przyczynami.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (B.S. i P.W.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Strategia analizy badań

2.2.1 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.7 oraz arkusza Excel 2013.

2.2.2 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki przedstawiono w formie ilorazu ryzyka (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.7 oraz arkusza Excel 2013.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

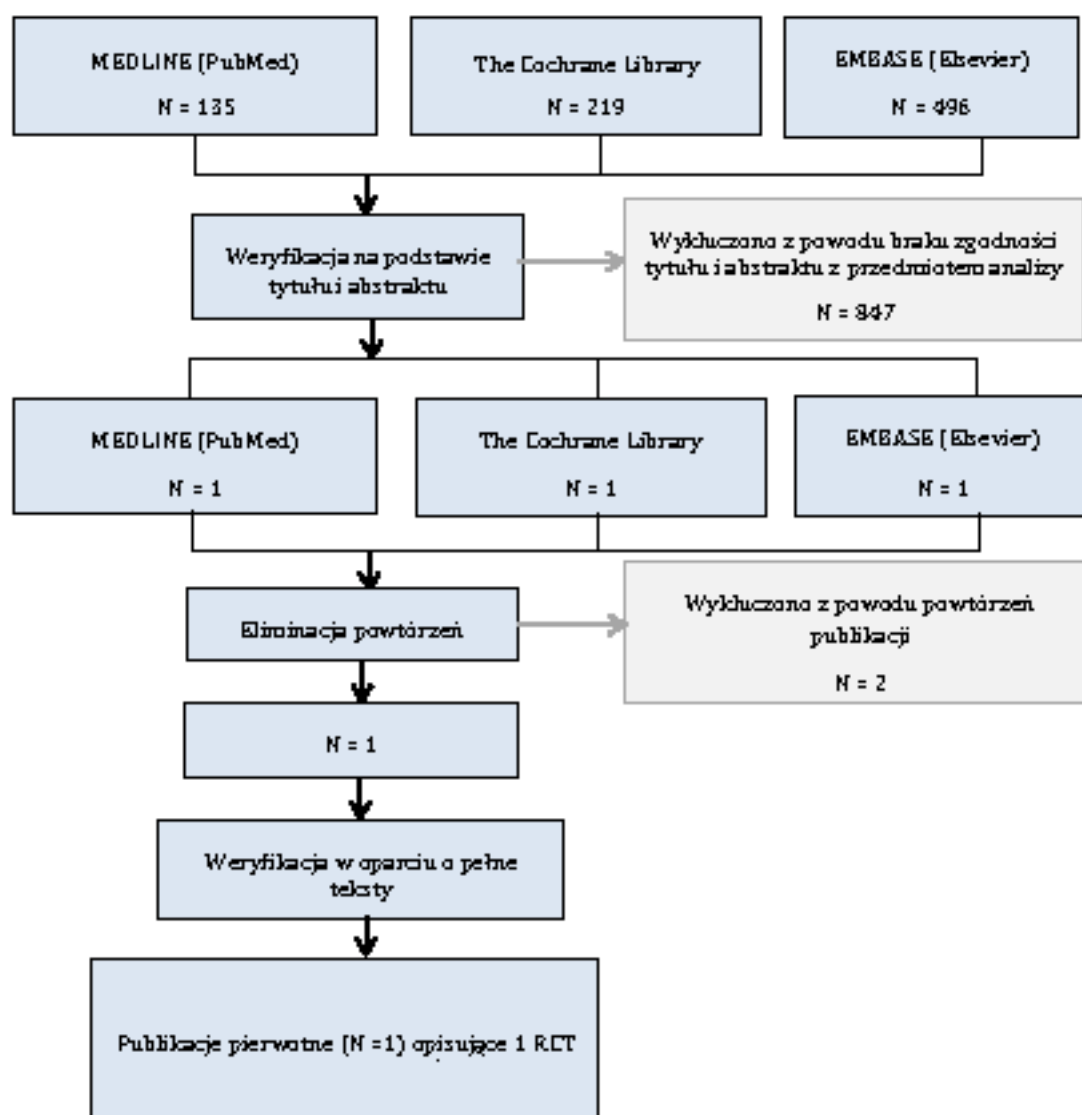
3.1.1 Identyfikacja opracowań pierwotnych porównujących terapię preparatem złożonym z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami

W toku przeszukiwań baz danych 850 tytułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 1 pełna publikacja została poddana szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdział 2.1.2.1). W zidentyfikowanym badaniu, charakterystyka wejściowa pacjentów nie w pełni odpowiadała wnioskowanej populacji, jednak ze względu na brak innych badań porównujących preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami (ezetymib + atorwastatyna), niniejsze badanie włączono do analizy. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna włączono:

- 1 pracę dotyczącą badania klinicznego porównującego preparat złożony z terapią skojarzoną za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (Bays 2015a).

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w aneksie 2, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie clinicaltrials.gov, przedstawiono w aneksie 9.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej (1. przegląd abstraktów).

Rysunek 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (1. przegląd) - diagram QUORUM.¹

3.1.2 Identyfikacja opracowań pierwotnych porównujących terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami z monoterapią statyną

Wyniki badania Bays 2015a wykazały, że terapia produktem złożonym stanowi odpowiednik dla terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami (zarówno w zakresie analizy skuteczności jak i w zakresie analizy bezpieczeństwa nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą pacjentów stosujących terapię złożoną a grupą pacjentów stosujących terapię skojarzoną - patrz rozdział 4). W związku z powyższym, w celu wykonania analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji pacjentów bardziej zbliżonej do wnioskowanej populacji, wykonano drugi przegląd abstraktów (korzystając z tej samej strategii przeszukiwania baz danych co dla przeglądu 1-go), przyjmując jedynie inne kryteria włączenia. Kryteria włączenia uległy m.in. zmianie w zakresie badanej

interwencji (terapia skojarzona oddzielnymi preparatami (ezetymib + atorwastatyna) oraz technologii opcjonalnej (monoterapia atorwastatyną) - patrz rozdział 2.1.2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 847 tytułów i abstraktów (wytwarzając badanie Bays 2015a, które zidentyfikowano w przeglądzie 1) zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 80 pełnych publikacji zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdział 2.1.2.2). Spośród tych prac do analizy włączono 10 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 9 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego włączono:

- 5 badań porównujących terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) z monoterapią atorwastatyną, w których zarówno pacjentom z grupy badanej jak i pacjentom z grupy kontrolnej podawano identyczne dawki atorwastatyny (Cruz-Fernandez 2005, Gagne 2002a, Lou 2014, Padhy 2013*, Pearson 2005a);
- 4 badania porównujące terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) z monoterapią atorwastatyną, w których pacjentom z grupy kontrolnej podawano co najmniej podwojoną dawkę atorwastatyny (Okada 2011, Piorkowski 2007†, Bays 2013, Krempf 2015 (publikacja dodatkowa do badania Bays 2013), Stein 2004‡).

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w aneksie 2, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie clinicaltrials.gov, przedstawiono w aneksie 9.

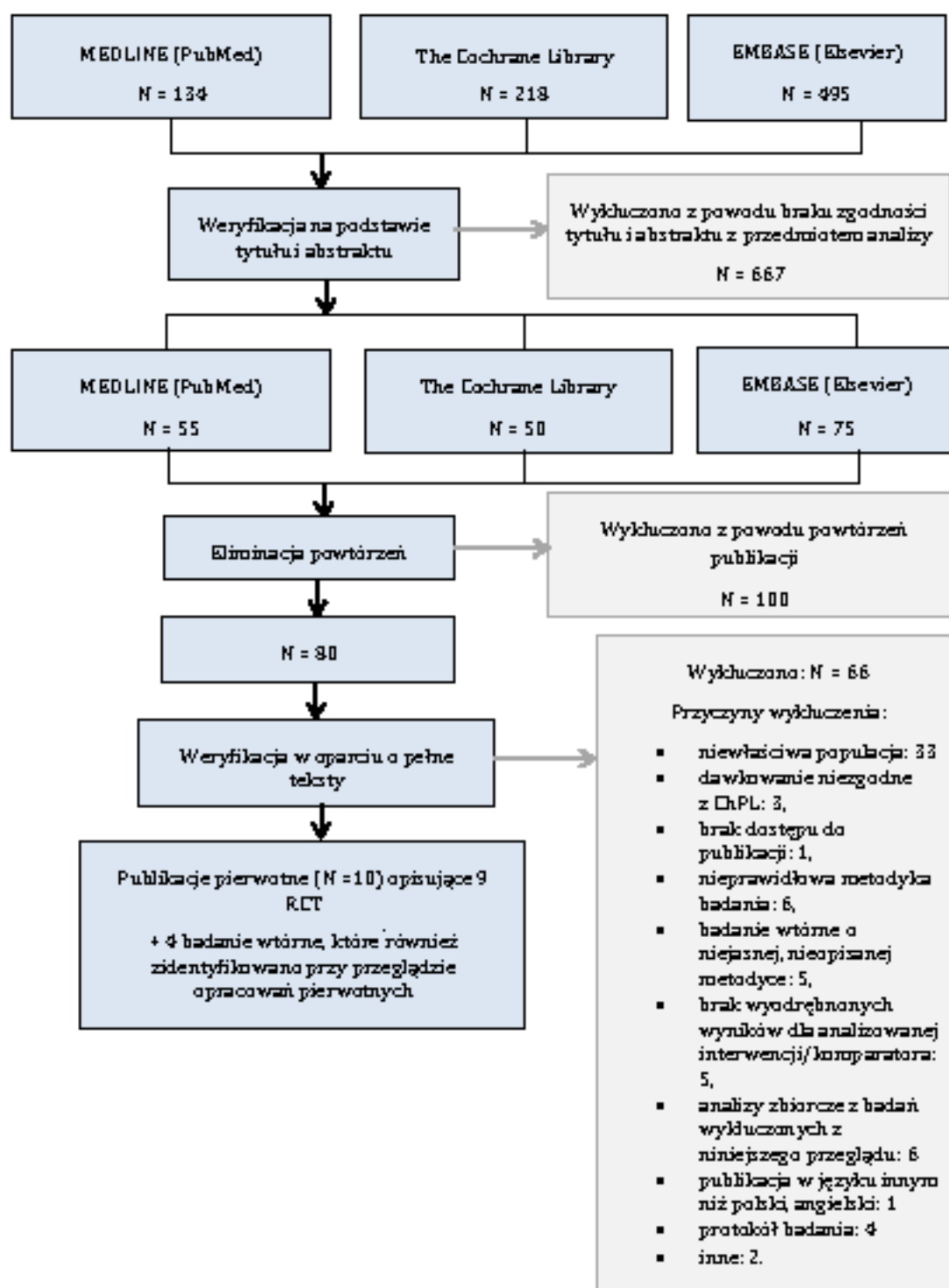
Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej (2. przegląd abstraktów).

* w badaniu Padhy 2013 pacjenci z grupy badanej przyjmowali preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna, FDC), natomiast pacjenci z grupy kontrolnej stosowali monoterapię atorwastatyną.

† w badaniu Piorkowski 2007 pacjenci z grupy badanej przyjmowali ezetymib 10 mg/d + atorwastatynę 10 mg/d, natomiast z grupy kontrolnej atorwastatynę w monoterapii w dawce 40 mg/d.

‡ w badaniu Stein 2004 pacjenci z grupy badanej przyjmowali ezetymib 10 mg/d + atorwastatynę 10 mg/d, natomiast z grupy kontrolnej atorwastatynę w monoterapii w dawce 20 mg/d, pacjentom którzy po 4 tygodniach leczenia osiągnęli docelowego poziomu LDL-C \leq 100 mg/dl, w 5 tygodniu badania podwajano dawkę atorwastatyny, jeżeli w 9 tygodniu wciąż nie osiągnęli poziomu docelowego, w 10 tygodniu mieli ponownie podwajaną dawkę atorwastatyny. Maksymalna dawka atorwastatyny w grupie badanej wynosiła 40 mg/d, natomiast w grupie kontrolnej 80 mg/d.

Rysunek 2 Selekcja prac włączonych do opracowania (2. przegląd) - diagram QUORUM.¹



3.1.3 Identyfikacja opracowań wtórnych

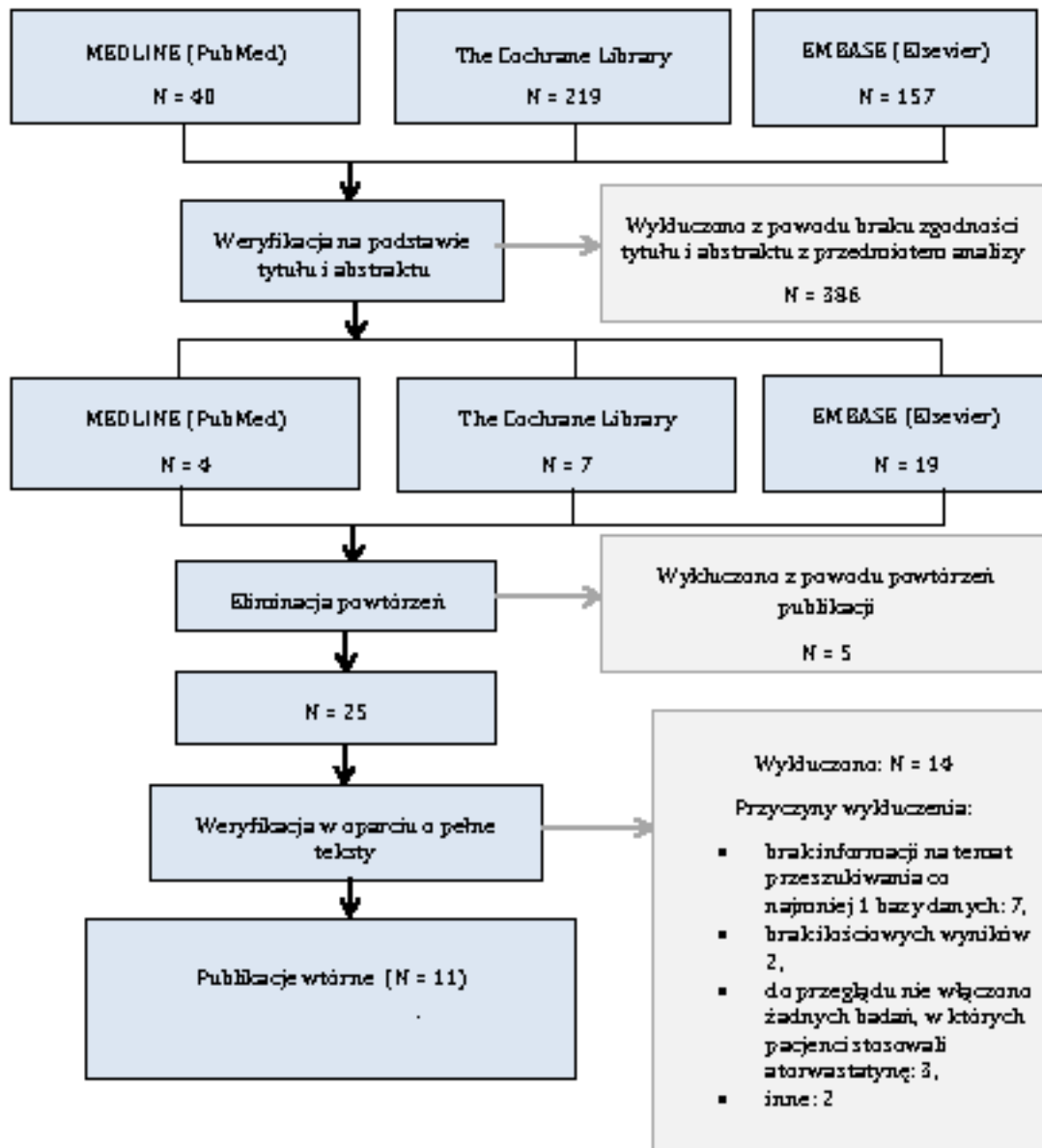
W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (patrz rozdział 2.1.2) w toku przeszukiwań baz danych 416 artykułów i abstraktów zostało

wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 25 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 11 opracowań wtórnych (opracowania wtórne szczegółowo opisano w rozdziale 3.2). Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, które dotyczyłoby porównania preparatu złożonego (ezetymib/ atorwastatyna) z terapią skojarzoną za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii. Wszystkie zidentyfikowane opracowania wtórne odnosiły się do badań porównujących terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami (ezetymib + atorwastatyna) z monoterapią atorwastatyną.

Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3

Diagram przedstawiający proces selekcji badań wtórnych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

Rysunek 3 Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania - diagram QUORUM.¹



3.2 Opracowania wtórne

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej pracy, która miałaby charakter przeglądu, i dotyczyłaby porównania preparatu złożonego (ezetymib/atorwastatyna) z terapią skojarzoną za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii.

Wszystkie opracowania wtórne zidentyfikowane w niniejszej analizie odnoszą się do badań porównujących terapię skojarzoną za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) względem monoterapii atorwastatyną.

Łącznie zidentyfikowano 11 opracowań:

- Angelopoulos 2009²;
- Ara 2008³;
- Gupta 2010⁴;
- Kashani 2008⁵;
- Lou 2015⁶;
- Mauro 2003⁷;
- Mikhailidis 2007⁸;
- Mikhailidis 2011⁹;
- Santee 2012¹⁰;
- Sharma 2009¹¹;
- Slim 2008¹².

Zidentyfikowane opracowania wtórne oraz uzyskane w nich najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności leczenia hipercholesterolemii terapią skojarzoną za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) przedstawiono poniżej.

3.2.1 Angelopoulos 2009

Angelopoulos J, Krassakopoulos N, Nathanson R, Boukas S, Sampalis J.S. Co-administration of Ezetimibe and a statin in management of dyslipidemias: A meta-analysis of clinical trials. *Archives of Medical Science* (2009) 5:3 (347-363).

Głównym celem przeglądu Angelopoulos 2009 była ocena efektywności terapii skojarzonej: ezetymib 10 mg/d + statyny względem monoterapii statynami, w zakresie redukcji poziomu LDL-C.

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie dostępnych badań klinicznych w bazie Medline oraz PubMed. Badania były oceniane przez trzech niezależnych badaczy.

W zakresie oceny skuteczności terapii skojarzonej (ezetymib + statyny) względem monoterapii statynami, do niniejszego przeglądu włączono 15 badań, wśród których 3 badania dotyczyły atorwastatyny: Ballantyne 2003, Ballantyne 2004 oraz Cruz-Fernández 2005. Badanie Cruz-Fernández 2005 zostało również uwzględnione w niniejszej analizie (pozostałe badania włączone do przeglądu Angelopoulos 2009 nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy, przyczyny ich wykluczenia przedstawiono w aneksie 3). Do przeglądu Angelopoulos 2009 włączono również 2 badania, w których pacjenci stosowali różne statyny (w tym atorwastatynę): Gagné 2002 i Pearson 2005, oba powyższe badania zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące średniej procentowej zmiany poziomu LDL-C w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) oraz w grupie pacjentów stosujących mono terapię atorwastatyną (w przypadku badania Pearson 2005 przedstawiono łączne wyniki dla wszystkich statyn, nie wyszczególniono grupy pacjentów przyjmujących atorwastatynę) – patrz tabela poniżej.

Tabela 1. Średnia procentowa zmiana poziomu LDL-C - wyniki przedstawione w przeglądzie Angelopoulos 2009

Badanie	Interwencja				Komparator			
	Średnia	Błąd standardowy	Dolna granica	Górna granica	Średnia	Błąd standardowy	Dolna granica	Górna granica
Pacjenci stosujący statyny przed przystąpieniem do badania								
Cruz-Fernández 2005	-31,10	1,05	-33,148	-29,052	-4,2	1,03	-6,216	-2,184
Gagné 2002	-25,00	2,08	-29,084	-20,916	-4,00	1,42	-6,782	-1,218
Pacjenci naiwni na statyny lub pacjenci po okresie „wypłukania”								
Ballantyne 2003	-54,50	0,94	-56,341	-52,659	-42,40	0,95	-44,267	-40,533
Ballantyne 2004	-48,20	0,57	-49,311	-47,089	-37,20	0,80	-38,762	-35,638

Podsumowując, dane uzyskane z badań włączonych do przeglądu Angelopoulos 2009 wykazały, że terapia skojarzona: ezetymib + atorwastatyna jest skuteczna w zakresie redukcji poziomu LDL-C, zarówno u pacjentów nieleczonych jak i leczonych wcześniej statynami.

3.2.2 Ara 2008

Ara R1, Tumor I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, Paisley S, Chilcott J. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2008 May; 12(21):iii, xi-xiii, 1-212

Głównym celem przeglądu Ara 2008 była ocena kliniczna oraz ocena opłacalności ezetymibu, stosowanego w monoterapii lub w terapii skojarzonej, w zakresie leczenia pierwotnej hipercholesterolemii w UK.

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie dostępnych badań klinicznych w bazie Medline oraz Embase. Badania były oceniane przez dwóch niezależnych badaczy.

W zakresie oceny skuteczności terapii skojarzonej (ezetymib + statyny) względem monoterapii statynami, do niniejszego przeglądu włączono 13 badań, wśród których 3 badania dotyczyły atorwastatyny: Ballantyne 2003, Ballantyne 2004 oraz Stein 2004. Badanie Stein 2004 zostało również uwzględnione w niniejszej analizie (pozostałe badania włączone do przeglądu Ara 2008 nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy, przyczyny ich wykluczenia przedstawiono w aneksie 3).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące średniej procentowej zmiany poziomu poszczególnych parametrów lipidowych w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) oraz w grupie pacjentów stosujących monoterapię atorwastatyną. Terapia skojarzona przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji poziomu parametrów lipidowych względem monoterapii atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 2. Zmiana poziomu poszczególnych parametrów lipidowych - wyniki przedstawione w przeglądzie Ara 2008

Badanie	Zmiana [średnia (SD)]		Waga [%]	WMD 95% CI	Wartość p
	Ezetymib + Atorwastatyna	Atorwastatyna			
% zmiana poziomu LDL-C (mmol/l)					
Ballantyne 2003	-54,50 (15,01)	-42,40 (14,96)	13,54	-12,10 [-14,72; -9,48]	<0,001
Ballantyne 2004	-48,4 (18,80)	-38,6 (12,4)	-	-9,8*	<0,05
Stein 2004	-33,2 (11,98)	-20,30 (15,67)	-	-12,9*	<0,05
% zmiana poziomu TC (mmol/l)					
Ballantyne 2003	-41,10 (11,82)	-32,10 (11,81)	12,48	-9,00 [-11,07; -6,93]	<0,001
Ballantyne 2004	-35,4 (14)	-27,5 (10,4)	-	-7,9*	<0,05
Stein 2004	-26,1 (11,98)	-16 (12,18)	-	-10,1*	<0,05

* Średnia procentowa różnica: terapia skojarzona vs monoterapia

W zakresie analizy bezpieczeństwa, autorzy przeglądu nie wykonali żadnych metaanaliz ze względu na niewystarczającą liczbę danych oraz niewielki odsetek zdarzeń niepożądanych raportowanych w poszczególnych badaniach.

Podsumowując, dane uzyskane z badań włączonych do przeglądu Ara 2008 wykazały, że terapia skojarzona: ezetymib + atorwastatyna jest skuteczna w zakresie redukcji poziomu poszczególnych parametrów lipidowych.

3.2.3 Gupta 2010

Gupta A, Guyomard V, Zaman M.J.S, Rehman H.U, Myint P.K. Systematic review on evidence of the effectiveness of cholesterol-lowering drugs. *Advances in Therapy* (2010) 27:6 (348-364).

Głównym celem przeglądu Gupta 2010 była analiza istniejących terapii farmakologicznych stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii.

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie dostępnych badań klinicznych w bazie Medline/PubMed.

Autorzy przeglądu oceniali różne schematy postępowania farmakologicznego (w tym terapie skojarzone), stosowane w zakresie leczenia hipercholesterolemii. W ramach oceny terapii skojarzonej (ezetymib + atorwastatyna) względem monoterapii atorwastatyną, autorzy przeglądu odwołali się do jednego badania: Ballantyne 2003 (pozostałe badania, na które powoływali się autorzy przeglądu dotyczyły innych statyn). Na podstawie powyższego badania, stwierdzono, że u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, dodanie ezetymibu w dawce 10 mg/d do różnych dawek atorwastatyny przyczynia się do redukcji LDL-C o 50-60%, w porównaniu z 35-51% redukcją w grupie pacjentów stosujących monoterapię atorwastatyną.

Podsumowując, informacje przedstawione w przeglądzie Gupta 2010 wykazały, że terapia skojarzona: ezetymib + atorwastatyna jest skuteczna w zakresie redukcji poziomu LDL-C.

3.2.4 Kashani 2008

Kashani A.I, Sallam T, Bheemreddy S, Mann DL, Wang Y, Foody JM. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2008 Jun 1;101(11):1606-13.

Głównym celem przeglądu Kashani 2008 była ocena działań niepożądanych występujących podczas stosowania ezetymibu w połączeniu ze statynami oraz ocena profilu lipidowego pacjentów przyjmujących ezetymib w skojarzeniu ze statyną, statynę w monoterapii oraz ezetymib w monoterapii.

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie dostępnych badań klinicznych w bazie Medline, Embase, Cochrane Library, National Institutes of Health Clinical Trials Website. Badania były oceniane przez trzech niezależnych badaczy.

W zakresie oceny skuteczności terapii skojarzonej (ezetymib + statyny) względem monoterapii statynami, do niniejszego przeglądu włączono 18 badań, wśród których 4 badania dotyczyły atorwastatyny: Ballantyne 2003, Ballantyne 2004, Stein 2004 oraz Cruz-Fernández 2005. Badanie Stein 2004 oraz Cruz-Fernández 2005 zostało również uwzględnione w niniejszej analizie (pozostałe badania włączone do przeglądu Kashani 2008 nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy, przyczyny ich wykluczenia przedstawiono w aneksie 3).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych raportowanych w powyższych badaniach (w niniejszej analizie nie przedstawiono wyników uzyskanych przez autorów przeglądu w zakresie oceny profilu lipidowego, ponieważ odnosiły się one do wszystkich statyn łącznie, bez wyszczególnienia grupy pacjentów stosujących atorwastatynę). Terapia skojarzona (ezetymib + atorwastatyna) w porównaniu z monoterapią atorwastatyną, nie przyczynia się do znacznego wzrostu ryzyka związanego z bólami mięśni, rabdomiolizą, wzrostem transaminaz, zdarzeniami niepożądanymi w obrębie układu pokarmowego, przerwaniem leczenia z powodu dowolnego zdarzenia niepożądanego - patrz tabela poniżej.

Tabela 3. Zdarzenia niepożądane - wyniki przedstawione w przeglądzie Kashani 2008

Liczba zdarzeń/liczba randomizowanych pacjentów (%)		Ezetymib + Atorwastatyna vs Atorwastatyna	
Atorwastatyna	Ezetymib + Atorwastatyna	RD	95 % CI
Bóle mięśniowe			
28/361 (7,8)	24/517 (4,6)	-0,0043	-0,03; 0,02
Rabdomioliza			
1/839 (0,1)	1/981 (0,1)	-0,0002	-0,01; 0,01
Wzrost transaminaz			
3/839 (0,4)	10/981 (1,0)	0,0065	-0,001; 0,01
Zdarzenia niepożądane w obrębie układu pokarmowego			
29/564 (5,1)	38/560 (6,8)	0,0156	-0,01; 0,04
Przerwanie leczenia z powodu dowolnego zdarzenia niepożądanego			
31/839 (0,4)	49/981 (0,5)	0,0044	-0,01; 0,02

RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

Podsumowując, dane uzyskane z badań włączonych do przeglądu Kashani 2008 wykazały, że terapia skojarzona: ezetymib + atorwastatyna stanowi bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią.

3.2.5 Lou 2015

Luo L, Yuan X, Huang W, Ren F, Zhu H, Zheng Y, Tang L. Safety of coadministration of Ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: A meta-analysis. *Internal Medicine Journal* (2015) 45:5 (546-557).

Głównym celem przeglądu Lou 2015 była ocena dowodów z zakresu bezpieczeństwa terapii skojarzonej: ezetymib + statyny.

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie dostępnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase, Cochrane Library. Badania były oceniane przez dwóch niezależnych badaczy.

W zakresie oceny skuteczności terapii skojarzonej (ezetymib + statyny) względem monoterapii statynami, do niniejszego przeglądu włączono 20 badań, wśród których 5 badań dotyczyło atorwastatyny: Ballantyne 2003, Cruz-Fernández 2005, Conrad 2008, Leiter 2008. Badanie Cruz-Fernández 2005 zostało również uwzględnione w niniejszej analizie (pozostałe badania włączone do przeglądu Lou 2015 nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy, przyczyny ich wykluczenia przedstawiono w aneksie 3).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowanego w powyższych badaniach. W zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą stosującą terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna), a grupą stosującą monoterapię atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 4. Zastrzeżenia niepożądane - wyniki przedstawione w przeglądzie Lou 2015.

Badanie	Ezetymib + Atorwastatyna		Atorwastatyna		Waga [%]	OR(95% CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
Zdarzenia niepożądane ogółem							
Ballantyne 2003	148	255	146	248	9,1	0,97 (0,68; 1,38)	-
Conrad 2008	11	96	18	98	2,3	0,58 (0,26; 1,29)	-
Cruz-Fernandez 2005	36	220	33	230	4,0	1,17 (0,70; 1,95)	-
Hing Ling 2012*	11	119	18	130	2,3	0,63 (0,29; 1,40)	-
Leiter 2008	63	286	61	289	7,0	1,06 (0,71; 1,57)	-
Metaanaliza					0,96 (0,77; 1,19)		0,69
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych							

Badanie	Ezetymib + Atorwastatyna		Atorwastatyna		Waga [%]	OR(95% CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
Ballantyne 2003	15	255	13	248	8,8	1,13 (0,53; 2,43)	-
Conrad 2008	0	96	2	98	1,7	0,20 (0,01; 4,22)	-
Cruz-Fernandez 2005	2	220	1	230	0,7	2,10 (0,19; 23,34)	-
Hing Ling 2012*	0	119	4	130	3,0	0,12 (0,01; 2,21)	-
Leiter 2008	4	286	6	289	4,2	0,67 (0,16; 2,40)	-
Metaanaliza					0,81 (0,45; 1,43)		0,46
Poważne zdarzenia niepożądane							
Cruz-Fernandez 2005	3	220	4	230	5,7	0,78 (0,17; 3,53)	-
Hing Ling 2012*	1	119	1	130	1,4	1,09 (0,07; 17,68)	-
Leiter 2008	9	286	5	289	7,1	1,85 (0,61; 5,58)	-
Metaanaliza					1,34 (0,58; 3,09)		0,49
Zdarzenia niepożądane w obrębie przewodu pokarmowego							
Ballantyne 2003	20	255	13	248	11,8	1,54 (0,75; 3,16)	-
Conrad 2008	1	96	5	98	4,8	0,20 (0,02; 1,71)	-
Hing Ling 2012*	1	119	5	130	4,6	0,21 (0,02; 1,84)	-
Leiter 2008	10	286	15	289	14,0	0,66 (0,29; 1,50)	-
Metaanaliza					0,83 (0,51; 1,35)		0,46
Reakcje alergiczne wysypka							
Leiter 2008	1	286	1	289	3,8	1,01 (0,06; 16,23)	-
CK >10x ULN							
Ballantyne 2003	1	255	0	248	3,7	2,93 (0,12; 72,25)	-
ALT ≥3x ULN							
Ballantyne 2003	4	255	1	248	4,1	3,94 (0,44; 35,47)	-
Conrad 2008	1	93	2	94	8,0	0,50 (0,04; 5,61)	-
Leiter 2008	1	281	1	283	4,0	1,01 (0,06; 16,18)	-
Metaanaliza					1,49 (0,42; 5,33)		0,54
AST ≥3x ULN							
Ballantyne 2003	2	255	1	248	6,7	1,95 (0,18; 21,67)	-
Conrad 2008	1	93	2	94	13,0	0,50 (0,04; 5,61)	-

ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; CK – kinaza kreatynowa; * w badaniu Hing Ling 2012, pacjenci z ramienia terapii skojarzonej, stosowali ezetymib + simwastatynę, natomiast z ramienia monoterapii atorwastatynę, niniejsze badanie uwzględniono w powyższej tabeli, ponieważ było one włączone do metaanaliz przedstawionych w przeglądzie Lou 2015 razem z badaniami odnoszącymi się do samej atorwastatyny.

Podsumowując, dane uzyskane z badań włączonych do przeglądu Lou 2015 wykazały, że terapia skojarzona: ezetymib + atorwastatyna stanowi bezpieczną opcję terapeutyczną w

leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią oraz z wysokim ryzykiem chorób układu krążenia oraz chorób naczyniowych mózgu.

3.2.6 Mauro 2003

Mauro V.F, Tuckerman C.E. Ezetimibe for management of hypercholesterolemia *Annals of Pharmacotherapy* (2003) 37:6 (839-848). Date of Publication: 1 Jun 2003.

Głównym celem przeglądu Mauro 2003 była analiza podstawowej literatury odnoszącej się do farmakologii ezetymibu oraz identyfikacja badań klinicznych dotyczących stosowania ezetymibu w leczeniu hipercholesterolemii.

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie dostępnych badań klinicznych w bazie Medline.

W zakresie oceny skuteczności terapii skojarzonej (ezetymib + statyny) w stosunku do monoterapii statynami, do niniejszego przeglądu włączono 8 badań, wśród których 2 badania dotyczyły atorwastatyny: Kosoglou 2001 (abstrakt), Ballantyne 2001. Do przeglądu Mauro 2003 włączono również 1 badanie, w którym pacjenci stosowali różne statyny (w tym atorwastatynę): Gagné 2002, powyższe badanie zostało również uwzględnione w niniejszej analizie (pozostałe badania włączone do przeglądu Mauro 2003 nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy, przyczyny ich wykluczenia przedstawiono w aneksie 3).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące średniej procentowej redukcji poziomu poszczególnych parametrów lipidowych w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) oraz w grupie pacjentów przyjmujących monoterapię atorwastatyną (w przypadku badania Gagne 2002, w przeglądzie Mauro 2003 przedstawiono łączne wyniki dla wszystkich statyn, nie wyszczególniono grupy pacjentów przyjmujących atorwastatynę). Terapia skojarzona przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji poziomu LDL-C względem monoterapii atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 5. Zmiana poziomu poszczególnych parametrów lipidowych - wyniki przedstawione w przeglądzie Mauro 2003.

Badanie	Interwencja/komparator	LDL-C Zmiana (%)	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej		
			HDL-C	TG	TC
Kosoglou 2001	ezetymib + atorwastatyna	-55,7*	-1,1	-8,6	-38,0
	atorwastatyna	-40,0	-0,5	0,5	-28,4
Ballantyne 2002	ezetymib + atorwastatyna	-54,5**	7,3**	-29,5**	-
	atorwastatyna	-42,2	4,3	-21,5	-

* p<0,02 vs monoterapia atorwastatyną, p<0,01 vs monoterapia atorwastatyną.

Podsumowując, dane uzyskane z badań włączonych do przeglądu Mauro 2003 wykazały, że terapia skojarzona: ezetymib + atorwastatyna jest skuteczna w zakresie redukcji poziomu parametrów lipidowych.

3.2.7 Mikhailidis 2007

Mikhailidis D.P. Sibbring G.C. Ballantyne C.M. Davies G.M. Catapano A.L. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of Ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Current Medical Research and Opinion* (2007) 23:8 (2009-2026). Date of Publication: August 2007.

Głównym celem przeglądu Mikhailidis 2007 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.

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie dostępnych badań klinicznych w bazie Medline i Embase. Badania były oceniane przez dwóch niezależnych badaczy.

W zakresie oceny skuteczności terapii skojarzonej (ezetymib + statyny) po nieskuteczności monoterapii statynami, do niniejszego przeglądu włączono 6 badań, wśród których 1 badanie dotyczyło atorwastatyny: Cruz-Fernandez 2005. Do przeglądu Mikhailidis 2007 włączono również 2 badania, w których pacjenci stosowali różne statyny (w tym atorwastatynę): Gagné 2002 i Pearson 2005, powyższe badania zostały również uwzględnione w niniejszej analizie.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące średniej procentowej zmiany poziomu poszczególnych parametrów lipidowych względem wartości wyjściowej w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) oraz w grupie pacjentów stosujących monoterapię atorwastatyną (w przypadku badania Gagne 2002 oraz Pearson 2005, w przeglądzie Mikhailidis 2007 przedstawiono łączne wyniki dla wszystkich statyn, nie wyszczególniono grupy pacjentów przyjmujących atorwastatynę). Terapia skojarzona przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji (wzrostu w przypadku HDL-C) poziomu parametrów lipidowych względem monoterapii atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 6. Zmiana poziomu poszczególnych parametrów lipidowych - wyniki przedstawione w przeglądzie Mikhailidis 2007.

Badanie	Zmiana [średnia (SD)]		Waga [%]	WMD 95% CI
	Ezetymib + Atorwastatyna	Atorwastatyna		
% zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej				

Badanie	Zmiana [średnia (SD)]		Waga [%]	WMD 95% CI
	Ezetymib + Atorwastatyna	Atorwastatyna		
Cruz-Fernandez 2005	-30,82 (15,70)	-3,72 (15,81)	18,18	-27,10 (-30,03; -24,17)
% zmiana poziomu TC w stosunku do wartości wyjściowej				
Cruz-Fernandez 2005	-19,90 (10,95)	-2,20 (11,02)	19,98	-17,70 (-19,74; -15,66)
% zmiana poziomu HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej				
Cruz-Fernandez 2005	2,90 (12,76)	0,13 (12,86)	11,56	2,77 (0,39; 5,15)
% zmiana poziomu TG w stosunku do wartości wyjściowej				
Cruz-Fernandez 2005	-15,38 (29,14)	-0,81 (35,20)	24,86	-14,57 (-20,57; -8,57)

W zakresie bezpieczeństwa w przeglądzie Mikhailidis 2007 podano łączne wyniki uzyskane ze wszystkich badań włączonych do przeglądu.

Podsumowując, dane uzyskane z badań włączonych do przeglądu Mikhailidis 2007 wykazały, że terapia skojarzona: ezetymib + atorwastatyna jest skuteczna w zakresie redukcji (wzrostu w przypadku HDL -C) poziomu parametrów lipidowych.

3.2.8 Mikhailidis 2011

Mikhailidis DP1, Lawson RW, McCormick AL, Sibbring GC, Tershakovec AM, Davies GM, Tunceli K. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jun;27(6):1191-210.

Głównym celem przeglądu Mikhailidis 2011 była ocena skuteczności zastosowania ezetymibu w skojarzeniu ze statynami w populacji dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią.

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie dostępnych badań klinicznych w bazie Medline, Embase oraz w bazie danych Cochrane dotyczącej przeglądów systematycznych. Badania były oceniane przez dwóch niezależnych badaczy.

W zakresie oceny skuteczności terapii skojarzonej (ezetymib + statyny) w stosunku do monoterapii statynami, do niniejszego przeglądu włączono 15 badań, wśród których 5 badań dotyczyło atorwastatyny: Stein 2004, Ballantyne 2004, Conrad 2008, Leiter 2008 oraz Zieve 2010. Badanie Stein 2004 zostało również uwzględnione w niniejszej analizie (pozostałe badania włączone do przeglądu Mikhailidis 2011 nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy, przyczyny ich wykluczenia przedstawiono w aneksie 3).

Autorzy przeglądu wykonali dwa zestawy metaanaliz. Pierwsza metaanaliza dotyczyła oceny skuteczności terapii skojarzonej: ezetymib + statyna vs monoterapia statyną po zakończeniu 1-go okresu leczenia (w przypadku badań z wieloma okresami leczenia).

Druga metaanaliza miała na celu porównanie danych z okresu 1-go uzyskanych dla ramienia pacjentów stosujących terapię skojarzoną (ezetymib + statyna) z danymi uzyskanymi od momentu pierwszego zwiększenia dawki do momentu drugiego zwiększenia dawki dla ramienia pacjentów stosujących monoterapię statyną.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w zakresie pierwszej metaanalizy. Terapia skojarzona przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji poziomu parametrów lipidowych względem monoterapii atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 7. Zmiana poziomu poszczególnych parametrów lipidowych (1. metaanaliza)-wyniki przedstawione w przeglądzie Mikhailidis 2011.

Oceniany punkt końcowy*	WMD 95% CI	Wartość p
Pierwszorzędowe punkty końcowe		
LDL-C	-14,6 [-16,2, -13,1]**	< 0,001
	-15,2 [-18,0, -12,5]	< 0,001
LDL-C docelowy poziom	3,2 [2,0, 5,1]*	< 0,001
	2,9= [2,3, 3,7]***	< 0,001
TC	-8,8 [-9,7, -7,9]**	< 0,001
	-10,4 [-13,5, -7,3]	< 0,001
HDL-C	1,6 [0,2, 3,0]**	0,024
Drugorzędowe punkty końcowe		
nie-HDL-C	-13,8 [-15,4, -12,3]**	< 0,001
LDL-C/HDL-C	-14,9 [-16,8, -13,0]**	< 0,001
	-15,5 [-18,6, -12,4]	< 0,001
TC/HDL-C	-10,5 [-11,9, -9,0]**	< 0,001
	-10,9 [-13,3, -8,5]	< 0,001
TC	-7,2 [-9,8, -4,6]**	< 0,001

* LDL-C, TC, HDL-C, nie-HDL-C, LDL-C/HDL-C i TC/HDL-C jako średnia otrzymana metodą najmniejszych kwadratów % zmiana względem wartości wyjściowej, TC jako mediana % zmiana względem wartości wyjściowej. ** fixed model; * OR.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w zakresie 2. metaanalizy. W przypadku drugiej metaanalizy, wynik ostateczny metaanalizy przedstawiono dla wszystkich badań łącznie (bez wyszczególnienia badań, w których pacjenci stosowali atorwastatynę). W zakresie wyników uzyskanych z poszczególnych badań, terapia skojarzona (ezetymib + atorwastatyna) przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji poziomu LDL-C względem monoterapii atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 8 Zmiana poziomu poszczególnych parametrów lipidowych (2. metaanaliza) - wyniki przedstawione w przeglądzie Mikhailidis 2011.

Badanie	Zmiana [średnia (SD)]		Waga [%]	WMD 95% CI
	Ezetymib + Atorwastatyna	Atorwastatyna		
% zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej				
Badania z wieloma okresami leczenia				
Zieve 2010	-14,00 (1,79)	-9,00 (2,19)	12,63	-5,00 (-12,81; 2,81)
Badania z jednym okresem leczenia				
Conrad 2008	-31,00 (2,04)	-11,00 (2,04)	18,11	-20,00 (-25,00; -15,00)
Leiter 2008	-29,10 (1,40)	-11,00 (1,02)	22,42	-16,00 (-19,00; -13,00)
LDL-C docelowy poziom*				
Leiter 2008	74,00	32,00	57,60	2,32 (1,72; 3,13)
Conrad 2008	84,00	49,00	8,59	2,90 (1,34; 6,29)
% zmiana poziomu TC w stosunku do wartości wyjściowej				
Badania z wieloma okresami leczenia				
Zieve 2010	-8,00 (0,77)	6,00 (1,16)	19,00	-2,00 (-5,76; 1,76)
Badania z jednym okresem leczenia				
Conrad 2008	-20,00 (1,28)	-7,00 (1,28)	19,64	-12,00 (-15,51; -8,49)
Leiter 2008	-17,00 (0,77)	-7,00 (0,77)	21,15	-10,00 (-12,00; -8,00)
% zmiana poziomu HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej				
Badania z wieloma okresami leczenia				
Zieve 2010	2,00 (0,99)	1,00 (0,99)	18,84	3,00 (-0,86; 6,86)
Badania z jednym okresem leczenia				
Conrad 2008	3,00 (1,53)	1,00 (1,53)	16,41	2,00 (-2,51; 6,51)
Leiter 2008	0,00 (0,77)	-1,00 (0,51)	28,86	0,00 (-1,51; 1,51)

*wyniki przedstawione jako % (SD), statystyka jako OR 95 % CI.

Podsumowując, dane uzyskane z badań włączonych do przeglądu Mikhailidis 2011 wykazały, że terapia skojarzona: ezetymib + atorwastatyna jest skuteczna w zakresie redukcji poziomu parametrów lipidowych.

3.2.9 Santee 2012

Santee J, Lindsey C, Pace H. Relative efficacy of antilipemic agents in non-high-density lipoprotein cholesterol reduction. J Pharm Pract. 2012 Aug;25(4):447-56

Głównym celem przeglądu Santee 2012 była ocena skuteczności różnych schematów leczenia w zakresie redukcji poziomu nie-HDL-C

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie dostępnych badań klinicznych w bazie Medline, International Pharmaceutical Abstracts oraz Iowa Drug Information Service.

W zakresie oceny redukcji poziomu nie-HDL-C do przeglądu włączono 51 badań, w tym badania oceniające terapię skojarzoną (ezetymib + statyny) względem monoterapii statynami, wśród których 4 badania dotyczyły atorwastatyny: Cruz-Fernandez 2005, Leiter 2008, Condrad 2008, Zieve 2010. Badanie Cruz-Fernandez 2005 zostało również uwzględnione w niniejszej analizie (pozostałe badania włączone do przeglądu Santee 2012 nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy, przyczyny ich wykluczenia przedstawiono w aneksie 3).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące redukcji poziomu nie-HDL-C w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) oraz w grupie pacjentów stosujących monoterapię atorwastatyną. Terapia skojarzona przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji poziomu HDL-C względem monoterapii atorwastatyną (zarówno w przypadku zastosowania atorwastatyny w takiej samej dawce jak w terapii skojarzonej jak i w przypadku podwojenia jej dawki w grupie kontrolnej względem grupy badanej) - patrz tabela poniżej.

Tabela 9. Redukcja poziomu nie-HDL-C - wyniki przedstawione w przeglądzie Santee 2012

Badanie	Liczba pacjentów N	Interwencja/komparator	% redukcja nie-HDL-C*	Wartość p
Cruz-Fernandez 2005	450	ezetymib 10 mg + atorwastatyna 10/20 mg	27,6	<0,001
		atorwastatyna 10/20 mg	3,2	
Leiter 2008	556	ezetymib 10 mg + atorwastatyna 40 mg	23	<0,001
		atorwastatyna 80 mg	9	
Condrad 2008	184	ezetymib 10 mg+ atorwastatyna 20 mg	27	<0,001
		atorwastatyna 40 mg	10	
Zieve 2010	1053	ezetymib 10 mg+ atorwastatyna 10 mg	24	<0,001
		atorwastatyna 20 mg	11	

* % redukcja wyrażona jako średnia % zmiana lub jako średnia otrzymana metodą najmniejszych kwadratów % zmiana.

Podsumowując, dane uzyskane z badań włączonych do przeglądu Santee 2012 wykazały, że terapia skojarzona: ezetymib + atorwastatyna jest skuteczna w zakresie redukcji poziomu nie-HDL-C.

3.2.10 Sharma 2009

Sharma M, Ansari M.T, Abou-Setta A.M, Soares-Weiser K, Ooi T.C, Sears M, Yazdi F, Tsertsvadze A, Moher D. Systematic review: Comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Annals of Internal Medicine* [2009] 151:9 (622-630). Date of Publication: 3 Nov 2009.

Głównym celem przeglądu Sharma 2009 była ocena korzyści oraz szkód wynikających z zastosowania wysokiej dawki statyn w monoterapii w odniesieniu do zastosowania terapii skojarzonej, w celu leczenia dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem choroby wieńcowej.

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie dostępnych badań klinicznych w bazie Medline, Embase i Cochrane Library.

W zakresie oceny skuteczności terapii skojarzonej w stosunku do monoterapii statynami, do niniejszego przeglądu włączono 98 RCT, wśród których 7 badań dotyczyło atorwastatyny: Cruz-Fernandez 2005, Stein 2004, Ballantyne 2003, Blagden 2007, Piorkowski 2007, Conrad 2008 oraz Leiter 2008. Badania: Cruz-Fernandez 2005, Stein 2004 i Piorkowski 2007 zostały również uwzględnione w niniejszej analizie (pozostałe badania włączone do przeglądu Sharma 2009 nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy, przyczyny ich wykluczenia przedstawiono w aneksie 3).

Wyniki większości metaanaliz wykonanych przez autorów przeglądu (zarówno w ramach analizy skuteczności jak i bezpieczeństwa) odnoszą się do wszystkich badań łącznie, bez wyszczególnienia subgrup pacjentów przyjmujących poszczególne statyny. W zakresie terapii skojarzonej: ezetymib + atorwastatyna vs monoterapia atorwastatyną przedstawiono jedynie wyniki dotyczące procentowej zmiany poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej. Terapia skojarzona przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji poziomu LDL-C w stosunku do samej monoterapii atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 10. Procentowa zmiana poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej - wyniki przedstawione w przeglądzie Sharma 2009

Badanie	Rozmiar próby, N		Średnia różnica 95% CI
	ezetymib + atorwastatyna	atorwastatyna	
Conrad 2008	92	92	-19,90 [-25,17; -14,63]

Podsumowując, dane uzyskane z badań włączonych do przeglądu Sharma 2009 wykazały, że terapia skojarzona: ezetymib + atorwastatyna jest skuteczna w zakresie redukcji poziomu LDL-C.

3.2.11 Slim 2008

Slim H. Thompson P.D. Ezetimibe-related myopathy: A systematic review. *Journal of Clinical Lipidology* (2008) 2:5 (328-334).

Głównym celem przeglądu Slim 2008 była ocena bezpieczeństwa (zwłaszcza pod względem częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych) zastosowania ezetymibu w monoterapii jak i w skojarzeniu ze statynami.

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie dostępnych badań klinicznych w bazie PubMed.

W zakresie oceny bezpieczeństwa terapii skojarzonej (ezetymib + statyny) w stosunku do monoterapii statynami, do niniejszego przeglądu włączono 19 badań, wśród których 3 badania dotyczyły atorwastatyny: Ballantyne 2003, Ballantyne 2004, Stein 2004. Do przeglądu Slim 2008 włączono również 1 badanie, w którym pacjenci stosowali różne statyny (w tym atorwastatynę): Gagné 2002, powyższe badanie oraz badanie Stein 2004 zostały również uwzględnione w niniejszej analizie (pozostałe badania włączone do przeglądu Slim 2008 nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy, przyczyny ich wykluczenia przedstawiono w aneksie 3).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa (zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi) raportowanego w powyższych badaniach (w przypadku badania Gagne 2002, w przeglądzie Slim 2008 przedstawiono łączne wyniki dla wszystkich statyn, nie wyszczególniono grupy pacjentów przyjmujących atorwastatynę). Częstość występowania zaburzeń ze strony układu mięśniowo-szkieletowego jest porównywalna pomiędzy grupą stosującą terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna), a grupą stosującą monoterapię atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 11. Zdarzenia niepożądane - wyniki przedstawione w przeglądzie Slim 2008

Badanie	Interwencja/komparator	Rodzaj raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi	Liczba zdarzeń [%]
Ballantyne 2003	ezetymib + atorwastatyna	CPK $\geq 10 \times$ ULN bez objawów mięśniowych	0,4
	atorwastatyna		0
	ezetymib + atorwastatyna	ból mięśniowo-szkieletowy	8
	atorwastatyna		6
Ballantyne 2004	ezetymib + atorwastatyna	CPK $\geq 10 \times$ ULN	0
	atorwastatyna		0
Stein 2004	ezetymib + atorwastatyna	CPK $\geq 10 \times$ ULN z objawami mięśniowymi	0
	atorwastatyna		< 1

CPK – kinaza fosfokreatynowa; ULN – górna granica normy.

Podsumowując, dane uzyskane z badań wtączonych do przeglądu Slim 2008 wykazały, że terapia skojarzona: ezetymib + atorwastatyna stanowi bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią.

3.2.12 Podsumowanie

Zidentyfikowano 11 opracowań wtórnych. Wszystkie opracowania wtórne zidentyfikowane w niniejszej analizie odnoszą się do badań porównujących terapię skojarzoną za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) względem monoterapii atorwastatyną. Wśród uwzględnionych przeglądów:

- 8 opracowań dotyczyło oceny skuteczności terapii skojarzonej (ezetymib + atorwastatyna) względem monoterapii atorwastatyną (Angelopoulos 2009, Ara 2008, Gupta 2010, Mauro 2003, Mikhailidis 2007, Mikhailidis 2001, Santee 2012, Sharma 2009);
- 3 opracowania dotyczyły oceny bezpieczeństwa terapii skojarzonej (ezetymib + atorwastatyna) względem monoterapii atorwastatyną (Kashani 2008, Lou 2015, Slim 2008).

Spośród badań wtączonych do zidentyfikowanych przeglądów, 4 badania (Cruz-Fernandez 2005, Gagne 2002, Pearson 2005, Stein 2004) spełniły kryteria wtączenia do niniejszej analizy. Pozostałe badania uwzględnione w wyżej wymienionych przeglądach nie spełniły kryteriów wtączenia do niniejszej analizy, przyczyny ich wykluczenia przedstawiono w aneksie 3.

Prezentowane w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych wyniki pokrywają się w znacznej mierze z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania dotyczącej oceny skuteczności terapii skojarzonej (ezetymib + atorwastatyna) w porównaniu do monoterapii atorwastatyną. Wyniki uzyskane w zakresie skuteczności, w przypadku większości analizowanych punktów końcowych faworyzowały terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna). W zakresie analizy bezpieczeństwa autorzy przeglądów wtączonych do niniejszej analizy wykazali, że terapia skojarzona (ezetymib + atorwastatyna) ma porównywalny profil bezpieczeństwa względem monoterapii atorwastatyną (w zidentyfikowanych przeglądach nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie analizy bezpieczeństwa między pacjentami stosującymi terapię skojarzoną a pacjentami przyjmującymi atorwastatynę w monoterapii).

Z dostępnych badań wtórnych wynika, że terapia skojarzona (ezetymib + atorwastatyna) stanowi skuteczną oraz bezpieczną opcję terapeutyczną w przypadku leczenia hipercholesterolemii.

3.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego – skala Jadad

W niniejszym rozdziale przytoczono ocenę metodyki badań pierwotnych włączonych do analizy w zakresie ryzyka popełnienia błędu systematycznego.¹³

Oceny badań włączonych do opracowania dokonano na podstawie pracy:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania*:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma po średnich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

* Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?* *Control Clin Trials* 1996 Feb;17 (1):1-12.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Jadad.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali Jadad
Preparat złożony vs terapia skojarzona oddzielnymi preparatami						
Bays 2015a	1	1	1	1	1	5
Terapia skojarzona vs monoterapia						
Stein 2004	1	0	1	1	1	4
Pearson 2005a	1	1	1	1	1	5
Cruz-Fernandez 2005	1	1	1	1	1	5
Piorkowski 2007	1	0	0	0	1	2
Okada 2011	1	0	0	0	1	2
Padhy 2013	1	1	1	1	1	5
Luo 2014	1	0	0	0	0	1
Bays 2013	1	1	1	1	1	5
Gagne 2002a	1	0	1	1	1	4

Preparat złożony vs terapia skojarzona

Ryzyko błędu systematycznego włączonego do analizy badania Bays 2015a oceniono jako niskie - badanie otrzymało 5 punktów w pięciostopniowej skali Jadad.

Terapia skojarzona vs monoterapia atorwastatyną

W przypadku sześciu badań (Stein 2004, Pearson 2005a, Cruz-Fernandez 2005, Padhy 2013, Bays 2013, Gagne 2002a) ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie. Maksymalną liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5 punktów, otrzymało badanie Pearson 2005a, Cruz-Fernandez 2005, Padhy 2013 i Bays 2013. Pozostałe badania otrzymały po 4 punkty w skali Jadad. Przyczyną obniżenia punktacji był brak szczegółowego opisu metody zaślepienia randomizacji, co uniemożliwiło w efekcie końcowym weryfikację metody przeprowadzenia randomizacji.

W przypadku trzech badań (Piorkowski 2007, Okada 2011, Luo 2014) ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie. Badanie Piorkowski 2007 i Okada 2011 otrzymały po 2 punkty w skali Jadad. Oba nie były zaślepione oraz nie posiadały opisu metody zaślepienia randomizacji. Badanie Luo 2014 otrzymało 1 punkt w skali Jadad. Punktację niniejszego badania, dodatkowo obniżył fakt braku opisu pacjentów, którzy przegrali badanie.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

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

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

4.1 Preparat złożony vs terapia skojarzona

W celu porównania preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna względem terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) do analizy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne Bays 2015a.

Do badania Bays 2015a kwalifikowano pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią zarówno leczonych jak i nieleczonych statynami przed włączeniem do badania. W kryteriach włączenia nie wspomniano nic na temat rekrutacji pacjentów w stanie po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanie po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, z hipercholesterolemią rodzinną (patrz aneks 4). Charakterystyka wejściowa populacji również nie potwierdza udziału w badaniu pacjentów z powyższymi schorzeniami (patrz aneks 5). Różnice pomiędzy charakterystyką wejściową pacjentów a wnioskowaną populacją stanowią główne ograniczenie niniejszego badania. Ze względu na brak innych badań stanowiących zestawienie terapii złożonej względem terapii skojarzonej włączono badanie Bays 2015a do niniejszej analizy.

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

- Badanie 1: zarówno do ramiona terapii złożonej jak i do ramiona terapii skojarzonej zakwalifikowano po 203 pacjentów. W pierwszym okresie badania pacjenci z grupy eksperymentalnej otrzymywali preparat złożony: ezetymib/atorwastatyna w dawce 10/20 mg/d (podawany w postaci jednej tabletki), natomiast pacjenci z grupy kontrolnej przyjmowali terapię skojarzoną ezetymib + atorwastatyna 10 mg/d + 20 mg/d (podawaną w postaci dwóch oddzielnych preparatów). W drugim okresie badania nastąpiło skrzyżowanie tj. pacjentów z grupy eksperymentalnej zakwalifikowano do terapii skojarzonej,

natomiast pacjentów z grupy kontrolnej do terapii złożonej. Każdy z okresów badania trwał po 6 tygodni.

- Badanie 2: zarówno do ramiona terapii złożonej jak i do ramiona terapii skojarzonej zakwalifikowano po 164 pacjentów. W pierwszym okresie badania pacjenci z grupy eksperymentalnej otrzymywali preparat złożony: ezetymib/atorwastatyna w dawce 10/40 mg/d (podawany w postaci jednej tabletki), natomiast pacjenci z grupy kontrolnej przyjmowali terapię skojarzoną ezetymib + atorwastatyna 10 mg/d + 40 mg/d (podawaną w postaci dwóch oddzielnych preparatów). W drugim okresie badania nastąpiło skrzyżownie tj. pacjentów z grupy eksperymentalnej zakwalifikowano do terapii skojarzonej, natomiast pacjentów z grupy kontrolnej do terapii złożonej. Każdy z okresów badania trwał po 6 tygodni.

4.1.1 Skuteczność

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

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

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

Drugorzędowy punkt końcowy:

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

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

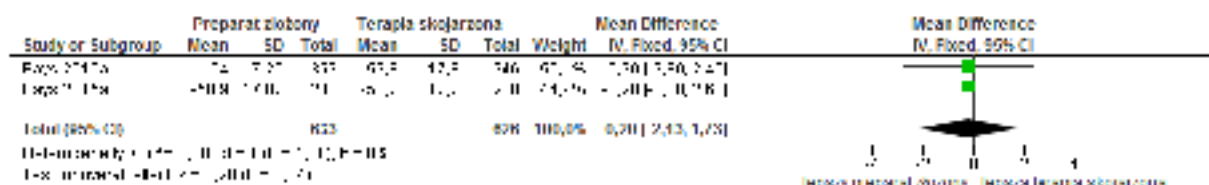
W zakresie względnej (procentowej) zmiany poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej, w żadnym z badań (badanie 1., badanie 2.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny - patrz tabela poniżej.

Tabela 13. Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej - ocena skuteczności preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.

Rays 2015a	Preparat złożony ezetymib/atorwastatyna			Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD*	N	Średnia	SD*		
Badanie 1.	353	-54	17,25	346	-53,8	17,8	-0,20 [-2,80; 2,40]	0,878
Badanie 2.	280	-58,9	17,07	280	-58,7	17,7	-0,20 [-3,08; 2,68]	0,890
Metaanaliza (fixed model)							-0,20 [-2,13; 1,73]	0,84

*przeliczenie 95% CI na wartość odchylenia standardowego.

Rysunek 4. Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej - ocena skuteczności preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.



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

W zakresie względnej (procentowej) zmiany poziomu pozostałych parametrów lipidowych (TS, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteina B) w odniesieniu do wartości wyjściowej, w żadnym z badań (badanie 1., badanie 2.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny - patrz tabela poniżej.

Tabela 14. Względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej - ocena skuteczności preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.

Rays 2015a	Preparat złożony ezetymib/atorwastatyna			Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD*	N	Średnia	SD*		
TC								
Badanie 1.	353	-38,1	12,46	346	-38,5	13,29	0,40 [-1,51; 2,31]	0,682
Badanie 2.	280	-43	12,81	280	-42,9	12,81	-0,10 [-2,22; 2,02]	0,926

Rays 2015a	Preparat złożony ezetymib/atorwastatyna			Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD*	N	Średnia	SD*		
Metaanaliza (fixed model)							0,18 [-1,24; 1,60]	0,81
TG								
Badanie 1.	353	-28,3	41,22	346	-29,9	24,67	1,60 [-3,42; 6,62]	0,533
Badanie 2.	280	-36,2	39,27	280	-36,2	23,5	0,00 [-5,36; 5,36]	1,000
Metaanaliza (fixed model)							0,85 [-2,81; 4,52]	0,65
HDL-C								
Badanie 1.	353	5,4	12,46	346	4,6	12,34	0,80 [-1,04; 2,64]	0,394
Badanie 2.	280	2,3	12,81	280	2,6	12,81	-0,30 [-2,42; 1,82]	0,781
Metaanaliza (fixed model)							0,33 [-1,06; 1,72]	0,64
Nie-HDL-C								
Badanie 1.	353	-50,1	15,34	346	-50,2	16,13	0,10 [-2,23; 2,43]	0,933
Badanie 2.	280	-55,4	16,22	280	-55,2	15,37	-0,20 [-2,82; 2,42]	0,881
Metaanaliza (fixed model)							-0,03 [-1,78; 1,71]	0,97
Apolipoproteina B								
Badanie 1.	352*	-42,6	15,32	345*	-43,3	15,16	0,70 [-1,56; 2,96]	0,545
Badanie 2.	278*	-48,7	14,46	279*	-48,3	14,49	-0,40 [-2,80; 2,00]	0,745
Metaanaliza (fixed model)							0,18 [-1,46; 1,83]	0,83

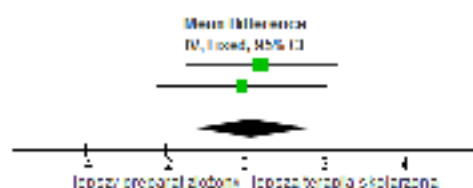
*przeliczenie 95% CI na wartość odchylenia standardowego; * dane ze strony clinicaltrials.gov.

Rysunek 5. Względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej - ocena skuteczności preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib +atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty:

a) TC

Study or Subgroup	Preparat złożony			Terapia skojarzona			Weight	IV, I, fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Exs 2210a	381	24,0	373	38,6	13,30	346	19,2%	0,42 [-1,9; 2,1]
Exs 2210a	43	28	280	42,9	13,31	280	44,8%	0,12 [-2,23; 2,02]
Total (95% CI)			653			626	100,0%	0,18 [-1,24; 1,60]

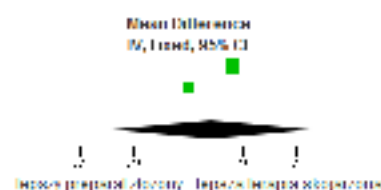
Heterogeneity: $I^2 = 0,12$; $I^2 = 1,7\%$; $P = 0,8$
 Test for overall effect: $Z = 0,34$; $P = 0,83$



b) TG

Study or Subgroup	Preparat złożony			Terapia skojarzona			Weight	IV, I, fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Exs 2210a	37,1	21,27	353	38,8	14,17	346	51,2%	1,00 [-1,17; 1,17]
Exs 2210a	31,0	20,27	280	31,8	21,6	280	48,8%	0,04 [-0,8; 0,8]
Total (95% CI)			633			626	100,0%	0,85 [-2,01; 4,52]

Heterogeneity: $I^2 = 0,11$; $I^2 = 0,6\%$; $P = 0,9$
 Test for overall effect: $Z = 0,17$; $P = 0,86$



c) HDL-C

Study or Subgroup	Preparat ziołowy			Terapia skojarzona			Weight	IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Exco 2212a	57	17,7	153	78	12,7	77	57,1%	0,0
Exco 2212a	70	17,0	77	78	12,7	77	42,9%	-0,3
Total (95% CI)			230			154	100,0%	0,23 [-1,06, 1,07]

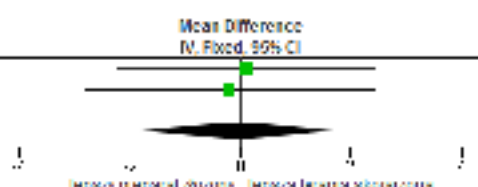
Heterogeneity: $I^2 = 0,0$; $\tau^2 = 0,00$; $I^2 = 0,0$; $P = 0,99$
 Test for overall effect: $Z = 0,60$; $P = 0,54$



d) nie-HDL-C

Study or Subgroup	Preparat ziołowy			Terapia skojarzona			Weight	IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Exco 2212a	101	6,34	373	91,3	6,13	146	91,7%	0,0
Exco 2212a	94	6,23	282	91,3	6,37	330	44,3%	0,30
Total (95% CI)			655			476	100,0%	0,03 [-1,08, 1,01]

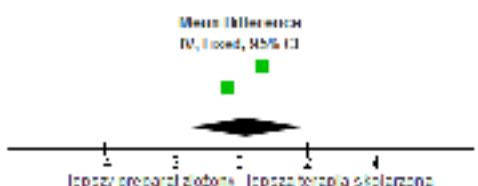
Heterogeneity: $I^2 = 0,0$; $\tau^2 = 0,00$; $I^2 = 0,0$; $P = 0,99$
 Test for overall effect: $Z = 0,10$; $P = 0,92$



e) apolipoproteina B

Study or Subgroup	Preparat ziołowy			Terapia skojarzona			Weight	IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Exco 2212a	1778	15,31	157	1813	15,79	77	53,0%	0,7
Exco 2212a	1817	17,71	77	1813	15,49	77	47,0%	-0,7
Total (95% CI)			234			154	100,0%	0,18 [-1,46, 1,11]

Heterogeneity: $I^2 = 0,0$; $\tau^2 = 0,00$; $I^2 = 0,0$; $P = 0,99$
 Test for overall effect: $Z = 0,32$; $P = 0,75$



4.1.2 Bezpieczeństwo

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

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

Analiza bezpieczeństwa objęła 18 tygodni (2 okresy po 6 tygodni, oraz 1 okres „wypukania” 6 tygodni). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

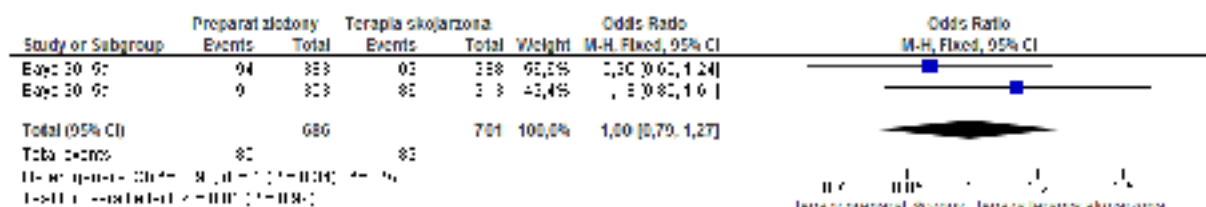
4.1.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w żadnym z badań (badanie 1., badanie 2.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny - patrz tabela poniżej.

Tabela 15. Zdarzenia niepożądane ogółem - ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib +atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.

Bays 2015a	Preparat złożony ezetymib/atorwastatyna			Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			OR (95% CI)	Wartość p	NNT#
	n	N	%	n	N	%			
Badanie 1.	94	383	24,5	103	388	26,5	0,90 (0,65; 1,24)	0,524	-
Badanie 2.	91	303	30,0	86	313	27,5	1,13 (0,80; 1,61)	0,483	-
Metaanaliza (fixed model)							1,00 (0,79; 1,27)	0,99	-

Rysunek 6. Zdarzenia niepożądane ogółem - ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib +atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.



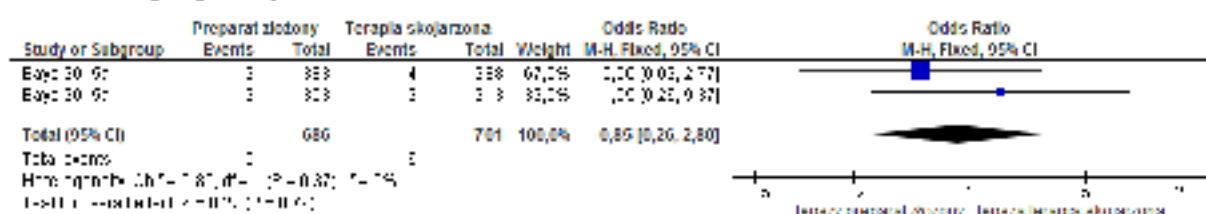
4.1.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

W zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, w żadnym z badań (badanie 1., badanie 2.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny - patrz tabela poniżej.

Tabela 16. Poważne zdarzenia niepożądane - ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.

Rays 2015a	Preparat złożony ezetymib/atorwastatyna			Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
Badanie 1.	2	383	0,5	4	388	1,0	0,50 (0,09; 2,77)	0,430	-
Badanie 2.	3	303	1,0	2	313	0,6	1,56 (0,26; 9,37)	0,630	-
Metaanaliza (fixed model)							0,85 (0,26; 2,80)	0,79	-

Rysunek 7. Poważne zdarzenia niepożądane - ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.



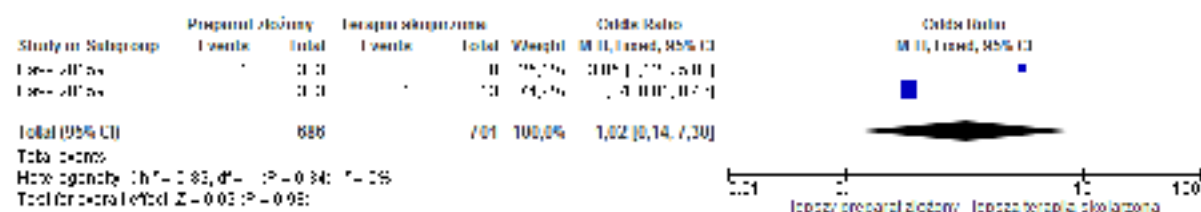
W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo jakie poważne zdarzenia niepożądane, wystąpiły u pacjentów biorących udział w badaniu Bays 2015a. Niniejsze dane uzyskano ze strony clinicaltrials.gov. W zakresie częstości występowania poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych, w żadnym z badań (badanie 1, badanie 2.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny - patrz tabela poniżej.

Tabela 17. Rodzaje poważnych zdarzeń niepożądanych - ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty (clinicaltrials.gov).

Rays 2015a	Preparat złożony ezetymib/atorwastatyna			Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
Zawał serca									
Badanie 1.	1	383	0,3	0	388	0,0	3,05 (0,12; 75,04)	0,496	-
Badanie 2.	0	303	0,0	1	313	0,3	0,34 (0,01; 8,46)	0,513	-
Metaanaliza (fixed model)							1,02 (0,14; 7,30)	0,98	-
Kardiomiopatia stresowa									

Rays 2015a	Preparat złożony ezetymib/atorwastatyna			Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			OR (95% CI)	Wartość p	MNTH
	n	N	%	n	N	%			
Badanie 1.	0	383	0,0	1	388	0,3	0,34 (0,01; 8,29)	0,506	-
Dodatkowe skurcze koronarne									
Badanie 1.	0	383	0,0	1	388	0,3	0,34 (0,01; 8,29)	0,506	-
Niestabilna dławica piersiowa									
Badanie 2.	1	303	0,3	0	313	0,0	3,11 (0,13; 76,62)	0,488	-
Choroba wieńcowa									
Badanie 2.	0	303	0,0	1	313	0,3	0,34 (0,01; 8,46)	0,513	-
Niedokrwienne zapalenie jelita grubego									
Badanie 1.	0	383	0,0	1	388	0,3	0,34 (0,01; 8,29)	0,506	-
Hipopotemia									
Badanie 1.	1	383	0,3	0	388	0,0	3,05 (0,12; 75,04)	0,496	-
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego									
Badanie 2.	1	303	0,3	0	313	0,0	3,11 (0,13; 76,62)	0,488	-
Sepsa									
Badanie 2.	1	303	0,3	0	313	0,0	3,11 (0,13; 76,62)	0,488	-
Rak podstawnokomórkowy									
Badanie 1.	0	383	0,0	1	388	0,3	0,34 (0,01; 8,29)	0,506	-
Rak płaskonabłonkowy									
Badanie 2.	1	303	0,3	0	313	0,0	3,11 (0,13; 76,62)	0,488	-

Rysunek 8. Zawał serca - ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty (clinicaltrials.gov).



4.1.2.3 Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem

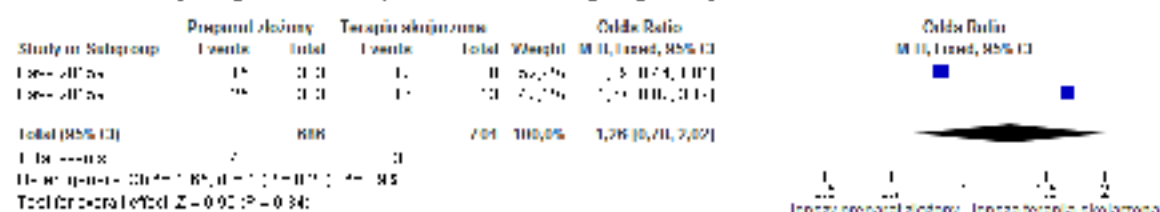
W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem, w żadnym z badań (badanie 1., badanie 2.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony

(ezetymib/atorwastatyna} a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny - patrz tabela poniżej.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem - ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.

Rays 2015a	Preparat złożony ezetymib/atorwastatyna			Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
Badanie 1.	15	383	3,9	17	388	4,4	0,89 (0,44; 1,81)	0,746	-
Badanie 2.	25	303	8,3	16	313	5,1	1,67 (0,87; 3,19)	0,122	-
Metanaliza (fixed model)							1,26 (0,78; 2,02)	0,34	-

Rysunek 9. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem - ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.



4.1.2.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, w żadnym z badań (badanie 1., badanie 2.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna} a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny - patrz tabela poniżej.

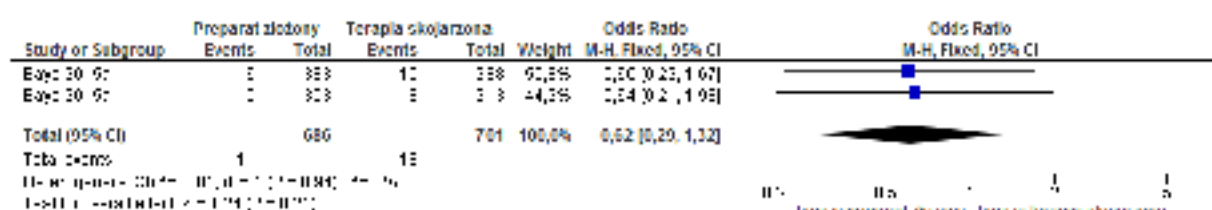
Tabela 19. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.

Rays 2015a	Preparat złożony ezetymib/atorwastatyna			Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem									
Badanie 1.	6	383	1,6	10	388	2,6	0,60 (0,22; 1,67)	0,33	-

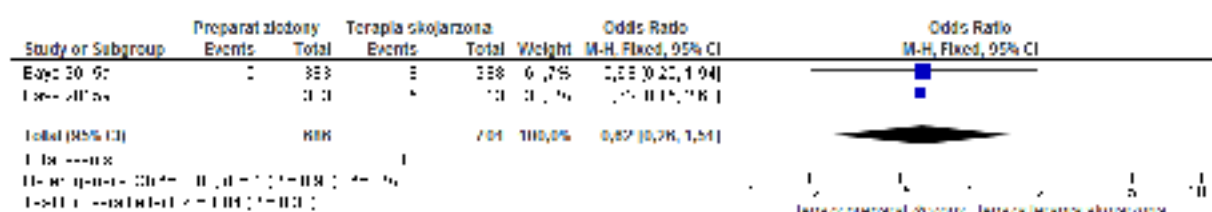
Rays 2015a	Preparat złożony ezetymib/atorwastatyna			Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
Badanie 2.	5	303	1,7	8	313	2,6	0,64 (0,21; 1,98)	0,438	-
Metaanaliza (fixed model)							0,62 (0,29; 1,32)	0,21	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia związane ze stosowanym leczeniem									
Badanie 1.	5	383	1,3	8	388	2,1	0,63 (0,20; 1,94)	0,419	-
Badanie 2.	3	303	1,0	5	313	1,6	0,62 (0,15; 2,60)	0,510	-
Metaanaliza (fixed model)							0,62 (0,26; 1,51)	0,30	-
Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia									
Badanie 1.	1	383	0,3	1	388	0,3	1,01 (0,06; 16,26)	0,993	-
Badanie 2.	0	303	0,0	1	313	0,3	0,34 (0,01; 8,46)	0,513	-
Metaanaliza (fixed model)							0,61 (0,08; 4,66)	0,64	-

Rysunek 10. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty:

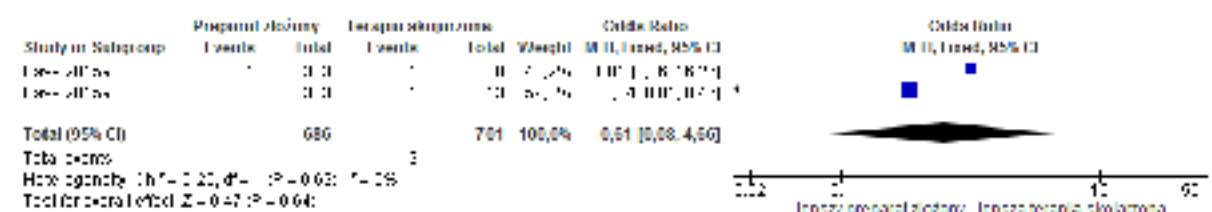
a) ogółem



b) związane ze stosowanym leczeniem



c) poważne



4.1.2.5 Próby wątrobowe

W zakresie wyników badań laboratoryjnych wątroby, w żadnym z badań (badanie 1, badanie 2) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny - patrz tabela poniżej.

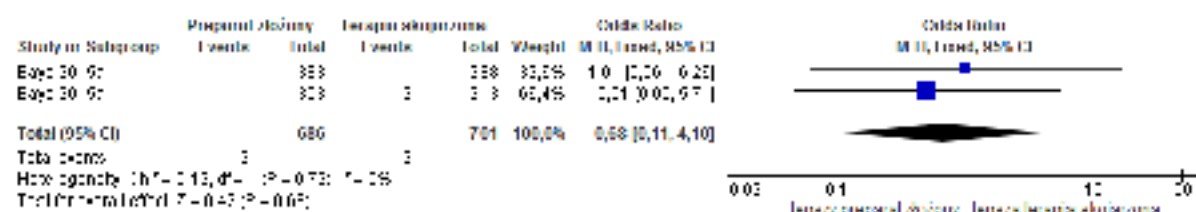
Tabela 20. Próby wątrobowe - ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.*

Bays 2015a	Preparat złożony ezetymib/atorwastatyna			Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			OR (95% CI)	Wartość p	NNT#
	n	N	%	n	N	%			
ALT ≥ 3 x ULN									
Badanie 1.	1	383	0,3	1	388	0,3	1,01 (0,06; 16,26)	0,993	-
Badanie 2.	1	303	0,3	2	313	0,6	0,51 (0,05; 5,71)	0,589	-
Metaanaliza (fixed model)							0,68 (0,11; 4,10)	0,68	-
ALT ≥ 5 x ULN									
Badanie 1.	0	383	0,0	1	388	0,3	0,34 (0,01; 8,29)	0,506	-
Badanie 2.	1	303	0,3	0	313	0,0	3,11 (0,13; 76,62)	0,488	-
Metaanaliza (fixed model)							1,02 (0,14; 7,26)	0,98	-
AST ≥ 3 x ULN									
Badanie 1.	1	383	0,3	1	388	0,3	1,01 (0,06; 16,26)	0,993	-
ALT i AST ≥ 3 x ULN									
Badanie 1.	0	383	0,0	1	388	0,3	0,34 (0,01; 8,29)	0,506	-

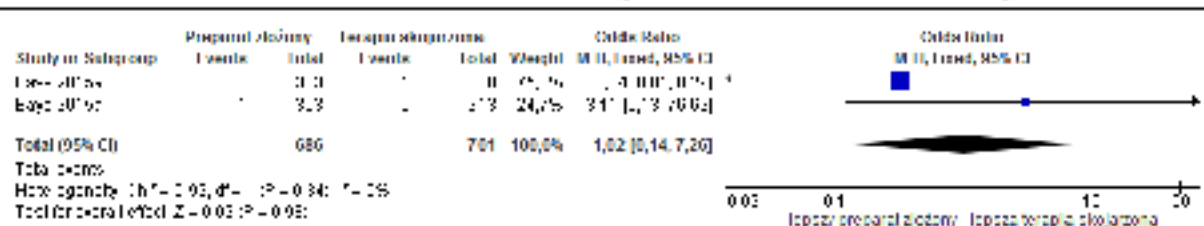
ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginowa; ULN – górna granica normy; * w zakresie pozostałych parametrów (ALT ≥ 10 x ULN, AST ≥ 5 i 10 x ULN, ALT i AST ≥ 5 i 10 x ULN) w żadnym z badań nie raportowano żadnych przypadków pacjentów z takimi wynikami.

Rysunek 11. Próby wątrobowe - ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty:

a) ALT ≥ 3 x ULN



b) ALT ≥ 5 x ULN



4.1.2.6 Pozostałe zdarzenia niepożądane

W badaniu Bays 2015a nie odnotowano żadnych zgonów. W zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych (raportowanych w badaniu Bays 2015a), w żadnym z badań (badanie 1, badanie 2) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny - patrz tabela poniżej.

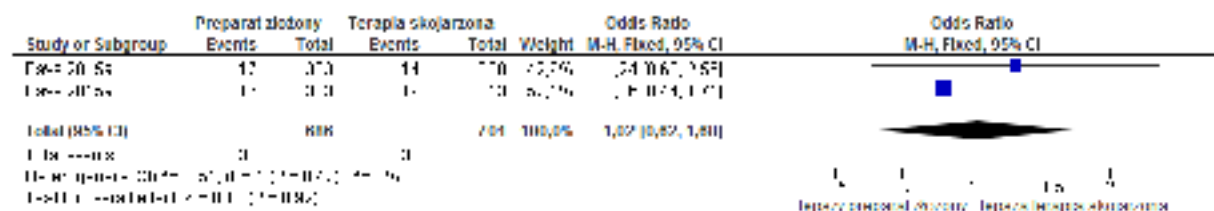
Tabela 21. Pozostałe zdarzenia niepożądane - ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.

Bays 2015a	Preparat złożony ezetymib/atorwastatyna			Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			OR (95% CI)	Wartość p	NNT#
	n	N	%	n	N	%			
Zdarzenia związane z pęcherzykiem żółciowym									
Badanie 1.	0	383	0,0	1	388	0,3	0,34 (0,01; 8,46)	0,513	-
Zdarzenia związane z przewodem pokarmowym									
Badanie 1.	17	383	5,5	14	388	9,6	1,24 (0,60; 2,55)	0,558	-
Badanie 2.	16	303	5,3	19	313	6,1	0,86 (0,44; 1,71)	0,672	-
Metaanaliza (fixed model)							1,02 (0,62; 1,68)	0,92	-
Reakcje alergiczne									
Badanie 1.	4	383	1,0	4	388	1,0	1,01 (0,25; 4,08)	0,985	-
Badanie 2.	5	303	1,7	3	313	1,0	1,73 (0,41; 7,32)	0,454	-
Metaanaliza (fixed model)							1,32 (0,49; 3,56)	0,58	-
CK ≥ 10 x ULN									
Badanie 1.	1	383	0,3	0	388	0,0	3,05 (0,12; 75,04)	0,4955	-
CK ≥ 10 x ULN + objawy ze strony mięśni									
Badanie 1.	1	383	0,3	0	388	0,0	3,05 (0,12; 75,04)	0,4955	-

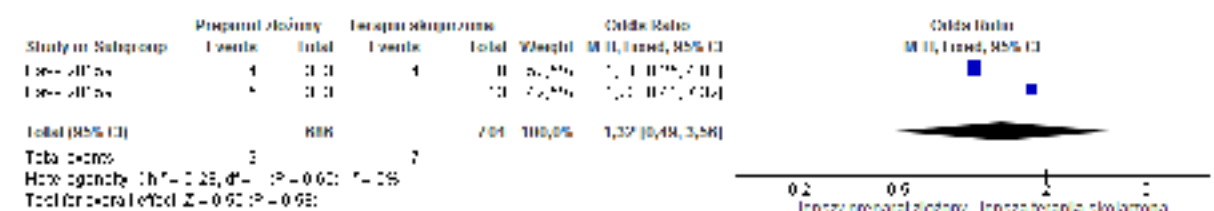
CK – kinaza kreatynowa; ULN – górna granica normy.

Rysunek 12. Pozostałe zdarzenia niepożądane - ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib i atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty:

a) zdarzenia związane z przewodem pokarmowym



b) reakcje alergiczne



4.2 Terapia skojarzona vs monoterapia atorwastatyną

Jak wspomniano powyżej charakterystyka wejściowa pacjentów z jednego zidentyfikowanego badania (Bays 2015a) porównującego terapię złożoną względem terapii skojarzonej, nie w pełni odpowiadała wnioskowanej populacji (do badania włączano pacjentów z hipercholesterolemią (brak informacji dotyczącej zdarzeń sercowych, hipercholesterolemii rodzinnej) przyjmujących wcześniej jak i naiwnych na statyny). Wyniki opracowane na podstawie badania Bays 2015a wykazały, że terapia produktem złożonym stanowi odpowiednik dla terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami (zarówno w zakresie analizy skuteczności jak i w zakresie analizy bezpieczeństwa nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą pacjentów stosujących terapię złożoną a grupą pacjentów stosujących terapię skojarzoną). W związku z powyższym, w celu wykonania analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji pacjentów bardziej z blizszej do wnioskowanej populacji, do niniejszej analizy włączono również badania porównujące terapię skojarzoną z monoterapią atorwastatyną. Przyjęto, że wyniki uzyskane w zakresie porównania terapii skojarzonej z monoterapią będą adekwatne dla terapii preparatem złożonym.

Ze względu na niewielką ilość badań, w których pacjenci z wnioskowanym wskazaniem stanowiliby 100% populacji uwzględnionej w danym badaniu, przyjęto założenie, na podstawie którego, do analizy włączono badania, w których wnioskowana populacja (pacjenci z chorobą wieńcową, miażdżycą) stanowiła przynajmniej 50% całkowitej populacji uwzględnionej w danym badaniu.

Badania porównujące terapię skojarzoną z monoterapią atorwastatyną podzielono w oparciu o kryterium podawanej dawki atorwastatyny. We wszystkich schematach dawka ezetymibu była stała i wynosiła 10 mg/d.

Poniżej przedstawiono sposób podziału badań, który zastosowano w analizie skuteczności oraz w analizie bezpieczeństwa:

- w zakresie badań, w których zarówno pacjentom z grupy badanej (terapia skojarzona: ezetymib + atorwastatyna) jak i pacjentom z grupy kontrolnej (monoterapia atorwastatyną) podawano identyczne dawki atorwastatyny, włączono następujące badania:
 - o **Cruz-Fernandez 2005** - pacjenci z grupy badanej przyjmowali ezetymib 10 mg/d + atorwastatynę 10/20 mg/d, natomiast z grupy kontrolnej placebo + atorwastatynę w monoterapii w dawce 10/20 mg/d, badanie trwało 6 tygodni;
 - o **Gagne 2002a** - pacjenci z grupy badanej przyjmowali ezetymib 10 mg/d + atorwastatynę w dawce, którą przyjmowali przed włączeniem do badania (10/20/40/80 mg/d), natomiast z grupy kontrolnej placebo + atorwastatynę w monoterapii również w dawce, którą przyjmowali przed włączeniem do badania ((10/20/40/80 mg/d)), badanie trwało 8 tygodni;
 - o **Lou 2014** - pacjenci z grupy badanej przyjmowali ezetymib 10 mg/d + atorwastatynę 20 mg/d, natomiast z grupy kontrolnej atorwastatynę w monoterapii w dawce 20 mg/d, badanie trwało 12 miesięcy;
 - o **Padhy 2013** - pacjenci z grupy badanej przyjmowali preparat złożony ezetymib/atorwastatyna 10/10 mg/d, natomiast pacjenci z grupy kontrolnej atorwastatynę w monoterapii w dawce 10 mg/d, badanie trwało 4 tygodnie;
 - o **Pearson 2005a** - pacjenci z grupy badanej przyjmowali ezetymib 10 mg/d + atorwastatynę w dawce, którą przyjmowali przed włączeniem do badania (10/20/40/80 mg/d), natomiast z grupy kontrolnej placebo + atorwastatynę w monoterapii również w dawce, którą przyjmowali przed włączeniem do badania ((10/20/40/80 mg/d)), badanie trwało 6 tygodni;
- w zakresie badań, w których pacjentom z grupy kontrolnej (monoterapia atorwastatyną) podawano co najmniej podwojoną dawkę atorwastatyny, włączono następujące badania:
 - o **Okada 2011** - pacjenci z grupy badanej przyjmowali ezetymib 10 mg/d + atorwastatynę 10 mg/d, natomiast z grupy kontrolnej atorwastatynę w monoterapii w podwojonej dawce 20 mg/d, badanie trwało 12 tygodni;
 - o **Piorkowski 2007** - pacjenci z grupy badanej przyjmowali ezetymib 10 mg/d + atorwastatynę 10 mg/d, natomiast z grupy kontrolnej atorwastatynę w monoterapii w dawce 40 mg/d, badanie trwało 4 tygodnie;

- o **Bays 2013** - niniejsze badanie składało się z dwóch okresów, każdy z okresów trwał po 6 tygodni:
 - Okres 1: pacjenci z grupy badanej przyjmowali ezetymib 10 mg/d + atorwastatynę 10 mg/d, natomiast z grupy kontrolnej atorwastatynę w monoterapii w podwojonej dawce 20 mg/d;
 - Okres 2: pacjenci przyjmujący w I okresie monoterapię atorwastatyną, zostali podzieleni na dwie grupy, pacjenci z grupy badanej przyjmowali ezetymib 10 mg/d + atorwastatynę 20 mg/d, natomiast z grupy kontrolnej atorwastatynę w monoterapii w podwojonej dawce 40 mg/d;
- o **Stein 2004** - pacjenci z grupy badanej przyjmowali ezetymib 10 mg/d + atorwastatynę 10 mg/d, natomiast z grupy kontrolnej atorwastatynę w monoterapii w podwojonej dawce 20 mg/d, pacjentom którzy po 4 tygodniach leczenia nie osiągnęli docelowego poziomu LDL-C ≤ 100 mg/dl, w 5 tygodniu badania podwajano dawkę atorwastatyny, jeżeli w 9 tygodniu wciąż nie osiągnęli poziomu docelowego, w 10 tygodniu mieli ponownie podwajaną dawkę atorwastatyny. Maksymalna dawka atorwastatyny w grupie badanej wynosiła 40 mg/d, natomiast w grupie kontrolnej 80 mg/d, badanie trwało 14 tygodni.

4.2.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności (terapii skojarzonej z wykorzystaniem ezetymibu i atorwastatyny dawkowanych osobno w odniesieniu do monoterapii atorwastatyną) pod względem następujących punktów końcowych:

- względna (procentowa) zmiana poziomu parametrów lipidowych (LDL-C, TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteiny B, apolipoproteiny AI) w odniesieniu do wartości wyjściowej;
- wartość parametrów lipidowych po zakończeniu leczenia*;
- odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C;
- grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej po zakończeniu leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

* punkt oceniany w przypadku badań, w których nie przedstawiono względnej (procentowej) zmiany parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej.

4.2.1.1 Taka sama dawka atorwastatyny zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej

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

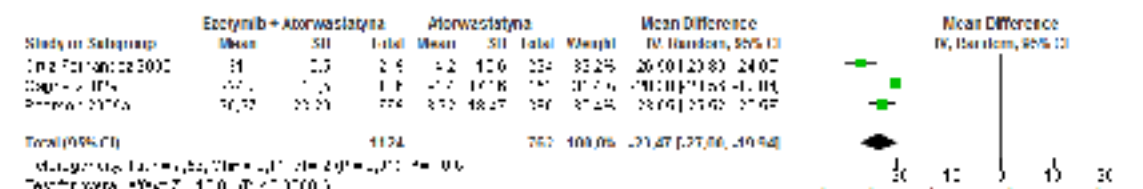
W zakresie względnej (procentowej) zmiany poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej, odnotowano wynik istotny statystycznie, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – patrz tabela poniżej.

Tabela 22. Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej – ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).

Badanie	Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			WMD (95% CI)	Wartość p	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD			
Cruz-Fernandez 2005	219	-31,1	15,5	224	-4,2	15,6	-26,90 [-29,80; 24,00]	<0,001	
Gagne 2002a**	136	-24,7*	10,5**	152	-4,4*	17,26**	-20,30 [-23,56; 17,04]	<0,001	
Pearson 2005a**	769	-26,97*	23,29**	386	-3,92*	18,47**	-23,05 [-25,52; 20,58]	<0,001	
Metaanaliza (random model)							-23,47 [-27,00; 19,94]	<0,001	
Pearson 2005a	A 10	267	-26,88*	18,79**	110	-4,46*	17,62**	-22,42 [-26,41; -18,43]	<0,001
	A 20	224	-27,31*	20,35**	120	-3,94*	18,4**	-23,37 [-27,61; -19,13]	<0,001
	A 40	167	-27,12*	21,71**	97	-3,12*	18,61**	-24,00 [-28,96; -19,04]	<0,001
	A 80	111	-25,35*	18,75**	59	-3,13*	18,51**	-22,22 [-28,09; -16,35]	<0,001

A – atorwastatyna, * wartości odczytane z wykresu za pomocą programu PlotDigitizer, * przeliczenie SE na wartość odchylenia standardowego, ** wyniki uzyskane łącznie dla wszystkich dawek atorwastatyny, dodatkowo w badaniu Pearson 2005a podano wyniki uzyskane przez pacjentów stosujących konkretną dawkę atorwastatyny w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej, w metaanalizie uwzględniono jedynie wartości uzyskane dla wszystkich dawek atorwastatyny łącznie.

Rysunek 13 Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej – ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).



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

W zakresie względnej (procentowej) zmiany poziomu pozostałych parametrów lipidowych (TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteina B) w odniesieniu do wartości wyjściowej oraz takich parametrów jak: stosunek LDL-C/HDL-C oraz TC/HDL-C, odnotowano wynik istotny statystycznie, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny - patrz tabela poniżej.

Tabela 23. Względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej - ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapii atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).

Badanie	Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
TC								
Cruz-Fernandez 2005	219	-20,1	11,0	225	-2,5	10,8	-17,60 [-19,63; -15,57]	<0,001
TG								
Cruz-Fernandez 2005	219	-15,4*	29,0	225	-0,8*	34,9	-14,60 [-20,56; -8,64]	<0,001
HDL-C								
Cruz-Fernandez 2005	219	2,9	12,8	225	0,1	12,3	2,80 [0,46; 5,14]	0,02
Nie-HDL-C								
Cruz-Fernandez 2005	219	-27,6	14,0	225	-3,2	13,9	-24,40 [-27,00; -21,80]	<0,001
Apolipoproteina B								
Cruz-Fernandez 2005	217	-22,5	12,3	223	-1,8	13,3	-20,70 [-23,09; -18,31]	<0,001
LDL-C/HDL-C								
Cruz-Fernandez 2005	219	-32,3	16,4	224	-3,3	17,8	-29,00 [-32,19; -25,81]	<0,001
TC/HDL-C								
Cruz-Fernandez 2005	219	-21,6	12,5	225	-1,7	13,4	-19,90 [-22,31; -17,49]	<0,001

*m ediana.

4.2.1.13 Wartość parametrów lipidowych po zakończeniu leczenia

W badaniu Lou 2014 wyniki uzyskane w zakresie ocenianych parametrów lipidowych (TC, LDL-C, HDL-C, TG, CRP o wysokiej czułości) raportowano jako wartość na początku oraz na końcu badania (wyników nie przedstawiono w postaci względnej zmiany).

Po 12 miesiącach leczenia, poziom TC, LDL-C, HDL-C oraz CRP zmalał, natomiast poziom HDL-C podniósł się zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej.

Tabela 24 Wartość parametrów lipidowych po zakończeniu leczenia - ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).

Parametr	Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna N=40					Monoterapia atorwastatyną N=44				
	Wartość początkowa [mg/dl]*	SD	Wartość końcowa [mg/dl]*	SD	Różnica	Wartość początkowa [mg/dl]*	SD	Wartość końcowa [mg/dl]*	SD	Różnica
TC	5,75	1,58	4,95	1,43	-0,8	5,88	1,42	5,16	1,34	-0,72
LDL-C	3,27	0,36	2,31	0,54	-0,96	3,31	0,46	2,75	0,58	-0,56
HDL-C	1,17	0,38	1,36	0,22	0,19	1,18	0,46	1,34	0,41	0,16
TG	2,28	0,48	2,15	0,64	-0,13	2,35	0,64	1,78	0,45	-0,57
CRP o wysokiej czułości (mg/L)	7,09	2,68	4,36	1,23	-2,73	7,15	2,43	5,08	1,64	-2,07

* w badaniu Lou 2015 wartości poszczególnych parametrów lipidowych (oprócz CRP) były raportowane w mM, na potrzeby niniejszej analizy, zostały one przeliczone na mg/dl, w przypadku LDL-C, TC oraz HDL-C wartość parametru podaną w mM przemnożono przez 38,67, natomiast w przypadku TG przez 88,57¹⁴.

Badanie Padhy 2013, jest jedynym zidentyfikowanym badaniem, w którym pacjenci z grupy badanej przyjmowali preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna), natomiast pacjenci z grupy kontrolnej stosowali monoterapię atorwastatyną. W niniejszym badaniu wyniki uzyskane w zakresie ocenianych parametrów lipidowych (TC, LDL-C, HDL-C, VLDL-C, TG, Ox-LDL-C) raportowano jako ich względną (procentową) zmianę w odniesieniu do wartości wyjściowej. Dla uzyskanych wyników, nie przedstawiono wartości SD/SE/95% przedziału ufności, dlatego też nie można ich było wykorzystać w celu przedstawienia własnych statystyk.

Po 4 tygodniach leczenia, w zakresie większości ocenianych parametrów lipidowych (oprócz HDL-C) uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść terapii preparatem złożonym względem monoterapii atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 25 Wartość parametrów lipidowych po zakończeniu leczenia - ocena skuteczności terapii złożonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).

Parametr	Preparat złożony ezetymib/ atorwastatyna N=15	Monoterapia atorwastatyną N=15	Różnica	95 % CI	Wartość p
	zmiana [%]	zmiana [%]			
TC	-34,5	-20,1	-14,40	(-27,7; -1)	0,041

Parametr	Preparat złożony ezetymib/atorwastatyna N=15	Monoterapia atorwastatyną N=15	Różnica	95 % CI	Wartość p
	zmiana [%]	zmiana [%]			
LDL-C	-44,2	-24,3	-19,90	[-32,4;-7,4]	0,003
HDL-C	-8	-14,3	6,30	[-7,2;19,8]	-
VLDC-C	-28,3	-3,5	-24,80	[-46,1;-3,5]	0,016
TC	-25,9	7,1	-33,00	[-54,1;-11,9]	0,004
Ox-LDL (U/L)	-35,5	-21,5	-14,00	[-26,7;-1,3]	0,030

4.2.1.1.4 Odszetka pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C

W zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C ≤ 100 mg/dl (2,6 mmol/l), odnotowano wynik istotny statystycznie, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny - patrz tabela poniżej.

Tabela 26 Odszetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C ≤ 100 mg/dl (2,6 mmol/l) - ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).

Badanie	Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB	
	n	N	%	n	N	%				
Cruz-Fernandez 2005	A 10 + A 20	178	219	81,3	49	225	21,8	15,59 (9,80; 24,81)	< 0,001	1,68 (1,49; 1,92)
	A 10	96	118	81,4	28	116	24,1	13,71 (7,31; 25,72)	< 0,001	1,75 (1,48; 2,14)
	A 20	83	101	82,2	21	109	19,3	19,32 (9,62; 38,81)	< 0,001	1,59 (1,36; 1,91)

A – atorwastatyna.

4.2.1.1.5 Grubość kompleksu intyma-media tętnicy szyjnej po zakończeniu leczenia

W badaniu Lou 2014 wyniki uzyskane w zakresie grubości kompleksu intyma-media tętnicy szyjnej (CIMT), blaszki miażdżycowej (definiowana jako suma maksymalnych grubości (mm) pojedynczych blaszek w obustronnych tętnicach szyjnych niezależna od długości blaszek) oraz średnicy tętnicy szyjnej raportowano jako wartość na początku oraz na końcu badania (wyników nie przedstawiono w postaci względnej zmiany).

Po 12 miesiącach leczenia, wartość CIMT i grubości blaszki miażdżycowej zmalała, natomiast wartość średnicy tętnicy szyjnej wzrosła zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej.

Tabela 27. Grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej po zakończeniu leczenia - ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).

Parametr	Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna N=40					Monoterapia atorwastatyną N=44				
	Wartość początkowa mm	SD	Wartość końcowa mm	SD	Różnica	Wartość początkowa mm	SD	Wartość końcowa mm	SD	Różnica
CIMT	1,26	0,24	1,02	0,11	-0,24	1,23	0,25	1,12	0,14	-0,11
Blaszka miażdżycowa	4,28	1,61	3,78	1,22	-0,5	4,27	1,53	4,02	1,24	-0,25
Średnica tętnicy szyjnej	6,1	0,31	6,4	0,39	0,3	6,08	0,35	6,28	0,47	0,2

4.2.1.2 Dawka atorwastatyny podwojona w grupie kontrolnej

W zakresie analizy skuteczności, w przypadku badania Stein 2004, w niniejszym raporcie wyodrębniono jedynie wyniki uzyskane po 4 tygodniach leczenia. Nie raportowano wyników dla 14. tygodnia leczenia, ponieważ, po 4 tygodniu leczenia, u pacjentów, którzy nie osiągnęli docelowego poziomu LDL-C ponownie podwajano dawkę atorwastatyny, zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej.

W przypadku badania Stein 2004, w niniejszej analizie dodatkowo przedstawiono wyniki uzyskane w subgrupie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, niniejsza grupa pacjentów została wyszczególniona we wnioskowanym wskazaniu.

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

W zakresie względnej (procentowej) zmiany poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej, odnotowano wynik istotny statystycznie, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny - patrz tabela poniżej.

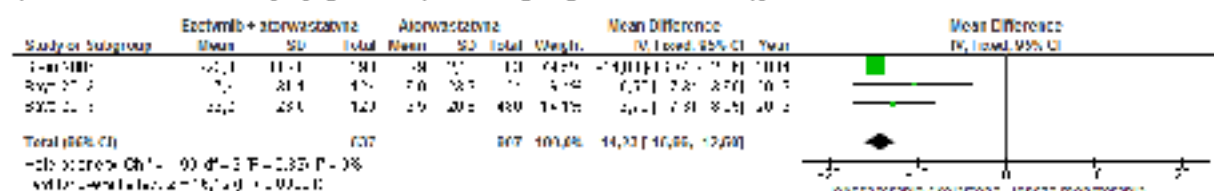
W zakresie zmiany poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej w subpopulacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, również odnotowano wynik istotny statystycznie, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny - patrz tabela poniżej.

Tabela 28. Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej - ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (dawka atorwastatyny podwojona w grupie kontrolnej).

Badanie		Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			WMD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Bays 2013*	Okres 1.	120	-22,2	23,6	480	-9,5	20,8	-12,70 [-17,31; -8,09]	<0,001
	Okres 2.	124	-17,4	31,1	124	-6,9	23,3	-10,50 [-17,34; -3,66]	0,003
Stein 2004 (LDL-C obliczone)***		293	-23,8	11,98*	303	-9,0	12,18*	-14,80 [-16,74; -12,86]	<0,001
Metaanaliza (fixed model)								-14,23 [-15,96; -12,50]	<0,001
Piorkowski 2007**		26	-52,59	43,38*	25	-39,06	34,8*	-95,97 [-117,51; -74,43]	<0,001
Stein 2004 (LDL-C zmierzony)***		293	-22,8	11,98*	303	-8,6	12,18*	-14,20 [-16,14; -12,26]	<0,001
Populacja pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną									
Stein 2004	(LDL-C obliczone)***	177	-23,6	11,97*	172	-7,4	13,11*	-35,57 [-38,21; -32,93]	<0,001
	(LDL-C zmierzony)***	177	-24,4	13,3*	172	-8	13,11*	-37,70 [-40,47; -34,93]	<0,001

* w przypadku badania Bays 2013 wszystkie wartości SD wzięto z clinicaltrials.gov; † przeliczenie SE na wartość odchylenia standardowego; ** w badaniu Piorkowski zmianę poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej wyrażono w mg/dl; *** w badaniu Stein 2004 przedstawiono zmianę poziomu LDL-C obliczonego za pomocą równania Friedewalda, oraz zmianę poziomu LDL-C zmierzonego techniką ultrawiórowania preparatywnego, w metaanalizie uwzględniono wartość obliczoną za pomocą równania, ponieważ w przypadku badania Bays 2013, LDL-C raportowano również jako wartość obliczoną za pomocą równania Friedewalda.

Rysunek 14. Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej - ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (dawka atorwastatyny podwojona w grupie kontrolnej).



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

W zakresie względnej (procentowej) zmiany poziomu następujących parametrów lipidowych: TC, nie-HDL-C, apolipoproteina B oraz takich parametrów jak: stosunek LDL-

C/HDL-C, TC/HDL-C, nie-HDL-C/HDL-C, apolipoproteina B/apolipoproteina AI odnotowano wynik istotny statystycznie, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny - patrz tabela poniżej.

Wyniki istotne statystycznie na korzyść terapii skojarzonej, w przypadku wyżej wymienionych parametrów odnotowano również dla subpopulacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną (badanie Stein 2004).

W przypadku pozostałych parametrów (TG, HDL-C, apolipoproteina AI, CRP o wysokiej czułości) nie wykazano różnic istotnych statystycznie między terapią skojarzoną (ezetymib+atorwastatyna) a monoterapią atorwastatyną. Wyjątek stanowi subpopulacja pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, u której w zakresie względnej (procentowej) zmiany poziomu TG odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść terapii skojarzonej.

Tabela 29. Względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej - ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapii atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej)

Badanie		Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			WMD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
TC									
Bays 2013*	Okres 1.	120	-13,5	17,0	480	-6,4	14,1	-7,10 [-10,39; -3,81]	<0,001
	Okres 2.	124	-10,7	19,9	124	-3,8	15,7	-6,90 [-11,36; -2,44]	0,003
Stein 2004**		293	-17,3	10,27	303	-6,1	10,44	-11,20 [-12,86; -9,54]	<0,001
Metaanaliza (random model)								-8,80 [-12,04; -5,57]	<0,001
Stein 2004, pacjenci z FH**		177	-18,1	9,31	172	-5,5	9,18	-12,60 [-14,54; -10,66]	<0,001
TG									
Bays 2013*	Okres 1.	119	-6,0	28,9*4	471	-3,9	29,9*	-2,10 [-7,96; 3,76]	0,483
	Okres 2.	120	-5,9	30,74*	123	-3,1	31,12*	-2,80 [-10,58; 4,98]	0,481
Metaanaliza (fixed model)								-2,35 [-7,03; 2,33]	0,32
Stein 2004**		177	-9,3**	27,94	172	-3,8**	30,16	-5,50 [-11,60; 0,60]	0,078
Stein 2004, pacjenci z FH**		293	-9,3**	29,1	303	-3,9**	29,59	-5,40 [-10,11; -0,69]	0,025
HDL-C									
Bays 2013*	Okres 1.	120	0,6	11,9	480	-1,1	11,6	1,70 [-0,67; 4,07]	0,160
	Okres 2.	124	0,7	14,1	124	1,7	16,0	-1,00 [-4,75; 2,75]	0,602
Stein 2004**		293	2,1	10,27	303	1,3	10,44	0,80 [-0,86; 2,46]	0,346
Metaanaliza (fixed model)								0,85 [-0,43; 2,13]	0,19
Stein 2004, pacjenci z FH**		177	1,9	9,31	172	0,8	10,49	1,10 [-0,98; 3,18]	0,301
Nie-HDL-C									

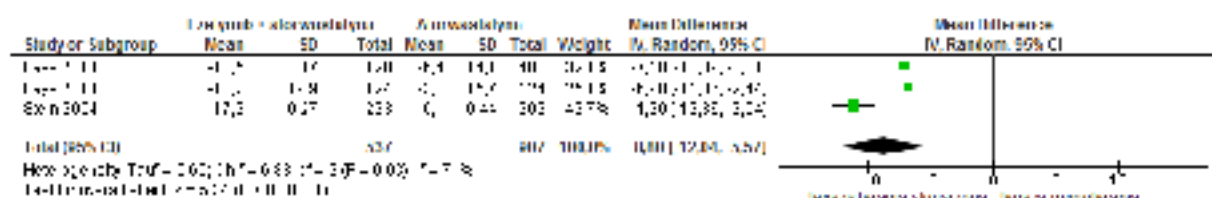
Badanie		Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			WMD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Bays 2013*	Okres 1.	120	-18,3	22,3	480	-8,1	17,6	-10,20 [-14,49; -5,91]	<0,001
	Okres 2.	124	-15,1	26,1	124	-5,8	16,6	-9,30 [-14,74; -3,86]	<0,001
Stein 2004**		293	-22,0	11,98	303	-7,8	12,18	-14,20 [-16,14; -12,26]	<0,001
Metaanaliza (random model)								-11,90 [-15,27; -8,53]	<0,001
Stein 2004, pacjenci z FH**		177	-22,7	11,97	172	-7	11,8	-15,70 [-18,19; -13,21]	<0,001
Apolipoproteina B									
Bays 2013*	Okres 1.	120	-11,3	20,7	480	-6,0	20,7	-5,30 [-9,44; -1,16]	0,012
	Okres 2.	124	-9,8	26,5	124	-5,4	19,6	-4,40 [-10,20; 1,40]	0,138
Metaanaliza (fixed model)								-5,00 [-8,37; -1,63]	0,004
Apolipoproteina AI									
Bays 2013*	Okres 1.	120	0,2	13,1	480	-1,4	12,5	1,60 [-1,00; 4,20]	0,228
	Okres 2.	124	1,2	11,9	124	0,7	14,1	0,50 [-2,75; 3,75]	0,763
Metaanaliza (fixed model)								1,17 [-0,86; 3,20]	0,26
LDL-C/HDL-C									
Bays 2013*	Okres 1.	120	-21,7	23,6	480	-8	23,2	-13,70 [-18,41; -8,99]	<0,001
	Okres 2.	124	-19	31,4	124	-8,7	20,6	-10,30 [-16,91; -3,69]	0,003
Stein 2004**		293	-23,8	13,69	303	-9,2	13,93	-14,60 [-16,82; -12,38]	<0,001
Metaanaliza (fixed model)								-14,09 [-16,01; -12,17]	<0,001
Stein 2004, pacjenci z FH**		177	-24,4	13,3	172	-7,6	14,43	-16,80 [-19,71; -13,89]	<0,001
TC/HDL-C									
Bays 2013*	Okres 1.	120	-13,5	17,9	480	-5,5	16,8	-8,00 [-11,54; -4,46]	<0,001
	Okres 2.	124	-12,4	21,7	124	-5,5	13,9	-6,90 [-11,44; -2,36]	0,003
Stein 2004**		293	-18,6	11,98	303	-6,8	10,44	-11,80 [-13,61; -9,99]	<0,001
Metaanaliza (random model)								-9,36 [-12,64; -6,08]	<0,001
Stein 2004, pacjenci z FH**		177	-19,2	10,64	172	-5,9	10,49	-13,30 [-15,52; -11,08]	<0,001
Nie-HDL-C/HDL-C									
Bays 2013*	Okres 1.	120	-17,6	23,9	480	-7,0	22,8	-10,60 [-15,34; -5,86]	<0,001
	Okres 2.	124	-16,7	29,5	124	-7,3	18,8	-9,40 [-15,56; -3,24]	0,003
Metaanaliza (fixed model)								-10,15 [-13,91; -6,40]	<0,001
Apolipoproteina B /Apolipoproteina AI									
Bays 2013*	Okres 1.	120	-11,5	22,3	480	-5,3	18,9	-6,20 [-10,53; -1,87]	0,005
	Okres 2.	124	-11,3	26,2	124	-5,5	19,4	-5,80 [-11,54; -0,06]	0,049
Metaanaliza (fixed model)								-6,05 [-9,51; -2,60]	<0,001
CRP o wysokiej czułości									
Bays 2013*	Okres 1.	117	-10,5	80,02*	458	-6,6	82,98*	-3,90 [-20,27; 12,47]	0,641
	Okres 2.	119	-19,5	79,03*	121	-6,4	90,92*	-13,10 [-34,64; 8,44]	0,235

Badanie	Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Metaanaliza (fixed model)							-7,27 (-20,30; 5,77)	0,27

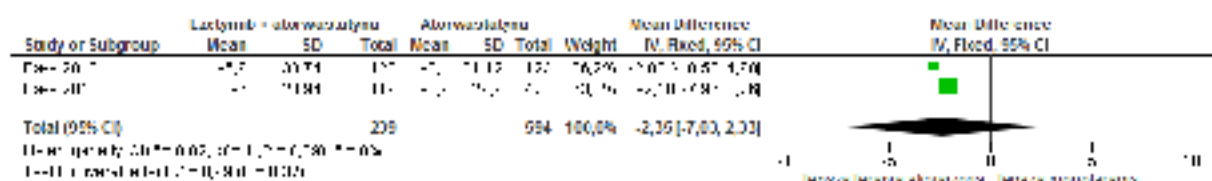
FH – hipercholesterolemia rodzinna; * w przypadku badania Bays 2013, wszystkie wartości SD wzięto z clinicaltrials.gov; † przeliczenie 95% CI na wartość odchylenia standardowego; ** mediana; ††w przypadku badania Stein 2004 wartość SE przeliczono na wartość odchylenia standardowego.

Rysunek 15. Względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej - ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej):

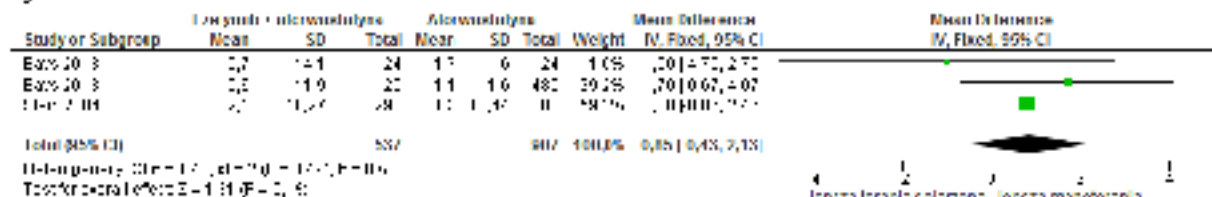
a) TC



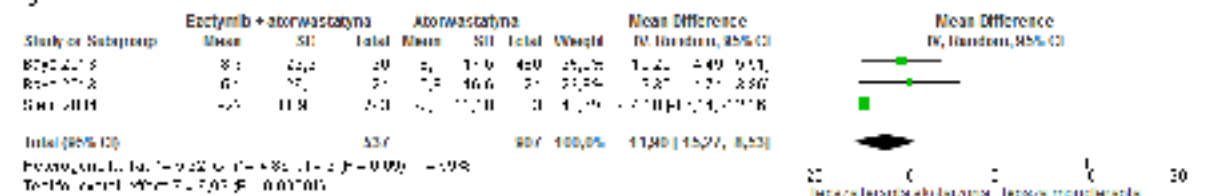
b) TG



c) HDL-C



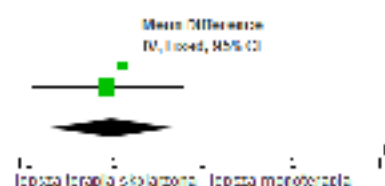
d) nie-HDL-C



e) apolipoproteina B

Study or Subgroup	Lecytmib + atorwastatyna			Atorwastatyna			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Esco 2011	9.8	20.9	124	1.4	12.0	124	25.0%	1.4 [-0.2, 3.0]
Esco 2013	1.1	20.7	20	6	22.7	482	50.0%	1.30 [-0.4, 3.0]
Total (95% CI)			244			604	100.0%	1.30 [-0.4, 3.0]

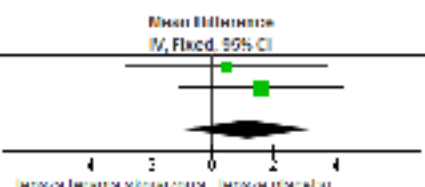
Heterogeneity: $I^2=0.0$, $\tau^2=0.00$, $I^2=0.0$, $P=0.99$
 Test for heterogeneity: $Z=2.0$, $P=0.044$



f) apolipoproteina AI

Study or Subgroup	Lecytmib + atorwastatyna			Atorwastatyna			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Esco 2013	1.2	1.3	24	0.7	4.1	24	29.0%	1.20 [-0.79, 3.19]
Esco 2013	0.2	1.5	30	0.4	2.0	482	51.0%	1.20 [-0.4, 2.8]
Total (95% CI)			244			504	100.0%	1.17 [-0.85, 3.20]

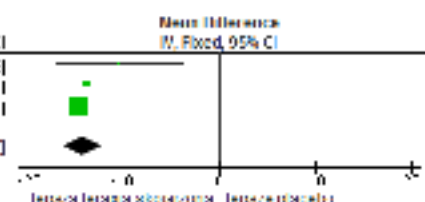
Heterogeneity: $I^2=0.0$, $\tau^2=0.00$, $I^2=0.0$, $P=0.98$
 Test for heterogeneity: $Z=1.1$, $P=0.26$



g) LDL-C/HDL-C

Study or Subgroup	Lecytmib + atorwastatyna			Atorwastatyna			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Esco 2013	9	3.4	24	5.7	22.5	124	8.4%	11.20 [-10.21, 3.63]
Esco 2013	-11.7	11.3	20	-	11.2	10	18.8%	-11.20 [-11.11, -11.09]
Esco 2013	-10.0	10.84	28	-11.2	11.8	10	6.8%	-11.20 [-11.01, -11.39]
Total (95% CI)			537			207	100.0%	-14.05 [-16.01, -12.17]

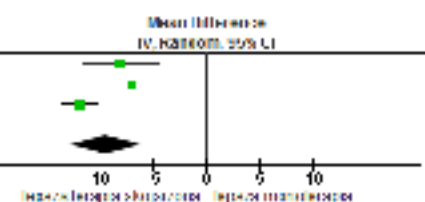
Heterogeneity: $I^2=0.0$, $\tau^2=0.00$, $I^2=0.0$, $P=0.98$
 Test for heterogeneity: $Z=14.0$, $P<0.0001$



h) TC/HDL-C

Study or Subgroup	Lecytmib + atorwastatyna			Atorwastatyna			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Esco 2011	11.7	17.0	124	0.7	17.3	482	2.1%	11.20 [-1.34, 4.46]
Esco 2013	-11.4	11.7	20	-0.7	11.4	10	15.5%	-11.20 [-11.11, -11.09]
Esco 2013	10.2	11.8	28	0.3	0.4	202	43.4%	1.00 [-12.0, 13.0]
Total (95% CI)			172			604	100.0%	0.36 [-12.84, 13.11]

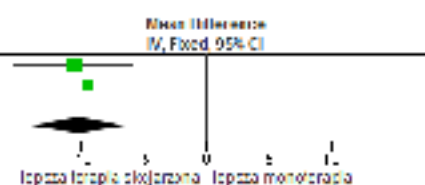
Heterogeneity: $I^2=0.0$, $\tau^2=0.00$, $I^2=0.0$, $P=0.98$
 Test for heterogeneity: $Z=0.0$, $P=0.9774$



i) nie-HDL-C/HDL-C

Study or Subgroup	Lecytmib + atorwastatyna			Atorwastatyna			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Esco 2011	-1.7	11.7	124	-1.7	11.7	482	11.7%	-11.67 [-13.04, -10.30]
Esco 2013	-11.2	11.3	20	-11.2	11.0	10	11.2%	-11.20 [-11.01, -11.39]
Total (95% CI)			244			604	100.0%	-11.43 [-12.84, -10.01]

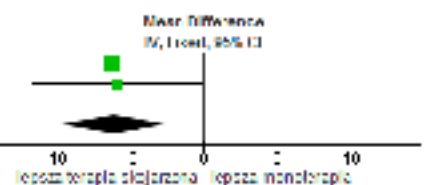
Heterogeneity: $I^2=0.0$, $\tau^2=0.00$, $I^2=0.0$, $P=0.98$
 Test for heterogeneity: $Z=0.0$, $P=0.9774$



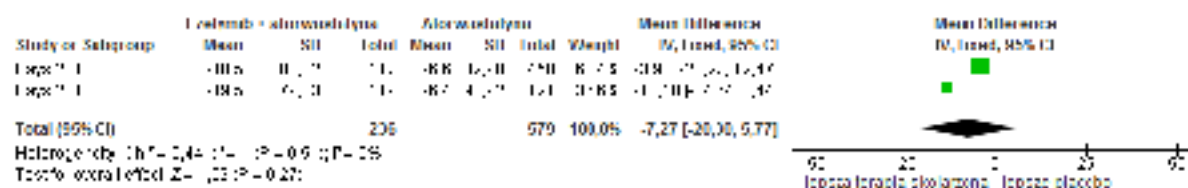
j) apolipoproteina B/apolipoproteina AI

Study or Subgroup	Lecytmib + atorwastatyna			Atorwastatyna			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Esco 2011	1.2	20.2	124	0.2	18.2	482	18.7%	1.20 [-0.94, 3.34]
Esco 2013	1.3	20.3	124	0.2	13.4	124	36.3%	1.82 [-1.94, 5.29]
Total (95% CI)			244			604	100.0%	1.05 [-0.54, 2.65]

Heterogeneity: $I^2=0.0$, $\tau^2=0.00$, $I^2=0.0$, $P=0.98$
 Test for heterogeneity: $Z=3.43$, $P=0.0006$



k) CRP o wysokiej czułości



4.2.1.23 Wartość parametrów lipidowych po zakończeniu leczenia

W badaniu Okada 2011 wyniki uzyskane w zakresie następujących parametrów lipidowych (TC, LDL-C, HDL-C, TG) raportowano jako wartość na początku oraz na końcu badania (wyników nie przedstawiono w postaci względnej zmiany).

Po 12 tygodniach leczenia, poziom TC oraz LDL-C zmalał zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej. Natomiast poziom TG zmalał oraz poziom HDL-C wzrósł jedynie w grupie pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną - patrz tabela poniżej.

Tabela 30 Wartość parametrów lipidowych po zakończeniu leczenia - ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapii atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).

Parametr	Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna N=43					Monoterapia atorwastatyną N=35				
	Wartość początkowa [mg/dl]	SD	Wartość końcowa [mg/dl]	SD	Różnica	Wartość początkowa [mg/dl]	SD	Wartość końcowa [mg/dl]	SD	Różnica
TC	199,1	23,1	164,1	22,5	-35	191,2	20,4	168,4	19,4	-22,8
LDL-C	120,5	16,9	89,1	15,8	-31,4	114,1	14,7	94,5	16,8	-19,6
HDL-C	52,9	9,1	53,5	13,4	0,6	50,9	9,9	47,7	9,8	-3,2
TG	133*	(89,0-157,0) ‡	108*	(80,0-143,0) ‡	-25	126*	(88,0-188,0) ‡	127*	(89,0-173,0) ‡	1

*m ediana; ‡ rozstęp międzykwartylowy.

W badaniu Piorkowski 2007 wyniki uzyskane w zakresie następujących parametrów lipidowych (HDL-C, TG) raportowano jako wartość na początku oraz na końcu badania (wyników nie przedstawiono w postaci względnej zmiany).

Po 4 tygodniach leczenia, poziom HDL-C oraz TG zmalał zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej - patrz tabela poniżej.

Tabela 31. Wartość parametrów lipidowych po zakończeniu leczenia - ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona** dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).

Parametr	Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna N=26					Monoterapia atorwastatyną N=25				
	Wartość początkowa [mg/dl]*	SD	Wartość końcowa [mg/dl]*	SD	Różnica	Wartość początkowa [mg/dl]*	SD	Wartość końcowa [mg/dl]*	SD	Różnica
HDL-C	53,75	13,92	51,43	15,85	-2,32	50,66	13,53	49,11	13,53	-1,55
TG	151,45	77,06	119,57	49,6	-31,89	160,31	66,43	130,2	57,57	-30,11

*w badaniu Piorkowski 2007 wartości poszczególnych parametrów lipidowych były raportowane w mmol/l, na potrzeby niniejszej analizy, zostały one przeliczone na mg/dl, w przypadku HDL-C wartość parametru podaną w mmol/l pomnożono przez 38,67, natomiast w przypadku TG przez 88,57¹⁴; **w badaniu Piorkowski 2007 pacjenci z grupy badanej przyjmowali ezetymib 10 mg/d+ atorwastatynę 10 mg/d, natomiast z grupy kontrolnej atorwastatynę w dawce 40 mg/d.

4.2.1.2.4 Odszetki pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C

Zarówno w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C <100 mg/dl jak i LDL-C <70 mg/dl, odnotowano wynik istotny statystycznie, na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny - patrz tabela poniżej.

Wynik istotny statystycznie, w zakresie powyższego punktu końcowego (LDL-C ≤100 mg/dl) odnotowano również w subpopulacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną - patrz tabela poniżej.

Tabela 32. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C - ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej)*

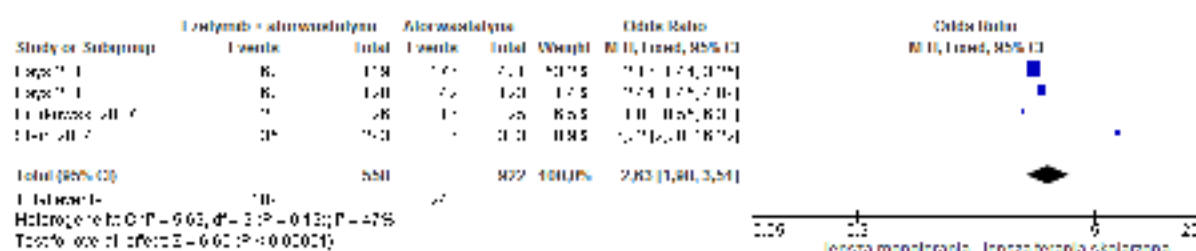
Badanie	Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB	
	n	N	%	n	N	%				
LDL-C <100mg/dl										
Bays 2013	Okres 1.	67	119	56,3	176	471	37,4	2,16 (1,44; 3,25)	<0,001	5,28 (3,46; 11,10)
	Okres 2.	67	120	55,8	42	123	34,1	2,44 (1,45; 4,09)	<0,001	4,61 (2,95; 10,56)
Piorkowski 2007	20	26	76,9	16	25	64,0	1,88 (0,55; 6,38)	0,314	-	
Stein 2004**	35	293	11,9	6	303	2,0	6,72 (2,78; 16,22)	<0,001	10,03 (7,14; 16,85)	
Metaanaliza (fixed model)							2,63 (1,98; 3,51)	<0,001	6,50 (4,21; 14,23)	
Stein 2004, pacjenci z FH**	30	177	16,9	7	172	4,1	4,81 (2,05; 11,28)	<0,001	7,76 (5,22; 15,12)	

LDL-C <70 mg/dl										
Bays 2013	Okres 1.	23	119	19,3	14	471	3,0	7,82 (3,88; 15,75)	<0,001	6,11 (4,23; 10,99)
	Okres 2.	22	120	18,3	1	123	0,8	27,39 (3,63; 206,79)	0,001	5,71 (4,06; 9,60)
Metaanaliza (fixed model)								10,76 (5,50; 21,08)	<0,001	5,90 (4,54; 8,42)

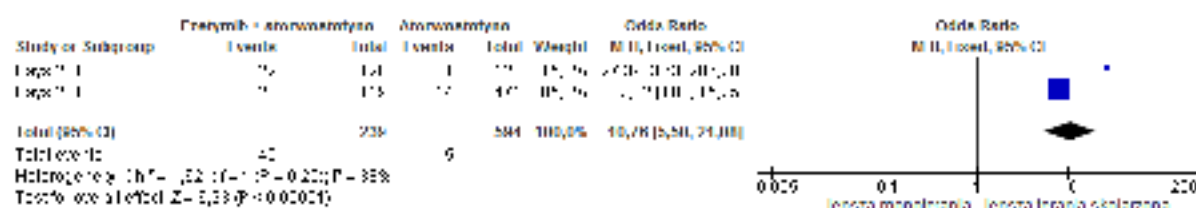
FH – hipercholesterolemia rodzinna; * w przypadku badania Piorkowski 2007 odsetek pacjentów osiągających LDL-C $\leq 2,5$ mmol/l (96,7 mg/dl), natomiast w przypadku badania Stein 2004 $C \leq 100$ mg/dl; ** w przypadku populacji ogólnej z badania Stein 2004 (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania) w niniejszej analizie uwzględniono wartość odsetka pacjentów osiągających stężenie docelowe LDL-C ≤ 100 mg/dl raportowaną dla 4 tygodnia. Nie podano niniejszej wartości dla tygodnia 14, ponieważ po 4 tygodniu leczenia, pacjenci, którzy nie osiągnęli docelowego poziomu LDL-C mieli ponownie podwójną dawkę atorwastatyny. W przypadku samej subpopulacji pacjentów z HF, w zakresie niniejszego punktu końcowego, w badaniu raportowano jedynie wartość dla 14 tygodnia, wnioskowanie na podstawie powyższej wartości jest ograniczone, ze względu na zmiany w dawkowaniu atorwastatyny.

Rysunek 16. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C - ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej):

a) LDL-C <100 mg/dl



b) LDL-C <70 mg/dl



4.2.2 Bezpieczeństwo

Poniżej przedstawiono analizę bezpieczeństwa (terapii skojarzonej z wykorzystaniem ezetymibu i atorwastatyny dawkowanych osobno w odniesieniu do monoterapii atorwastatyną) pod względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem;

- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- próby wątrobowe;
- pozostałe zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.2.2.1 Taka sama dawka atorwastatyny zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej

W zakresie badań, w których pacjenci zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej stosowali taką samą dawkę atorwastatyny, bezpieczeństwo raportowano w badaniu Cruz-Fernandez 2005 oraz w badaniu Padhy 2013 (w badaniu Padhy 2013 pacjenci z grupy badanej przyjmowali preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna), natomiast pacjenci z grupy kontrolnej stosowali monoterapię atorwastatyną).

4.2.2.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) a pacjentami stosującymi monoterapię atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 33 Zdarzenia niepożądane ogółem - ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapii atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).

Badanie	Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			OR (95% CI)	Wartość p	NNT#
	n	N	%	n	N	%			
Laboratoryjne zdarzenia niepożądane									
Cruz-Fernandez 2005*	2	220	0,9%	2	230	0,9%	1,05 (0,15; 7,49)	0,964	-
Kliniczne zdarzenia niepożądane									
Cruz-Fernandez 2005*	34	220	15,5%	31	230	13,5%	1,17 (0,69; 1,99)	0,551	-
Zdarzenia niepożądane łącznie									
Cruz-Fernandez 2005*	36	220	16,4%	33	230	14,3%	1,17 (0,70; 1,95)	0,553	-

* pacjenci z przynajmniej jednym zdarzeniem niepożądany.

4.2.2.12 Poważne zdarzenia niepożądane

W badaniu Padhy 2013 nie odnotowano żadnych, poważnych zdarzeń niepożądanych.

W zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi terapią skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) a pacjentami stosującymi monoterapię atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 34. Poważne zdarzenia niepożądane - ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapii atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).

Badanie	Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
Cruz-Fernandez 2005	3	220	1,4	2	230	1,7	0,78 (0,17; 3,53)	0,748	-

4.2.2.13 Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem

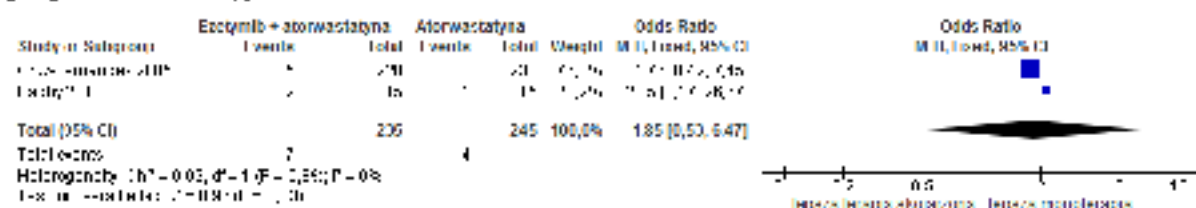
W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi terapią skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) a pacjentami stosującymi monoterapię atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 35. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem - ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapii atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).

Badanie	Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
Cruz-Fernandez 2005*	5	220	2,3	3	230	1,3	1,76 (0,42; 7,45)	0,443	-
Padhy 2013**	2	15	13,3	1	15	6,7	2,15 (0,17; 26,67)	0,550	-
Metaanaliza (fixed model)							1,85 (0,53; 6,47)	0,33	-

* zdarzenia ocenione przez badacza jako „możliwe”, „prawdopodobne”, „zdecydowanie” związane ze stosowanym leczeniem; ** łagodna dysplazja, która była prawdopodobnie związana ze stosowanym leczeniem.

Rysunek 17. Poważne zdarzenia niepożądane - ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapii atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).



4.2.2.14 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi terapią skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) a pacjentami stosującymi monoterapię atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapii atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).

Badanie	Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			OR (95% CI)	Wartość p	NNT#
	n	N	%	n	N	%			
Ogółem, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia									
Cruz-Fernandez 2005	2	220	0,9	1	230	0,4	2,10 (0,19; 23,34)	0,546	-
Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem prowadzące do przerwania leczenia									
Cruz-Fernandez 2005	1	220	0,5	0	230	0,0	3,15 (0,13; 77,75)	0,483	-
Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia									
Cruz-Fernandez 2005	1	220	0,5	0	230	0,0	3,15 (0,13; 77,75)	0,483	-

4.2.2.15 Próby wątrobowe

W zakresie wyników badań laboratoryjnych wątroby, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi terapią skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) a pacjentami stosującymi monoterapię atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 37. Próby wątrobowe – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapii atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).

Badanie	Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			OR (95% CI)	Wartość p	NNT#
	n	N	%	n	N	%			
ALT i/lub AST $\geq 3 \times$ ULN									
Cruz-Fernandez 2005	1	218	0,5	0	230	0,0	3,18 (0,13; 78,47)	0,480	-

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginowa; ULN – górna granica normy.

4.2.2.16 Zgony

W zakresie zgonów, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) a pacjentami stosującymi monoterapię atorwastatyną – patrz tabela poniżej.

Tabela 38. Zgony – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapii atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).

Badanie	Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			OR (95% CI)	Wartość p	NNT#
	n	N	%	n	N	%			
ALT i/lub AST $\geq 3 \times$ ULN									
Cruz-Fernandez 2005	0	280	0,0	1*	230	0,4	0,35 (0,01; 8,56)	0,518	-

* pacjent zmarł z powodu zawału serca, zdarzenie najprawdopodobniej nie było związane ze stosowanym leczeniem.

4.2.2.2 Dawka atorwastatyny podwojona w grupie kontrolnej

W zakresie badań, w których pacjenci w grupie kontrolnej stosowali podwojoną dawkę atorwastatyny, bezpieczeństwo raportowano w badaniu Bays 2013 oraz w badaniu Stein 2004.

4.2.2.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

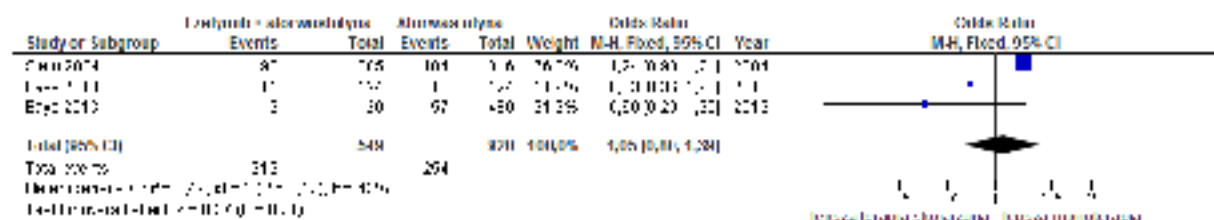
W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) a pacjentami stosującymi monoterapię atorwastatyną – patrz tabela poniżej.

Tabela 39. Zdarzenia niepożądane ogółem - ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapii atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej)

Badanie		Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			OR (95% CI)	Wartość p	NNT#
		n	N	%	n	N	%			
Bays 2013*	Okres 1.	9	120	7,5	57	480	11,9	0,60 [0,29; 1,25]	0,175	-
	Okres 2.	11	124	8,9	13	124	10,5	0,83 [0,36; 1,93]	0,668	-
Stein 2004		193	305	63,3	184	316	58,2	1,24 [0,90; 1,71]	0,198	-
Metaanaliza (fixed model)								1,05 [0,80; 1,39]	0,71	-

*pacjenci z przynajmniej jednym zdarzeniem niepożądanym.

Rysunek 18. Zdarzenia niepożądane ogółem - ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapii atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej)



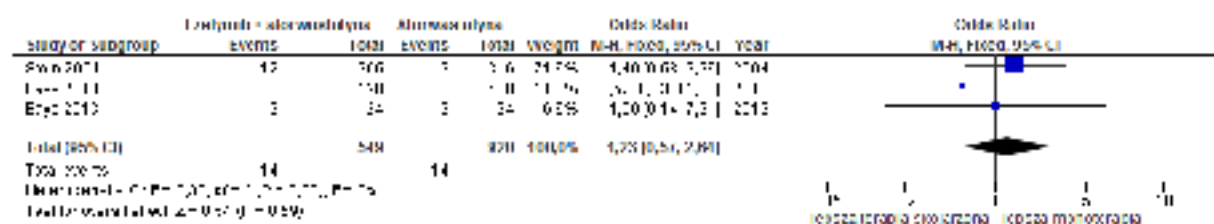
4.2.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

W zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) a pacjentami stosującymi monoterapię atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 40. Poważne zdarzenia niepożądane - ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapii atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej)

Badanie		Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			OR (95% CI)	Wartość p	NNT#
		n	N	%	n	N	%			
Bays 2013*	Okres 1.	0	120	0,0	3	480	0,6	0,57 [0,03; 11,03]	0,707	-
	Okres 2.	2	124	1,6	2	124	1,6	1,00 [0,14; 7,21]	1,000	-
Stein 2004		12	305	3,9	9	316	2,8	1,40 [0,58; 3,36]	0,456	-
Metaanaliza (fixed model)								1,23 [0,57; 2,64]	0,59	-

Rysunek 19. Poważne zdarzenia niepożądane - ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).



4.2.2.23 Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem

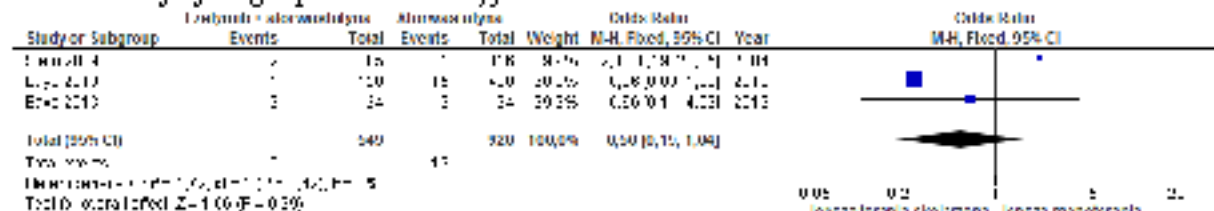
W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) a pacjentami stosującymi monoterapię atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 41. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem - ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).

Badanie	Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyna			OR (95% CI)	Wartość p	NNT#	
	n	N	%	n	N	%				
Bays 2013*	Okres 1.	1	120	0,8	3	480	3,1	0,26 [0,03; 1,99]	0,195	-
	Okres 2.	2	124	1,6	2	124	2,4	0,66 [0,11; 4,03]	0,654	-
Stein 2004**	2	305	0,7	1	316	0,3	2,08 [0,19; 23,05]	0,551	-	
Metaanaliza (fixed model)							0,56 [0,19; 1,64]	0,29	-	

* zdarzenia ocenione przez badacza jako związane ze stosowanym leczeniem; ** poważne zdarzenia niepożądane związane najprawdopodobniej ze stosowanym leczeniem.

Rysunek 20. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem - ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).



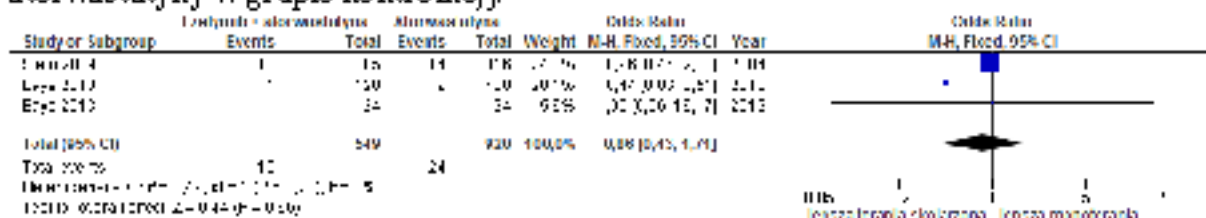
4.2.2.2.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi terapią skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) a pacjentami stosującymi monoterapię atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 42. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapii atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).

Badanie		Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			OR (95% CI)	Wartość p	NNT#
		n	N	%	n	N	%			
Bays 2013	Okres 1.	1	120	0,8	9	480	1,9	0,44 (0,06; 3,51)	0,438	-
	Okres 2.	1	124	0,8	1	124	0,8	1,00 (0,06; 16,17)	1,000	-
Stein 2004		13	305	4,3	14	316	4,4	0,96 (0,44; 2,08)	0,918	-
Metaanaliza (fixed model)								0,86 (0,43; 1,71)	0,66	-

Rysunek 21. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapii atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).



4.2.2.2.5 Próby wątrobowe

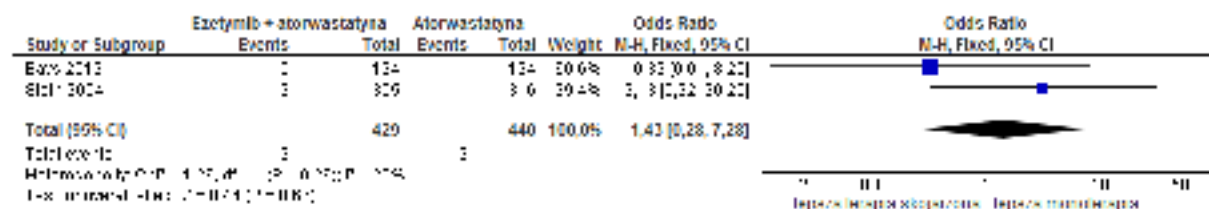
W zakresie wyników badań laboratoryjnych wątroby, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi terapią skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) a pacjentami stosującymi monoterapię atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 43 Próby wątrobowe - ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).

Badanie		Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
		n	N	%	n	N	%			
ALT $\geq 3 \times$ ULN										
Bays 2013	Okres 2.	0	124	0,0	1	124	0,8	0,33 (0,01; 8,20)	0,499	-
ALT i/lub AST $\geq 3 \times$ ULN										
Bays 2013	Okres 2.	0	124	0,0	1	124	0,8	0,33 (0,01; 8,20)	0,499	-
	Stein 2004	3*	305	1,0	1	316	0,3	3,13 (0,32; 30,25)	0,324	-
Metaanaliza (fixed model)								1,43 (0,28; 7,28)	0,66	-
Fosfataza alkaliczna $\geq 3 \times$ ULN										
	Stein 2004	0	305	0,0	1	316	0,3	0,34 (0,01; 8,48)	0,514	-

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginowa; ULN – górna granica normy; * w tekście podano, że dwóch pacjentów z grupy badanej miało ALT i/lub AST $\geq 3 \times$ ULN; w zakresie pozostałych parametrów (ALT $\geq 5, 10 \times$ ULN, AST $\geq 3, 5$ i $10 \times$ ULN, ALT i AST ≥ 5 i $10 \times$ ULN), w żadnym z badań nie raportowano żadnych przypadków pacjentów z takimi wynikami.

Rysunek 22 Próby wątrobowe - ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).



4.2.2.2.6 Zgony

W badaniu Bays 2013 nie odnotowano żadnych zgonów. W zakresie zgonów, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami o trzymającymi terapią skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) a pacjentami stosującymi monoterapię atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 44. Zgony - ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).

Badanie	Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
Stein 2004*	0	305	0,0	1*	316	0,3	0,34 (0,01; 8,48)	0,514	-

* pacjent zmarł z powodu zawału serca, zdarzenie najprawdopodobniej nie było związane ze stosowanym leczeniem.

4.2.2.2.7 Pozostałe zdarzenia niepożądane

W zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi terapią skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) a pacjentami stosującymi monoterapię atorwastatyną - patrz tabela poniżej.

Tabela 45. Pozostałe zdarzenia niepożądane - ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapii atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej)

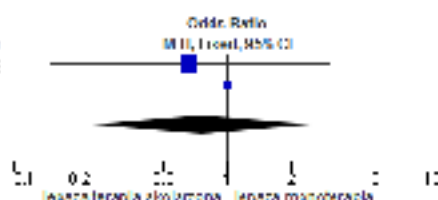
Badanie	Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Monoterapia atorwastatyną			OR (95 CI)	Wartość p	NNT#	
	n	N	%	n	N	%				
Zdarzenia związane z przewodem pokarmowym										
Bays 2013	Okres 1.	2	120	1,7	12	480	2,5	0,66 (0,15; 2,99)	0,5912	-
	Okres 2.	2	124	1,6	2	124	1,6	1,00 (0,14; 7,21)	1,0000	-
Metaanaliza (fixed model)								0,76 (0,23; 2,48)	0,65	-
Reakcje alergiczne										
Bays 2013	Okres 1.	0	120	0,0	2	480	0,4	0,79 (0,04; 16,65)	0,882	-
	Okres 2.	0	124	0,0	1	124	0,8	0,33 (0,01; 8,20)	0,499	-
Metaanaliza (fixed model)								0,52 (0,06; 4,78)	0,56	-
CK $\geq 10 \times$ ULN										
Stein 2004	0	305	0,0	1	316	0,3	0,34 (0,01; 8,48)	0,514	-	
Najczęstsze zdarzenia niepożądane > 5 - Stein 2004										
Zakażenia górnych dróg oddechowych	72	305	23,6	68	316	21,5	1,13 (0,77; 1,64)	0,534	-	
Bóle mięśni	27	305	8,9	25	316	7,9	1,13 (0,64; 2,00)	0,672	-	
Ból brzucha	24	305	7,9	28	316	8,9	0,88 (0,50; 1,55)	0,656	-	
Ból głowy	18	305	5,9	16	316	5,1	1,18 (0,59; 2,35)	0,647	-	
Ból mięśni szkieletowych	21	305	6,9	19	316	6,0	1,16 (0,61; 2,20)	0,658	-	
Bóle stawów	12	305	3,9	19	316	6,0	0,64 (0,31; 1,34)	0,238	-	

CK – kinaza kreatynowa; ULN – górna granica normy.

Rysunek 23. Pozostałe zdarzenia niepożądane - ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej):

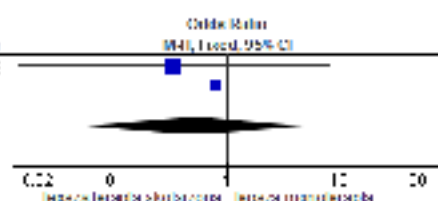
a) zdarzenia związane z przewodem pokarmowym

Study or Subgroup	Erytrom + atorwastatyna		atorwastatyna		Weight	M-H, Fixed, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Eryc 2212	3	30	13	430	70.9%	0,36 [0,15, 0,53]	2013
Test = 0,11	2	10	2	10	29.1%	1,0 [0,11, 1,9]	2011
Total (95% CI)		244		904	100.0%	0,76 [0,21, 1,28]	
Test for heterogeneity: I ² = 0,0; tau ² = 0,000; chi ² = 0,0; P = 0,95	1		14				
Test for overall effect: Z = 0,46; P = 0,65							



b) reakcje alergiczne

Study or Subgroup	Erytrom + atorwastatyna		Atorwastatyna		Weight	M-H, Fixed, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Eryc 2212	0	34	34	430	100%	0,33 [0,0, 0,62]	2013
Test = 0,11	0	10	0	10	0%	1,0 [1,0, 1,0]	2011
Total (95% CI)		244		904	100.0%	0,32 [0,00, 0,78]	
Test for heterogeneity: I ² = 0,0; tau ² = 0,000; chi ² = 0,0; P = 0,95	1		14				
Test for overall effect: Z = 0,68; P = 0,49							



5 Dyskusja i ograniczenia

5.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu złożonego Atozet[®] (ezetymib/atorwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów (LDL-C > 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, w porównaniu do terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna).

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, The Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Do dnia 04.01.2016 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna:

- 1 badanie (Bays 2015a) porównujące preparat złożony z terapią skojarzoną za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego. Jakość tego badania określono jako wysoką (badanie uzyskało maksymalną liczbę punktów w pięciopunktowej skali Jadad).

Charakterystyka wejściowa pacjentów z jedyne zidentyfikowanego badania (Bays 2015a) porównującego terapię złożoną względem terapii skojarzonej, nie w pełni odpowiadała wnioskowanej populacji (do badania włączano pacjentów z hipercholesterolemią (brak informacji dotyczącej zdarzeń sercowych, hipercholesterolemii rodzinnej) przyjmujących wcześniej jak i naiwnych na statyny). W związku z powyższym, w celu wykonania analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji pacjentów bardziej zbliżonej do wnioskowanej populacji, do niniejszej analizy włączono również badania porównujące terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) z monoterapią atorwastatyną. Przyjęto, że wyniki uzyskane w zakresie porównania terapii skojarzonej z monoterapią, będą adekwatne dla terapii preparatem złożonym.

Do dnia 04.01.2016 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego 9 badań:

- 5 badań porównujących terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) z monoterapią atorwastatyną, w których zarówno pacjentom z grupy badanej jak i

pacjentom z grupy kontrolnej podawano identyczne dawki atorwastatyny (Cruz-Fernandez 2005, Gagne 2002a, Lou 2014, Padhy 2013, Pearson 2005a);

- 4 badania porównujące terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) z monoterapią atorwastatyną, w których pacjentom z grupy kontrolnej podawano co najmniej podwojoną dawkę atorwastatyny (Okada 2011, Piorkowski 2007, Bays 2013, Stein 2004).

W przypadku sześciu badań (Stein 2004, Pearson 2005a, Cruz-Fernandez 2005, Padhy 2013, Bays 2013, Gagne 2002a) ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie. Maksymalną liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5 punktów, otrzymało badanie Pearson 2005a, Cruz-Fernandez 2005, Padhy 2013 i Bays 2013. Pozostałe badania otrzymały po 4 punkty w skali Jadad.

W przypadku trzech badań (Piorkowski 2007, Okada 2011, Luo 2014) ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie. Badanie Piorkowski 2007 i Okada 2011 otrzymały po 2 punkty w skali Jadad. Oba nie były zaślepione oraz nie posiadały opisu metody zaślepienia randomizacji. Badanie Lou 2014 otrzymało 1 punkt w skali Jadad. Punktację niniejszego badania, dodatkowo obniżył fakt braku opisu pacjentów, którzy przerwali badanie.

Zarówno w przypadku badania Bays 2015a jak i w przypadku badań porównujących terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) względem monoterapii atorwastatyną w zakresie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- względna (procentowa) zmiana parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej.

W zakresie bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- próby wątrobowe;
- zgony.

W przypadku badań porównujących terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) względem monoterapii atorwastatyną w zakresie analizy skuteczności oceniono dodatkowo:

- wartość parametrów lipidowych po zakończeniu leczenia;
- odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C;
- grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej po zakończeniu leczenia.

W toku przeszukiwań baz danych odnaleziono ponadto 11 badań wtórnych. Nie zidentyfikowano żadnej pracy, która miałaby charakter przeglądu, i dotyczyłaby

porównania preparatu złożonego (ezetymib/ atorwastatyna) z terapią skojarzoną za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii. Wszystkie opracowania wtórne zidentyfikowane w niniejszej analizie odnoszą się do badań porównujących terapię skojarzoną względem monoterapii atorwastatyną.

Poniżej zebrano wyniki analizy Badania Bays 2015a oraz wyniki analizy badań porównujących terapię skojarzoną z mono terapią atorwastatyną.

Preparat złożony vs terapia skojarzona oddzielnymi preparatami

Skuteczność

- **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy preparatem złożonym ezetymib/atorwastatyna a terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych ($p > 0,05$):
 - o względna (procentowa) zmiana poziomu LDL -C w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia;
 - o względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych (TC, TG, HDL -C, nie-HDL -C, apolipoproteiny B) w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia.

Bezpieczeństwo

- **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy preparatem złożonym ezetymib/atorwastatyna a terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych ($p > 0,05$):
 - o zdarzenia niepożądane ogółem;
 - o poważne zdarzenia niepożądane;
 - o zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem;
 - o zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
 - o próby wątrobowe;
 - o pozostałe zdarzenia niepożądane (zdarzenia związane z pęcherzykiem żółciowym, zdarzenia związane z przewodem pokarmowym, reakcje alergiczne, CK).

Terapia skojarzona vs monoterapia atorwastatyną

Badania porównujące terapię skojarzoną z monoterapią atorwastatyną podzielono w opraciu o kryterium podawanej dawki atorwastatyny. We wszystkich schematach dawka ezetymibu była stała i wynosiła 10 mg/d.

Taka sama dawka atorwastatyny zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej

Skuteczność

- wynik **istotny statystycznie** na korzyść terapii skojarzonej (ezetymib + atorwastatyna) uzyskano w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych:
 - o względna (procentowa) zmiana poziomu parametrów lipidowych (LDL-C, TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteiny B), w odniesieniu do wartości wyjściowej oraz takich parametrów jak stosunek LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C ($p < 0,001$, w przypadku HDL-C $p = 0,02$);
 - o odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C ≤ 100 mg/dl ($p < 0,001$).

Dwa pozostałe punkty końcowe:

- wartość parametrów lipidowych po zakończeniu leczenia (punkt oceniany w przypadku badań, w których nie przedstawiono względnej (procentowej) zmiany parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej);
- grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej po zakończeniu leczenia;

oceniane w zakresie skuteczności, przedstawiono w sposób opisowy (ze względu na brak odpowiednich danych, w zakresie powyższych punktów końcowych, nie można było wykonać własnych analiz statystycznych). Niniejsze punkty końcowe oceniano w badaniu Lou 2014.

W badaniu Lou 2014 po 12 miesiącach leczenia, poziom TC, LDL-C, HDL-C oraz CRP zmalał, natomiast poziom HDL-C podniósł się zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej. Grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej i blaszka miażdżycowa zmalała, a wartość średnicy tętnicy szyjnej wzrosła zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej.

W badaniu Padhy 2013 (jedyne zidentyfikowane badanie, w którym pacjenci z grupy badanej przyjmowali preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna), natomiast pacjenci z grupy kontrolnej stosowali monoterapię atorwastatyną), wyniki również były raportowane w sposób uniemożliwiający wykonanie własnych statystyk (wartości ocenianych parametrów lipidowych raportowano jako ich względną (procentową) zmianę w odniesieniu do wartości wyjściowej, przy czym dla uzyskanych wyników, nie przedstawiono wartości SD/SE/95% przedziału ufności). Po 4 tygodniach leczenia, w zakresie większości ocenianych parametrów lipidowych (TC, LDL-C, VLDC-C, TG i Ox-LDL) uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść terapii preparatem złożonym względem monoterapii atorwastatyną (wartość p od 0,003 do 0,041).

Bezpieczeństwo

- **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny a monoterapią atorwastatyną w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych ($p > 0,05$):

- o zdarzenia niepożądane ogółem;
- o poważne zdarzenia niepożądane;
- o zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem;
- o zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- o próby wątrobowe;
- o pozostałe zdarzenia niepożądane (zgony).

Dawka atorwastatyny podwojona w grupie kontrolnej

Skuteczność

- wynik **istotny statystycznie** na korzyść terapii skojarzonej (ezetymib + atorwastatyna) uzyskano w zakresie większości ocenianych punktów końcowych:
 - o względna (procentowa) zmiana poziomu parametrów lipidowych (LDL-C, TC, nie-HDL-C, apolipoproteiny B) w odniesieniu do wartości wyjściowej oraz takich parametrów jak stosunek LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, apolipoproteiny B/apolipoproteiny AI ($p < 0,001$; w przypadku apolipoprotein B $p < 0,004$);
 - o odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C < 100 mg/dl lub LDL-C < 70 mg/dl ($p < 0,001$).

Pod względem pozostałych punktów końcowych ((TG, HDL-C, apolipoproteina AI, CRP o wysokiej czułości) **nie wykazano różnic istotnych statystycznie** między terapią skojarzoną (ezetymib+atorwastatyna) a mono terapią atorwastatyną ($p < 0,05$).

Podobne wyniki uzyskano również w obrębie subpopulacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną (subpopulacja pacjentów oceniana w badaniu Stein 2004). Wyjątek stanowi względna (procentowa) zmiana poziomu TG. W zakresie niniejszego punktu końcowego, dla pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść terapii skojarzonej ($p = 0,03$).

Pozostałe punkty końcowe:

- wartość parametrów lipidowych po zakończeniu leczenia (punkt oceniany w przypadku badań, w których nie przedstawiono względnej (procentowej) zmiany parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej);

oceniane w zakresie skuteczności, przedstawiono w sposób opisowy (ze względu na brak odpowiednich danych, w zakresie powyższych punktów końcowych, nie można było wykonać własnych analiz statystycznych). Niniejsze punkty końcowe oceniano w badaniu Okada 2011 i badaniu Piorkowski 2007.

W badaniu Okada 2011 po 12 tygodniach, poziom TC oraz LDL-C zmalał zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej. Natomiast poziom TG zmalał oraz poziom HDL-C wzrósł jedynie w grupie pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną.

W badaniu Piorkowski 2007 po 4 tygodniach leczenia, poziom HDL-C oraz TG zmalał zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej.

Bezpieczeństwo

- **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny a monoterapią atorwastatyną w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych ($p < 0,05$):
 - o zdarzenia niepożądane ogółem;
 - o poważne zdarzenia niepożądane;
 - o zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem;
 - o zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
 - o próby wątrobowe;
 - o pozostałe zdarzenia niepożądane (zgony, zdarzenia związane z przewodem pokarmowym, reakcje alergiczne, CK).

5.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

- niewielką liczbę badań włączonych do analizy skuteczności w zakresie porównania terapii złożonej względem terapii skojarzonej - zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna, w którym charakterystyka wejściowa pacjentów nie w pełni odpowiadała wnioskowanej populacji:
 - o do badania Bays 2015a kwalifikowano pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią zarówno leczonych jak i nieleczonych statynami przed włączeniem do badania. W kryteriach włączenia nie wspomniano nic na temat rekrutacji pacjentów w stanie po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanie po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, z hipercholesterolemią rodzinną (patrz aneks 4). Charakterystyka wejściowa populacji również nie potwierdza udziału w badaniu pacjentów z powyższymi schorzeniami (patrz aneks 5);
- konieczność włączenia do analizy badań porównujących terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) względem monoterapii atorwastatyną, w celu

wykonania analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji pacjentów bardziej zbliżonej do wnioskowanej populacji:

- o wyniki uzyskane w zakresie analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii złożonej względem terapii skojarzonej wykazały, że terapia produktem złożonym stanowi odpowiednik dla terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami (zarówno w zakresie analizy skuteczności jak i w zakresie analizy bezpieczeństwa nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą pacjentów stosujących terapię złożoną a grupą pacjentów stosujących terapię skojarzoną). W związku z powyższym, przyjęto, że wyniki uzyskane w zakresie porównania terapii skojarzonej z monoterapią, będą adekwatne dla terapii preparatem złożonym;
- niewielką liczbę badań porównujących terapię skojarzoną z monoterapią atorwastatyną, w których wnioskowana populacja w 100% pokrywałaby się z charakterystyką wejściową pacjentów zakwalifikowanych do badania
 - o jedynie w przypadku badania Stein 2004, w kryteriach włączenia wyraźnie zaznaczono, że rekrutowano pacjentów z LDL-C >130 mg/dl, w przypadku pozostałych badań, włączano osoby, u których LDL-C >100 mg/dl, ze względu na brak dostępu do innych badań, do niniejszej analizy włączono badania, w których uczestniczyli pacjenci z hipercholesterolemią i LDL-C >100 mg/dl;
 - o jedynie do badania Cruz-Fernandez 2005 (jak wskazują na to kryteria włączenia) oraz do badania Stein 2004 (jak wskazuje na to charakterystyka wejściowa populacji) kwalifikowano pacjentów w stanie po zawale serca, bądź przezskórnej interwencji wieńcowej (w badaniu Stein 2004 rekrutowano pacjentów z pomostowaniem aortalno-wieńcowym), do badania Stein 2005 włączano również pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, oraz w badaniu Okada 2011 ~50% populacji stanowili pacjenci po przebytych zawale serca. Jak przedstawiono powyżej, ze względu na niewielką liczbę badań, do których rekrutowano pacjentów z hipercholesterolemią w stanie po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanie po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, bądź pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, do niniejszej analizy włączano badania do których rekrutowano pacjentów z chorobą wieńcową, bądź miażdżycą. Przyjęto założenie, że pacjenci z chorobą wieńcową mogą reprezentować osoby w stanie po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), natomiast pacjenci z miażdżycą osoby w stanie po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej. W celu ustalenia punktu odcięcia przyjęto założenie, że pacjenci z powyższymi schorzeniami (chorobą wieńcową, bądź chorobą miażdżycową) muszą

stanowić przynajmniej 50% całkowitej populacji uwzględnionej w danym badaniu;

- spośród badań porównujących terapię skojarzoną z monoterapią atorwastatyną, 3 badania należą do badań otwartych (Piorkowski 2007, Okada 2011, Luo 2014), co przyczyniło się do obniżenia ich punktacji w skali Jadad;
- w przypadku niektórych punktów końcowych konieczne było przeliczenie wartości błędu standardowego (SE) lub przedziału ufności (CI) na odchylenie standardowe (SD) w celu przeprowadzenia odpowiednich obliczeń;
- brak możliwości wykonania własnych statystyk (włączenia do metaanalizy) niektórych badań (Lou 2014, Padhy 2013, Okada 2011, Piorkowski 2007) ze względu na brak odpowiednich danych, w zakresie punktów końcowych ocenianych w niniejszych badaniach:
 - o w badaniu Lou 2012, Okada 2011 oraz Piorkowski 2007 wyniki uzyskane w zakresie większości parametrów lipidowych raportowano jako wartość na początku oraz na końcu badania (wyników nie przedstawiono w postaci względnej zmiany);
 - o w badaniu Padhy 2013 wyniki uzyskane w zakresie parametrów lipidowych raportowano jako ich względną (procentową) zmianę w odniesieniu do wartości wyjściowej. Dla uzyskanych wyników, nie przedstawiono wartości SD/SE/95% przedziału ufności, dlatego też nie można ich było wykorzystać w celu przedstawienia własnych statystyk;
- brak opracowań wtórnych dotyczących porównania preparatu złożonego ezetyminy/atorwastatyna względem terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami ezetyminy i atorwastatyny - brak możliwości porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi wynikami (wszystkie opracowania wtórne zidentyfikowane w niniejszej analizie odnosiły się do badań porównujących terapię skojarzoną względem monoterapii atorwastatyną).

5.3 Wyniki innych analiz

Zidentyfikowano 11 opracowań wtórnych. Wszystkie opracowania wtórne zidentyfikowane w niniejszej analizie odnosiły się do badań porównujących terapię skojarzoną za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) względem monoterapii atorwastatyną. Wśród uwzględnionych przeglądów:

- 8 opracowań dotyczyło oceny skuteczności terapii skojarzonej (ezetymib + atorwastatyna) względem monoterapii atorwastatyną (Angelopoulos 2009, Ara 2008, Gupta 2010, Mauro 2003, Mikhailidis 2007, Mikhailidis 2001, Santee 2012, Sharma 2009);

- 3 opracowania dotyczyły oceny bezpieczeństwa terapii skojarzonej (ezetymib + atorwastatyna) względem monoterapii atorwastatyną (Kashani 2008, Lou 2015, Slim 2008).

Spośród badań włączonych do zidentyfikowanych przeglądów, 4 badania (Cruz-Fernandez 2005, Gagne 2002, Pearson 2005, Stein 2004) spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. Pozostałe badania uwzględnione w wyżej wymienionych przeglądach nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy, przyczyny ich wykluczenia przedstawiono w aneksie 3.

Prezentowane w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych wyniki pokrywają się w znacznej mierze z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania dotyczącej oceny skuteczności terapii skojarzonej (ezetymib + atorwastatyna) w porównaniu do monoterapii atorwastatyną. Wyniki uzyskane w zakresie skuteczności, w przypadku większości analizowanych punktów końcowych faworyzowały terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna). W zakresie analizy bezpieczeństwa autorzy przeglądów włączonych do niniejszej analizy wykazali, że terapia skojarzona (ezetymib + atorwastatyna) ma porównywalny profil bezpieczeństwa względem monoterapii atorwastatyną (w zidentyfikowanych przeglądach nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie analizy bezpieczeństwa między pacjentami stosującymi terapię skojarzoną a pacjentami przyjmującymi atorwastatynę w monoterapii).

Z dostępnych badań wtórnych wynika, że terapia skojarzona (ezetymib + atorwastatyna) stanowi skuteczną oraz bezpieczną opcję terapeutyczną w przypadku leczenia hipercholesterolemii.

5.4 Siła dowodów

Preparat złożony vs terapia skojarzona

Przegląd badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatem złożonym wskazuje na umiarkowaną ocenę siły dowodów - prezentowane dane pochodzą z 1 randomizowanego badania klinicznego, w którym łącznie uczestniczyło 734 pacjentów, w tym 367 leczonych preparatem złożonym. Badanie włączone do przeglądu charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego ocenionym wg kryteriów Jadad. Aspektem mogącym ograniczyć siłę dowodów płynącą z niniejszego badania, jest charakterystyka wejściowa pacjentów, która nie w pełni odpowiada wnioskowanej populacji.

Nie mniej jednak brak jest podstaw do podważenia wiarygodności wyników otrzymanych z badania Bays 2015a, ponieważ nieuzasadnione wydaje się, aby preparat złożony był mniej skuteczny od terapii skojarzonej substancjami czynnymi wchodzącymi w skład tego preparatu złożonego podawanymi oddzielnie. Ponadto, przyjmowanie preparatów

złożonych zwiększa poziom dostosowywania się pacjentów do zaleceń lekarza (ang. *compliance*), przyczynia się do uniknięcia efektu wyptukiwania (tj. efektu, który ma miejsce, jeśli dwa leki stosowane są w krótkim odstępie czasu) oraz zwiększa wygodę pacjenta.

Terapia skojarzona vs monoterapia atorwastatyną

Przegląd badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej wskazuje również na umiarkowaną ocenę siły dowodów - prezentowane dane pochodzą z 9 randomizowanych badań klinicznych, w których łącznie uczestniczyło 3 609 pacjentów, w tym 1 783 leczonych terapią skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) oraz 15 pacjentów leczonych preparatem złożonym (w toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano jedno badanie, w którym porównywano terapię złożoną (ezetymib/atorwastatyna) względem monoterapii atorwastatyną). Badania włączone do przeglądu charakteryzują się niskim (6 badań) do wysokiego (3 badania otwarte) ryzykiem błędu systematycznego ocenionym wg kryteriów Jadad. Aspektem mogącym ograniczyć siłę dowodów płynącą z niektórych badań, są różnice w charakterystyce wejściowej włączanych pacjentów a wnioskowanym wskazaniem.

6 Podsumowanie i wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu złożonego Atozet® (ezetymib/atorwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów (LDL-C > 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, w porównaniu do terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna).

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, The Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Do dnia 04.01.2016 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna:

- 1 badanie (Bays 2015a) porównujące preparat złożony z terapią skojarzoną za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego.

Charakterystyka wejściowa pacjentów z jedynego zidentyfikowanego badania (Bays 2015a) porównującego terapię złożoną względem terapii skojarzonej, nie w pełni odpowiadała wnioskowanej populacji (do badania włączano pacjentów z hipercholesterolemią przyjmujących wcześniej jak i naiwnych na statyny (brak informacji dotyczące zdarzeń sercowych, hipercholesterolemii rodzinnej)). W związku z powyższym, w celu wykonania analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji pacjentów bardziej zbliżonej do wnioskowanej populacji, do niniejszej analizy włączono również badania porównujące terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) z monoterapią atorwastatyną. Przyjęto, że wyniki uzyskane w zakresie porównania terapii skojarzonej z monoterapią, będą adekwatne dla terapii preparatem złożonym.

Do dnia 04.01.2016 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego 9 badań:

- 5 badań porównujących terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) z monoterapią atorwastatyną, w których zarówno pacjentom z grupy badanej jak i pacjentom z grupy kontrolnej podawano identyczne dawki atorwastatyny (Cruz-Fernandez 2005, Gagne 2002a, Lou 2014, Padhy 2013, Pearson 2005a);
- 4 badania porównujące terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) z monoterapią atorwastatyną, w których pacjentom z grupy kontrolnej podawano

co najmniej podwojoną dawkę atorwastatyny [Okada 2011, Piorkowski 2007, Bays 2013, Stein 2004].

Preparat złożony vs terapia skojarzona oddzielnymi preparatami

Na podstawie analizy badania Bays 2015a w zakresie skuteczności:

- nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym ezetymib/atorwastatyna a terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych:
 - o względna (procentowa) zmiana poziomu parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej.

W zakresie bezpieczeństwa:

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

Terapia skojarzona vs monoterapia atorwastatyną

Badania porównujące terapię skojarzoną z monoterapią atorwastatyną podzielono w oparciu o kryterium podawanej dawki atorwastatyny.

Taka sama dawka atorwastatyny zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej

W zakresie analizy skuteczności:

- wynik istotny statystycznie na korzyść terapii skojarzonej (ezetymib + atorwastatyna) uzyskano w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych:
 - o względna (procentowa) zmiana poziomu parametrów lipidowych, w odniesieniu do wartości wyjściowej;
 - o odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C

Pozostałe punkty końcowe przedstawiono w sposób opisowy (ze względu na brak odpowiednich danych, w zakresie powyższych punktów końcowych, nie można było wykonać własnych analiz statystycznych).

W badaniu Padhy 2013 (jedyne zidentyfikowane badanie, w którym pacjenci z grupy badanej przyjmowali preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna), natomiast pacjenci z grupy kontrolnej stosowali monoterapię atorwastatyną), wyniki również były raportowane w sposób uniemożliwiający wykonanie własnych statystyk. Dla większości punktów końcowych ocenianych w powyższym badaniu uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść terapii preparatem złożonym względem monoterapii atorwastatyną.

W zakresie analizy bezpieczeństwa:

- **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny a monoterapią atorwastatyną w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych.

Dawka atorwastatyny podwojona w grupie kontrolnej

W zakresie analizy skuteczności:

- wynik **istotny statystycznie** na korzyść terapii skojarzonej (ezetymib + atorwastatyna) uzyskano w zakresie większości ocenianych punktów końcowych:
 - o względna (procentowa) zmiana poziomu parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej;
 - o odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C

Podobne wyniki uzyskano również w obrębie subpopulacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną. Pozostałe punkty końcowe przedstawiono w sposób opisowy (ze względu na brak odpowiednich danych, w zakresie powyższych punktów końcowych, nie można było wykonać własnych analiz statystycznych).

W zakresie analizy bezpieczeństwa:

- **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny a monoterapią atorwastatyną w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych.

Podsumowując, na podstawie wyników uzyskanych z badania Bays 2015, zastosowanie preparatu złożonego ezetymib/ atorwastatyna stanowi równie skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu hipercholesterolemii w porównaniu z terapią skojarzoną za pomocą obecnie refundowanych produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna).

W kontekście wyników uzyskanych z badań porównujących terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) względem monoterapii atorwastatyną, wykazano, że zastosowanie terapii skojarzonej w populacji dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią (LDL-C > 100 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 stanowi istotnie skuteczniejszą oraz równie bezpieczną opcję terapeutyczną w porównaniu do monoterapii atorwastatyną. Zatem, stosowanie produktu złożonego (ezetymib/atorwastatyna) w powyżej zdefiniowanej populacji powinna cechować co najmniej podobna skuteczność kliniczna oraz z blizny profil bezpieczeństwa co terapię skojarzoną.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tabela 46. Strategia przeszukiwania bazy PubMed - data przeszukiwania: 29.12.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Atorvastatin Calcium[MeSH Terms]	5123
#2	Atorvastatin Calcium[Text Word]	5198
#3	Calcium, Atorvastatin[Text Word]	0
#4	Atorvastatin Calcium Trihydrate[Text Word]	2
#5	Calcium Trihydrate, Atorvastatin[Text Word]	6
#6	Trihydrate, Atorvastatin Calcium[Text Word]	6
#7	Atorvastatin, Calcium Salt[Text Word]	0
#8	Calcium Salt Atorvastatin[Text Word]	41
#9	Atorvastatin Calcium Hydrate[Text Word]	1
#10	Calcium Hydrate, Atorvastatin[Text Word]	10
#11	Hydrate, Atorvastatin Calcium[Text Word]	8
#12	Atorvastatin Calcium Anhydrous[Text Word]	2
#13	Anhydrous, Atorvastatin Calcium[Text Word]	2
#14	Calcium Anhydrous, Atorvastatin[Text Word]	2
#15	Atorvastatin[Text Word]	7222
#16	Lipitor[Text Word]	154
#17	Liptonorm[Text Word]	1
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	7250
#19	Ezetimibe[MeSH Terms]	1483
#20	Ezetimibe[Text Word]	2259
#21	Ezetimib[Text Word]	27
#22	Ezetrol[Text Word]	18
#23	Zetia[Text Word]	38
#24	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	2270
#25	#18 AND #24	307
#26	randomized controlled trial[pt]	402258
#27	controlled clinical trial[pt]	487295
#28	randomized[tiab]	363873
#29	clinical trials as topic[mesh:noexp]	173768
#30	randomly[tiab]	244719
#31	trial[ti]	146205
#32	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	967272
#33	animals [mh] NOT humans [mh]	4162214
#34	#32 NOT #33	895704
#35	#25 AND #34	135

Tabela 47. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library - data przeszukiwania: 04.01.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Atorvastatin Calcium	183
#2	Calcium, Atorvastatin	183
#3	Atorvastatin Calcium Trihydrate	0
#4	Calcium Trihydrate, Atorvastatin	0
#5	Trihydrate, Atorvastatin Calcium	0
#6	Atorvastatin, Calcium Salt	8
#7	Calcium Salt Atorvastatin	8
#8	Atorvastatin Calcium Hydrate	1
#9	Calcium Hydrate, Atorvastatin	1
#10	Hydrate, Atorvastatin Calcium	1
#11	Atorvastatin Calcium Anhydrous	0
#12	Anhydrous, Atorvastatin Calcium	0
#13	Calcium Anhydrous, Atorvastatin	0
#14	Atorvastatin	3286
#15	Lipitor	45
#16	Liptonorm	1
#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	3289
#18	Ezetimibe	710
#19	Ezetimib	4
#20	Ezetrol	2
#21	Zetia	5
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	711
#23	#17 AND #22	219

Tabela 48. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) - data przeszukiwania: 29.12.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'atorvastatin plus ezetimibe'/exp OR 'atorvastatin plus ezetimibe' [embase]/lim	43
#2	'atorvastatin'/exp OR 'atorvastatin' AND [embase]/lim	27287
#3	'ezetimibe'/exp OR 'ezetimibe' AND [embase]/lim	7156
#4	#2 AND #3	3135
#5	#1 OR #4	3136
#6	#5 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	496

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tabela 49. Strategia przeszukiwania bazy PubMed - data przeszukiwania: 05.01.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Atorvastatin Calcium[MeSH Terms]	5129
#2	Atorvastatin Calcium[Text Word]	5204
#3	Calcium, Atorvastatin[Text Word]	0
#4	Atorvastatin Calcium Trihydrate[Text Word]	2
#5	Calcium Trihydrate, Atorvastatin[Text Word]	6
#6	Trihydrate, Atorvastatin Calcium[Text Word]	6
#7	Atorvastatin, Calcium Salt[Text Word]	0
#8	Calcium Salt Atorvastatin[Text Word]	41
#9	Atorvastatin Calcium Hydrate[Text Word]	1
#10	Calcium Hydrate, Atorvastatin[Text Word]	10
#11	Hydrate, Atorvastatin Calcium[Text Word]	8
#12	Atorvastatin Calcium Anhydrous[Text Word]	2
#13	Anhydrous, Atorvastatin Calcium[Text Word]	2
#14	Calcium Anhydrous, Atorvastatin[Text Word]	2
#15	Atorvastatin[Text Word]	7227
#16	Lipitor[Text Word]	155
#17	Liptonorm[Text Word]	1
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	7255
#19	Ezetimibe[MeSH Terms]	1486
#20	Ezetimibe[Text Word]	2264
#21	Ezetimib[Text Word]	27
#22	Ezetrol[Text Word]	18
#23	Zetia[Text Word]	38
#24	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	2275
#25	#18 AND #24	307
#26	#25 Filters: Review	40

Tabela 50. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library - data przeszukiwania: 04.01.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Atorvastatin Calcium	183
#2	Calcium, Atorvastatin	183
#3	Atorvastatin Calcium Trihydrate	0
#4	Calcium Trihydrate, Atorvastatin	0
#5	Trihydrate, Atorvastatin Calcium	0
#6	Atorvastatin, Calcium Salt	8
#7	Calcium Salt Atorvastatin	8
#8	Atorvastatin Calcium Hydrate	1

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#9	Calcium Hydrate, Atorvastatin	1
#10	Hydrate, Atorvastatin Calcium	1
#11	Atorvastatin Calcium Anhydrous	0
#12	Anhydrous, Atorvastatin Calcium	0
#13	Calcium Anhydrous, Atorvastatin	0
#14	Atorvastatin	3286
#15	Lipitor	45
#16	Liptonorm	1
#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	3289
#18	Ezetimibe	710
#19	Ezetimib	4
#20	Ezetrol	2
#21	Zetia	5
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	711
#23	#17 AND #22	219

Tabela 51. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) - data przeszukiwania: 05.01.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'atorvastatin plus ezetimibe'/exp OR 'atorvastatin plus ezetimibe' [embase]/lim	43
#2	'atorvastatin'/exp OR 'atorvastatin' AND [embase]/lim	27311
#3	'ezetimibe'/exp OR 'ezetimibe' AND [embase]/lim	7168
#4	#2 AND #3	3139
#5	#1 OR #4	3139
#6	#5 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	157

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Tabela 52 Prace włączone do opracowania - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja
Preparat złożony vs terapia skojarzona oddzielnymi preparatami	
Bays 2015a	Bays HE, Chen E, Tomassini JE, McPeters G, Polis AB, Triscari J. Fixed-dose combination Ezetimibe+Atorvastatin lowers LDL-C equivalent to co-administered components in randomized trials: use of a dose-response model. <i>Fundam Clin Pharmacol</i> . 2015 Apr;29(2):209-18. doi: 10.1111/fcp.12096. Epub 2015 Feb 27
Terapia skojarzona vs monoterapia	
Bays 2013	Bays HE, Averna M, Majul C, Muller-Wieland D, De Pellegrin A, Giezek H, Lee R, Lowe RS, Brudi P, Triscari J, Farnier M. Efficacy and safety of Ezetimibe added to Atorvastatin versus Atorvastatin uptitration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. <i>Am J Cardiol</i> . 2013 Dec 15;112(12):1885-95. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.031. Epub 2013 Sep 21
Cruz-Fernandez 2005	Cruz-Fernández JM, Bedarida GV, Adgey J, Allen C, Johnson-Levonas AO, Massaad R. Efficacy and safety of Ezetimibe co-administered with ongoing Atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. <i>Int J Clin Pract</i> . 2005 Jun;59(6):619-27.
Gagne 2002a	Gagné C, Bays H.E, Weiss S.R, Mata P, Quinto K, Melino M, Cho M, Musliner T.A, Gumbiner B. Efficacy and safety of Ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia <i>American Journal of Cardiology</i> (2002) 90:10 (1084-1091). Date of Publication: 15 Nov 2002
Krempf 2015	Krempf M, Simpson RJ Jr, Ramey DR, Brudi P, Giezek H, Tomassini JE, Lee R, Farnier M. Patient and physician factors influence decision-making in hypercholesterolemia: a questionnaire-based survey. <i>Lipids Health Dis</i> . 2015 May 19;14:45. doi: 10.1186/s12944-015-0037-y.
Luo 2014	Luo P, Li L, Wang LX, Zhu H.H, Du S, Wu S.L, Han Y.G, Wang G.G. Effects of Atorvastatin in combination with Ezetimibe on carotid atherosclerosis in elderly patients with hypercholesterolemia <i>Genetics and Molecular Research</i> (2014) 13:2 (2377-2384). Date of Publication: 3 Apr 2014
Okada 2011	Okada K, Kimura K, Iwahashi N, Endo T, Himeno H, Fukui K, Kobayashi S, Shimizu M, Iwasawa Y, Morita Y, Wada A, Shigemasa T, Mochida Y, Shimizu T, Sawada R, Uchino K, Umemura S. Clinical usefulness of additional treatment with Ezetimibe in patients with coronary artery disease on statin therapy. - From the viewpoint of cholesterol metabolism. - <i>Circ J</i> . 2011;75(10):2496-504. Epub 2011 Aug 2.
Padhy 2013	Padhy BM, Yadav R, Gupta YK. Hypolipidaemic and anti-inflammatory effects of fixed dose combination of Atorvastatin plus Ezetimibe in Indian patients with dyslipidaemia. <i>Singapore Med J</i> . 2013 Feb;54(2):90-5.
Pearson 2005a	Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community-based, randomized trial of Ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the Ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. <i>Mayo Clin Proc</i> . 2005 May;80(5):587-95.

Kod badania	Publikacja
Piorkowski 2007	Piorkowski M, Fischer S, Stellbaum C, Jaster M, Martus P, Morguet AJ, Schultheiss HP, Rauch U. Treatment with Ezetimibe plus low-dose Atorvastatin compared with higher-dose Atorvastatin alone: is sufficient cholesterol-lowering enough to inhibit platelets? <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2007 Mar 13;49(10):1035-42. Epub 2007 Feb 23.
Stein 2004	Stein E, Stender S, Mata P, Sager P, Ponsionnet D, Melani L, Lipka L, Suresh R, Maccubbin D, Veltri E; Ezetimibe Study Group. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of Ezetimibe co-administered with Atorvastatin. <i>Am Heart J</i> . 2004 Sep;148(3):447-55.

Tabela 53 Prace włączone do opracowania - badania wtórne.

Kod badania	Publikacja
Angelopoulos 2009	Angelopoulos J, Krassakopoulos N, Nathanson R, Boukas S, Sampaolis J.S. Co-administration of Ezetimibe and a statin in management of dyslipidemias: A meta-analysis of clinical trials. <i>Archives of Medical Science</i> (2009) 5:3 (347-363).
Ara 2008	Ara R.I, Tumor I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, Paisley S, Chilcott J. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> . 2008 May;12(21):iii, xi-xiii, 1-212.
Gupta 2010	Gupta A, Guyonard V, Zaman M.J.S, Rehman H.U, Myint P.K. Systematic review on evidence of the effectiveness of cholesterol-lowering drugs. <i>Advances in Therapy</i> (2010) 27:6 (348-364).
Kashani 2008	Kashani A.I, Sallam T, Bheemreddy S, Mann D.L, Wang Y, Foody J.M. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. <i>Am J Cardiol</i> . 2008 Jun 1;101(11):1606-13.
Luo 2015	Luo L, Yuan X, Huang W, Ren F, Zhu H, Zheng Y, Tang L. Safety of coadministration of Ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: A meta-analysis. <i>Internal Medicine Journal</i> (2015) 45:5 (546-557).
Mauro 2003	Mauro V.F, Tuckerman C.E. Ezetimibe for management of hypercholesterolemia <i>Annals of Pharmacotherapy</i> (2003) 37:6 (839-848). Date of Publication: 1 Jun 2003
Mikhailidis 2007	Mikhailidis D.P, Sibbring G.C, Ballantyne C.M, Davies G.M, Catapano A.L. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of Ezetimibe added to ongoing statin therapy. <i>Current Medical Research and Opinion</i> (2007) 23:8 (2009-2026). Date of Publication: August 2007
Mikhailidis 2011	Mikhailidis D.P, Lawson R.W, McCormick A.L, Sibbring G.C, Tershakovec A.M, Davies G.M, Tunceli K. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2011 Jun;27(6):1191-210.
Santee 2012	Santee J, Lindsey C, Pace H. Relative efficacy of antilipemic agents in non-high-density lipoprotein cholesterol reduction. <i>J Pharm Pract</i> . 2012 Aug;25(4):447-56.
Sharma 2009	Sharma M, Ansari M.T, Abou-Setta A.M, Soares-Weiser K, Ooi T.C, Sears M, Yazdi F, Tsertsvadze A, Moher D. Systematic review: Comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. <i>Annals of Internal Medicine</i> (2009) 151:9 (622-630). Date of Publication: 3 Nov 2009
Slim 2008a	Slim H, Thompson P.D. Ezetimibe-related myopathy: A systematic review. <i>Journal of Clinical Lipidology</i> (2008) 2:5 (328-334).

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Arimura 2012	Arimura, Miura S, Oke A, Sugihara M, Iwata A, Nishikawa H, Kawamura A, Saku, K. Comparison of the efficacy and safety of statin and statin/Ezetimibe therapy after coronary stent implantation in patients with stable angina. <i>J Cardiol</i> . 2012 Aug;60(2):111-8. doi: 10.1016/j.jjcc.2012.03.002. Epub 2012 Apr 28.	Brak wcześniejszego leczenia statynami
Assmann 2008	Assmann G, Kannerberg F, Ranney DR, Musliner TA, Cutler SW, Veltri EP. Effects of Ezetimibe, simvastatin, Atorvastatin, and Ezetimibe-statin on non-cholesterol sterols in patients with primary hypercholesterolemia. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2008 Jan;24(1):249-59.	Analiza post-hoc wykluczonego badania Ballantyne 2003
Azar 2010	Azar RR, Badaoui G, Sarkis A, Azar M, Aydarian H, Harb S, Achkouty G, Kassab R. Effect of Ezetimibe/Atorvastatin combination on oxidized low density lipoprotein cholesterol in patients with coronary artery disease or coronary artery disease equivalent. <i>Am J Cardiol</i> . 2010 Jul 15;106(2):193-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.016.	Brak wymogu wcześniejszego leczenia statynami, ponadto wartość LDL-C nie stanowiła kryterium włączenia (charakterystyka bazowa: LDL-C ~ 100 mg/dl (SD ~ 20 mg/dl) sugeruje iż wielu pacjentów miało LDL-C < 100 mg/dl)
Azar 2011	Azar M, Valentin E, Badaoui G, Kassab R, Sarkis A, Azar RR. Comparison of the effects of combination Atorvastatin (40 mg) + Ezetimibe (10 mg) versus Atorvastatin (40 mg) alone on secretory phospholipase A2 activity in patients with stable coronary artery disease or coronary artery disease equivalent. <i>Am J Cardiol</i> . 2011 Jun 1;107(11):1571-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.038. Epub 2011 Mar 23.	Uzupełnienie wykluczonej publikacji Azar 2010
Ballantyne 2003	Ballantyne CM, Howri J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP; Ezetimibe Study Group. Effect of Ezetimibe coadministered with Atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. <i>Circulation</i> . 2003 May 20;107(19):2409-15. Epub 2003 Apr 28.	brak wcześniejszego leczenia statynami, w przypadku większości pacjentów (ok. 90%) nie odnotowano stanów zdrowia zdefiniowanych we wskazaniu (tj. pozawale serca, rewaskularyzacji wieńcowej, rewaskularyzacji lub amputacji obwodowej, FH)
Ballantyne 2004	Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, Strony J, Alizadeh J, Suresh R, Veltri EP. Long-term safety and tolerability profile of Ezetimibe and Atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolemia. <i>Int J Clin Pract</i> . 2004 Jul;58(7):653-8.	Kontynuacja wykluczonego badania Ballantyne 2003

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Barbosa 2013	Barbosa SP, Lins LC, Fonseca FA, Matos LN, Aguirre AC, Bianco HT, Amaral JB, França CN, Santana JM, Izar MC. Effects of Ezetimibe on markers of synthesis and absorption of cholesterol in high-risk patients with elevated C-reactive protein. <i>Life Sci.</i> 2013 May 2;92(14-16):845-51. doi: 10.1016/j.lfs.2013.02.018. Epub 2013 Mar 16.	Włączeni pacjenci z LDL-C < 100 mg/dl (kryterium włączenia, potwierdzenie tabela 2 w publikacji – charakterystyka bazowa)
Bays 2010a	Bays H, Conard S, Leiter LA, Bird S, Jensen E, Hanson ME, Shah A, Tershakovec AM. Are post-treatment low-density lipoprotein subclass pattern analyses potentially misleading? <i>Lipids Health Dis.</i> 2010 Nov 30;9:136. doi: 10.1186/1476-511X-9-136.	Kryterium włączenia LDL-C > 70 mg/dl
Bays 2010b	Bays HE, Conard SE, Leiter LA, Bird SR, Lowe RS, Tershakovec AM. Influence of age, gender, and race on the efficacy of adding Ezetimibe to Atorvastatin vs. Atorvastatin up-titration in patients at moderately high or high risk for coronary heart disease. <i>Int J Cardiol.</i> 2011 Dec 1;153(2):141-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.043. Epub 2010 Sep 15.	Analiza post-hoc wykluczonych badań Conard 2008 i Leiter 2008
Bays 2015b	Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, Robinson J, Zhao J, Hanotin C, Donahue S. APROCUMAB as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2015 Aug;100(8):3140-8. doi: 10.1210/jc.2015-1520. Epub 2015 Jun 1.	Kryterium włączenia LDL-C > 70 mg/dl
Bennett 2004	Bennett S, Sager P, Lipka L, Melani L, Suresh R, Veltri E; Ezetimibe Study Group. Consistency in efficacy and safety of Ezetimibe coadministered with statins for treatment of hypercholesterolemia in women and men. <i>J Womens Health (Larchmt).</i> 2004 Dec;13(10):1101-7.	Zbiorcza analiza danych z 4 badań klinicznych, z czego tylko 1 dotyczyło skojarzenia ezetymibu z atorwastatiną
Ben-Yehuda 2011	Ben-Yehuda O, Wenger NK, Constance C, Zieve F, Hanson ME, Lin JX, Shah AK, Jones-Burton C, Tershakovec AM. The comparative efficacy of Ezetimibe added to Atorvastatin 10 mg versus up-titration to Atorvastatin 40 mg in subgroups of patients aged 65 to 74 years or greater than or equal to 75 years.	Kryterium włączenia LDL-C > 70 mg/dl
Blagden 2007	Blagden MD, Chipperfield R. Efficacy and safety of Ezetimibe co-administered with Atorvastatin in untreated patients with primary hypercholesterolaemia and coronary heart disease. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2007 Apr;23(4):767-75.	brak wcześniejszego leczenia statynami
Blom 2014	Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Liljestro MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirotsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. <i>N Engl J Med.</i> 2014 May 8;370(19):1809-19. doi: 10.1056/NEJMoa1316222. Epub 2014 Mar 29.	Kryterium włączenia LDL-C > 75 mg/dl; brak wcześniejszego leczenia statynami;

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Bulut 2005	Endothelial function in the forearm circulation of patients with the metabolic syndrome - Effect of different lipid-lowering regimens. Bulut D, Hanefeld C, Bulut-Streich N, Graf C, Mügge A, Speicker M. <i>Cardiology</i> (2005) 104:4 (176-180). Date of Publication: September 2005	Nierandomizowane, niekontrolowane badanie
Conard 2008	Conard SE, Bays HE, Leiter LA, Bird SR, Rubino J, Lowe RS, Tomassini JE, Tershakovec AM. Efficacy and safety of Ezetimibe added on to Atorvastatin (20 mg) versus up-titration of Atorvastatin (to 40 mg) in hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. <i>Am J Cardiol</i> . 2008 Dec 1;102(11):1489-94. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.09.075. Epub 2008 Oct 23.	Brak pacjentów w stanie zdrowia zdefiniowanym we wskazaniu (tj. pozawale serca, rewaskularyzacji wieńcowej, rewaskularyzacji lub amputacji obwodowej, FH); w kryterium włączenia (potwierdzenie również w charakterystyce bazowej pacjentów) wyłącznie pacjenci z ryzykiem CHD
Conard 2010	Conard S, Bays H, Leiter LA, Bird S, Lin J, Hanson ME, Shah A, Tershakovec AM. Ezetimibe added to Atorvastatin compared with doubling the Atorvastatin dose in patients at high risk for coronary heart disease with diabetes mellitus, metabolic syndrome or neither. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2010 Mar;12(3):210-8. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01152.x.	Kryterium włączenia LDL-C > 70 mg/dl; część pacjentów najniższych względem leczenia statynami;
Constance 2014	Constance C, Ben-Yehuda O, Wenger NK, Zieve F, Lin J, Hanson ME, Lowe RS, Tershakovec AM. Atorvastatin 10 mg plus Ezetimibe versus titration to Atorvastatin 40 mg: attainment of European and Canadian guideline lipid targets in high-risk subjects ≥65 years. <i>Lipids Health Dis</i> . 2014 Jan 13;13:13. doi: 10.1186/1476-511X-13-13.	Uzupełnienie wykluczonego badania Zieve 2010
Davidson 2004	Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, Melani L, Sager PT, Lipka L, Strony J, Suresh R, Veltri E; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of Ezetimibe coadministered with statins: randomized, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia.	Zbiorcza analiza danych z 4 badań klinicznych, z czego tylko 1 (wykluczone badanie Ballantyne 2003) dotyczyło skojarzenia ezetymibu z atorwastatyną
Davies 2005	Projected coronary heart disease risk benefit with Ezetimibe Davies G.M, Cook J.R, Erbey J, Alemao E, Veltri E.P. <i>Atherosclerosis</i> (2005) 179:2 (375-378). Date of Publication: April 2005	Zbiorcza analiza danych z 4 badań klinicznych, z czego tylko 1 (wykluczone badanie Ballantyne 2003) dotyczyło skojarzenia ezetymibu z atorwastatyną
Derdemzis 2008	Derdemzis C, Filippatos T, Tselepis A, Mikhailidis D, Elisaf M. Effects of Ezetimibe, either alone or in combination with Atorvastatin, on serum visfatin levels: a pilot study. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2008 Aug;9(11):1829-37. doi: 10.1517/14656566.9.11.1829	Nierandomizowane badanie, tylko jedna z grup otrzymujących terapię skojarzoną musiała być nieskutecznie leczona statynami

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Ebisawa 2015	Ebisawa S, Izawa A, Ueki Y, Hioki H, Minamisawa M, Hashizume N, Abe N, Kashima Y, Miura T, Takeuchi T, Motoki H, Okada A, Miyashita Y, Koyama J, Okada U. Impact of combination therapy with statin and Ezetimibe on secondary prevention for post-acute myocardial infarction patients in the statin era [J Clin Heart and Vasculature (2015) 8 (154-160). Date of Publication: 1 Sep 2015	Heterogenność pomiędzy porównywanymi populacjami (stosującymi terapię skojarzoną z ezetimibem lub monoterapię) w zakresie poziomu LDL-C; ponadto w badaniu wykorzystywano atorwastatynę i prawastatynę, a wyniki prezentowano łącznie dla obu statyn
Gagne 2002b	Gagné C(1), Gaudet D, Bruckert E; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of Ezetimibe coadministered with Atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation. 2002 May 28;105(21):2469-75.	Wniosekowany lek w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii zarejestrowany jest wyłącznie w populacji dorosłych, do badania natomiast włączani byli pacjenci powyżej 12 roku życia; ponadto w badaniu wykorzystywano atorwastatynę i simwastatynę, a wyniki prezentowano łącznie dla obu statyn
Geiss 2005	Geiss HC, Otto C, Hund-Wissner E, Parhofer KG. Effects of Ezetimibe on plasma lipoproteins in severely hypercholesterolemic patients treated with regular LDL-apheresis and statins. Atherosclerosis. 2005 May;180(1):107-12. Epub 2004 Dec 29.	wyłącznie 10% (n=2) było w stanie zdrowia zdefiniowanym we wskazaniu (2 przypadki choroby wieńcowej)
Gómez 2007	Del Cañizo Gómez FJ, Moreira Andrés MN, Bohigas Roldán C, Herranz Puebla M. Beneficial effects of adding Ezetimibe to maximum-dose statins on serum lipid control in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrinología y Nutrición (2007) 54:3 (139-144). Date of Publication: March 2007	publikacja w języku hiszpańskim
Gonzalez 2007	González C.A, Rubio-Guerra A.F, Pavía A, Redding F.J, Cervantes J.L, Zacarías J.L, Yza R, Carranza J, Fernández P, Morales E, Robles F.J, Leyva J.L, Rodríguez L. Effectiveness and safety of Ezetimibe added to statin therapy in patients with primary dyslipidaemia not achieving the LDL-C treatment goal on statin monotherapy Clinical Drug Investigation (2007) 27:5 (333-337). Date of Publication: 2007	badanie niekontrolowane
Hamdan 2010	Hamdan R, Hajj F, Kadry Z, Kassab R, Salame E, Aboujaoude S, Azar R, Badaoui G. Benefit and tolerability of the coadministration of Ezetimibe and Atorvastatin in acute coronary syndrome patients. J Med Liban. 2011 Apr-Jun;59(2):65-9.	Brak wcześniejszego leczenia statynami - w lożyerium wykluczenia badania uwzględniono pacjentów leczonych statynami lub ezetimibem w trakcie 6 tygodni poprzedzających włączenie do badania

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Her 2010	Her AY, Kim JY, Kang SM, Choi D, Jang Y, Chung N, Manabe I, Lee SH. Effects of Atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg, and Atorvastatin/Ezetimibe 5 mg/5 mg on lipoproteins and glucose metabolism. <i>J Cardiovasc Pharmacol Ther.</i> 2010 Jun;15(2):167-74. doi: 10.1177/1074248409357922. Epub 2010 Feb 10.	Ezetymib w niezarejestrowanej dawce (tj. 5 mg)
Hiro 2014	Hiro T, Hirayama A, Ueda Y, Komatsu S, Matsuoka H, Takayama T, Ishihara M, Hayashi T, Saito S, Kodama K; ZIPANGU investigators. Rationale and design of a randomized clinical study to investigate the effect of Ezetimibe, a cholesterol absorption inhibitor, on the regression of intracoronary plaque evaluated by non-obstructive angiography and ultrasound: The ZIPANGU study. <i>J Cardiol.</i> 2014 Dec;64(6):501-7. doi: 10.1016/j.jcc.2014.02.026. Epub 2014 Apr 13.	Protokół badania, brak wyników
Inazawa 2013	Inazawa T, Sakamoto K, Kohro T, Gijma R, Kitazawa T, Hirano T, Kawamura M, Tagami M, Tanaka A, Mori Y, Yamazaki T, Shiba T. RESEARCH (Recognized effect of Statin and Ezetimibe therapy for achieving LDL-C Goal), a randomized, doctor-oriented, multicenter trial to compare the effects of higher-dose statin versus Ezetimibe-plus-statin on the serum LDL-C concentration of Japanese type-2 diabetes patients design and rationale. <i>Lipids in Health and Disease</i> (2013) 12:1 Article Number: 142. Date of Publication: 2013	Wyniki prezentowane łącznie dla pitawastatyny i atorwastatyny (brak informacji jaki odsetek populacji stosował poszczególne statyny); wyłącznie ok 13% pacjentów było w stanie zdrowia zdefiniowanym we wskazaniu (14 przypadków choroby wieńcowej)
Kalogirou 2007	Kalogirou M, Tsimihodimos V, Saougos V, Lagos K, Tselepis A.D, Elisaf M. <i>Archives of Medical Science</i> (2007) 3:4 (344-350). Date of Publication: December 2007 Effect of Ezetimibe on lipoprotein subfraction concentrations: The role of Atorvastatin pretreatment	Badanie nierandomizowane, komparatorem dla terapii skojarzonej jest ezetymib
Kanat 2009	Kanat M, Serin E, Tunckale A, Yildiz O, Sahin S, Bolayirli M, Arinc H, Dibican A, Karagoz Y, Altuntas Y, Celebi H, Oguz A. A multi-center, open label, crossover designed prospective study evaluating the effects of lipid lowering treatment on steroid synthesis in patients with Type 2 diabetes (MODEST Study). <i>J Endocrinol Invest.</i> 2009 Nov;32(10):852-6. doi: 10.3275/6500. Epub 2009 Sep 11.	Brak wcześniejszego leczenia statynami - w kryterium wykluczenia badania uwzględniono pacjentów leczonych statynami
Kovarnik 2012	Kovarnik T, Mintz GS, Skalicka H, Kral A, Horak J, Skulec R, Uhrova J, Martasek P, Downe RW, Wahle A, Sonka M, Mrazek V, Aschermann M, Linhart A. Virtual histology evaluation of atherosclerosis regression during Atorvastatin and Ezetimibe administration: HEAVEN study <i>Circ J.</i> 2012;76(1):176-83. Epub 2011 Nov 10.	Ok. 40% populacji uwzględnionej w badaniu to pacjenci nieleczeni wcześniej statynami, ponadto terapia standardowa nie była ograniczona wyłącznie do atorwastatyny (uwzględniono wiele rodzajów statyn, a wyniki prezentowano łącznie)

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Lee 2011	Lee SH, Kang SM, Park S, Jang Y, Chung N, Choi D. The effects of statin monotherapy and low-dose statin/Ezetimibe on lipoprotein-associated phospholipase A ₂ . <i>Clin Cardiol</i> . 2011 Feb;34(2):108-12. doi: 10.1002/clc.20853.	Ezetymib w niezarejestrowanej dawce (tj. 5 mg)
Lee 2012	Lee SH, Park S, Kang SM, Jang Y, Chung N, Choi D. Effect of Atorvastatin monotherapy and low-dose Atorvastatin/Ezetimibe combination on fasting and postprandial triglycerides in combined hyperlipidemia. <i>J Cardiovasc Pharmacol Ther</i> . 2012 Mar;17(1):65-71. Doi 10.1177/1074248411399762. Epub 2011 Mar 8.	Ezetymib w niezarejestrowanej dawce (tj. 5 mg)
Leiter 2008	Leiter LA, Bays H, Conard S, Bird S, Rubino J, Hanson ME, Tomassini JE, Tershakovec AM. Efficacy and safety of Ezetimibe added on to Atorvastatin (40 mg) compared with up-titration of Atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. <i>Am J Cardiol</i> . 2008 Dec 1;102(11):1495-501. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.09.076. Epub 2008 Oct 23.	78% pacjentów z LDL-C < 100 mg/dl; brak wymogu wcześniejszego leczenia statynami
Lins 2014	Lins LC, França CN, Fonseca FA, Barbosa SP, Matos LN, Aguirre AC, Bianco HT, do Amaral JB, Izar MC. Effects of Ezetimibe on endothelial progenitor cells and microparticles in high-risk patients. <i>Cell Biochem Biophys</i> . 2014 Sep;70(1):687-96. doi: 10.1007/s12013-014-9973-9	Włączani pacjenci z LDL-C < 100 mg/dl (kryterium włączenia, potwierdzenie tabela 2 w publikacji – charakterystyka bazowa)
Lipka 2004	Lipka L, Sager P, Strony J, Yang B, Suresh R, Veltri E; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of coadministration of Ezetimibe and statins in elderly patients with primary hypercholesterolaemia. <i>Drugs Aging</i> . 2004;21(15):1025-32.	Zbiórca analiza danych z 4 badań klinicznych, z czego tylko 1 (wykluczone badanie Ballantyne 2003) dotyczyło skojarzenia ezetymibu z atorwastatiną
Malina 2015	Malina DM, Fonseca FA, Barbosa SA, Kasmal SH, Machado VA, França CN, Borges NC, Moreno RA, Izar MC. Additive effects of plant sterols supplementation in addition to different lipid-lowering regimens. <i>J Clin Lipidol</i> . 2015 Jul-Aug;9(4):542-52. doi: 10.1016/j.jacl.2015.04.003. Epub 2015 Apr 25	LDL-C > 70 mg/dl; brak wymogu wcześniejszego leczenia statynami
Matsue 2013	Matsue Y, Matsumura A, Suzuki M, Hashimoto Y, Yoshida M. Differences in action of Atorvastatin and Ezetimibe in lowering low-density lipoprotein cholesterol and effect on endothelial function: randomized controlled trial. <i>Circ J</i> . 2013;77(7):1791-8. Epub 2013 Apr 19.	LDL-C > 70 mg/dl
Moro 2007	Moro J, Abmayar L, Martínez-Dolz L, Izquierdo M, Agüero J, Sánchez-Lazaro I, Ortiz V, Salvador A. Ezetimibe in Heart Transplantation: Initial Experience. <i>Transplantation Proceedings</i> (2007) 39:7 (2389-2392). Date of Publication: September 2007	Nierandomizowane, niekontrolowane badanie

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Nakajima 2014	Nakajima N, Miyauchi K, Yokoyama T, Ogita M, Miyazaki T, Tamura H, Nishino A, Yokoyama K, Okazaki S, Kurata T, Suwa S, Daida H. Effect of combination of Ezetimibe and a statin on coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome: ZEUS trial (Ezetimibe Ultrasound Study) [J Clin Metabolic and Endocrine (2014) 3 (8-13)]. Date of Publication: June 2014	Nierandomizowane badanie; ponadto w kryterium wykluczenia z ostali uwzględnieni pacjenci przyjmujący statyny w okresie poprzedzającym włączenie do badania
Nakamura 2012	Nakamura T, Hirano M, Kitta Y, Fujioka D, Saito Y, Kawabata K.-I, Obata J.-E, Watanabe Y, Watanabe K, Kugiyama K. A comparison of the efficacy of combined Ezetimibe and statin therapy with doubling of statin dose in patients with remnant lipoproteinemia on previous statin therapy Journal of Cardiology (2012) 60:1 (12-17). Date of Publication: July 2012	Wyniki dla wszystkich statyn łącznie, brak wyodrębnionych wyników dla atorwastatyny (w skojarzeniu ATV przyjmowało ok. 7% pacjentów, a w monoterapii 20%)
Okada 2012	Okada K, Iwahashi N, Endo T, Himeno H, Fukui K, Kobayashi S, Shimizu M, Iwasawa Y, Morita Y, Wada A, Shigemasa T, Mochida Y, Shimizu T, Sawada R, Uchino K, Umemura S, Kimura K. Long-term effects of Ezetimibe-plus-statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels as compared with double-dose statin therapy in patients with coronary artery disease. Atherosclerosis. 2012 Oct;224(2):454-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.036. Epub 2012 Aug 4.	LDL-C > 70 mg/dl
Ostad 2009	Ostad MA, Eggeling S, Tschentscher P, Schwedhelm E, Böger R, Wenzel P, Meinertz T, Münzel T, Warnholtz A. Flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease is enhanced by high dose Atorvastatin compared to combined low dose Atorvastatin and Ezetimibe: results of the CEZAR study. Atherosclerosis. 2009 Jul;205(1):227-32. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.11.032. Epub 2008 Dec 9.	Brak wcześniejszego leczenia statynami - w kryterium wykluczenia badania uwzględniono pacjentów leczonych statynami
Pandey 2011	Pandey A.S, Bisscomette S, Boukas S, Rampakakis E, Sampalis J.S. Effectiveness and tolerability of Ezetimibe co-administered with statins versus statin dose-doubling in high-risk patients with persistent hyperlipidemia: The EZE(STAT)2 trial. Archives of Medical Science (2011) 7:5 (767-775). Date of Publication: 2011	Spośród wszystkich statyn atorwastatynę w trakcie badania przyjmowało ok. 50% pacjentów, ale brak wyodrębnionych wyników dla tej substancji
Pearson 2005	Pearson T.A, Denke M, McBride P, Battisti W.P, Brady W.E, Pabnisano J. Effectiveness of the addition of Ezetimibe to ongoing statin therapy in modifying lipid profiles and attaining low-density lipoprotein cholesterol goals in older and elderly patients: Subanalyses of data from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. American Journal Geriatric Pharmacotherapy (2005) 3:4 (218-228). Date of Publication: December 2005	Wyniki w populacji pacjentów w podeszłym wieku, ale w publikacji tej nie wyodrębniono wyników dla atorwastatyny (wyniki dla wszystkich statyn łącznie)

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Pearson 2006	Pearson T.A, Denke M.A, McBride P.E, Battisti W.P, Gazzara R.A, Brady W.E, Palmisano J. Effectiveness of Ezetimibe added to ongoing statin therapy in modifying lipid profiles and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients of different races and ethnicities: A substudy of the Ezetimibe Add-On to Statin for Effectiveness trial Mayo Clinic Proceedings (2006) 81:9 (1177-1185). Date of Publication: September 2006	Analiza wyników w obrębie każdej z ras, ale w publikacji tej nie wyodrębniono wyników dla atorwastatyny (wyniki dla wszystkich statyn łącznie)
Pisciotta 2007	Pisciotta L, Fasano T, Bellocchio A, Bocchi L, Sallo R, Fresa R, Colangeli I, Cantafora A, Calandra S, Bertolini S. Effect of Ezetimibe coadministered with statins in genotype-confirmed heterozygous FH patients. Atherosclerosis (2007) 194:2 (e116-e122). Date of Publication: October 2007	Nierandomizowane, niekontrolowane badanie
Robinson 2014a	Robinson JG, Colhoun HM, Bays HE, Jones PH, Du Y, Hanotin C, Donahue S. Efficacy and safety of alirocumab as add-on therapy in high-cardiovascular-risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with Atorvastatin (20 or 40 mg) or rosuvastatin (10 or 20 mg): design and rationale of the ODYSSEY OPTIONS Studies. Clin Cardiol. 2014 Oct; 37(10):597-604. doi: 10.1002/clc.22327. Epub 2014 Sep 30	Protokół badania, brak wyników
Robinson 2014b	Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or Ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA. 2014 May 14; 311(18):1870-82. doi: 10.1001/jama.2014.4030.	Niewielki odsetek pacjentów w stanie zdrowia zdefiniowanym we wskazaniu (ok 20% przypadków choroby wieńcowej, ok. 10% przypadków choroby tętnic obwodowych)
Robinson 2014c	Robinson JG, Rogers WJ, Nedergaard BS, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R. Rationale and design of LAPLACE-2: a phase 3, randomized, double-blind, placebo- and Ezetimibe-controlled trial evaluating the efficacy and safety of evolocumab in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. Clin Cardiol. 2014 Apr; 37(4):195-203. doi: 10.1002/clc.22252. Epub 2014 Jan 30.	Protokół badania, brak wyników
Sakamoto 2015	Sakamoto K, Kawamura M, Kohro T, Omura M, Watanabe T, Ashidate K, Horiuchi T, Hara H, Sekine N, Chin R, Tsujino M, Hiyoshi T, Tagami M, Tanaka A, Mori Y, Inazawa T, Hirano T, Yamazaki T, Shiba T; RESEARCH Study Group. Effect of Ezetimibe on LDL-C Lowering and Atherogenic Lipoprotein Profiles in Type 2 Diabetic Patients Poorly Controlled by Statins. PLoS One. 2015 Sep 23; 10(9):e0138332. doi: 10.1371/journal.pone.0138332. eCollection 2015.	Uzupełnienie wykluczonego badania (Inazawa 2013 [RESEARCH])

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Schmidt-Lucke 2010	Schmidt-Lucke C, Fichtlscherer S, Rössig L, Kämper U, Dimmeler S. Improvement of endothelial damage and regeneration indexes in patients with coronary artery disease after 4 weeks of statin therapy. <i>Atherosclerosis</i> (2010) 211:1 (249-254). Date of Publication: July 2010	Badanie nierandomizowane, włączano pacjentów z LDL-C < 100 mg/dl
Teramoto 2012	Teramoto T, Sawada T, Iwamoto K, Daida H. Clinical Efficacy and Tolerability of Ezetimibe in Combination With Atorvastatin in Japanese Patients With Hypercholesterolemia-Ezetimibe Phase IV Randomized Controlled Trial in Patients With Hypercholesterolemia. <i>Curr Ther Res Clin Exp</i> . 2012 Feb;73(1-2):16-40. doi:10.1016/j.curtheres.2012.02.002.	Niewielki odsetek pacjentów w stanie zdrowia zdefiniowanym we wskazaniu (ok. 10% hipercholesterolemii rodzinnej)
Tsujiata 2015a	Tsujiata K(1), Sugiyama S(2), Sumida H(3), Shimomura H(4), Yamashita T(5), Yamana K(6), Komura N(6), Sakamoto K(6), Ono T(6), Oka H(7), Nakao K(8), Nakamura S(9), Ishihara M(10), Matsui K(11), Sakaino N(12), Nakamura N(13), Yamamoto N(14), Koide S(15), Matsumura T(16), Fujimoto K(17), Tsunoda R(18), Morikami Y(19), Matsuyama K(5), Oshima S(3), Kaita K(6), Holimoto S(6), Ogawa H(20); PRECISE-IVUS study investigators. Plaque Regression with Cholesterol absorption inhibitor or synthesis inhibitor Evaluated by IntraVascular UltraSound (PRECISE-IVUS Trial): Study protocol for a randomized controlled trial. <i>J Cardiol</i> . 2015 Oct;66(4):353-8. doi:10.1016/j.jcc.2014.12.011. Epub 2015 Jan 7.	Protokół badania, brak wyników
Tsujiata 2015b	Tsujiata K(1), Sugiyama S(2), Sumida H(3), Shimomura H(4), Yamashita T(5), Yamana K(6), Komura N(6), Sakamoto K(6), Oka H(7), Nakao K(8), Nakamura S(9), Ishihara M(10), Matsui K(11), Sakaino N(12), Nakamura N(13), Yamamoto N(14), Koide S(15), Matsumura T(16), Fujimoto K(17), Tsunoda R(18), Morikami Y(19), Matsuyama K(5), Oshima S(3), Kaita K(6), Holimoto S(6), Ogawa H(20); PRECISE-IVUS Investigators. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2015 Aug 4;66(5):495-507. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.065.	Brak wymogu wcześniejszego leczenia statynami (ponad 50% pacjentów naiwnych względem leczenia statynami)

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Uemura 2012	Uemura Y, Watarai M, Ishii H, Koyasu M, Takemoto K, Yoshikawa D, Shibata R, Matsubara T, Murohara T. Atorvastatin 10 mg plus Ezetimibe 10mg compared with Atorvastatin 20 mg: impact on the lipid profile in Japanese patients with abnormal glucose tolerance and coronary artery disease. J Cardiol. 2012 Jan;59(1):50-6. doi: 10.1016/j.jcc.2011.09.001. Epub 2011 Nov 17.	Badanie cross-over, w którym sposób raportowania danych (wyłącznie wartości bezwzględne) z całego okresu badania uniemożliwia wykorzystanie tych danych w analizie
Yang 2009	Yang H, Liang W, Hu W, Gu J, Zhang D.-D, Lu G.-P. Effects of Atorvastatin on levels of serum lipid and metalloproteinases. Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science) (2009) 29:10 (1233-1236). Date of Publication: 25 Oct 2009	Brak dostępu do pełnego tekstu
You 2012	Yu CC(1), Lai WT, Shih KC, Lin TH, Lu CH, Lai HJ, Hanson ME, Hwang JJ. Efficacy, safety and tolerability of ongoing statin plus Ezetimibe versus doubling the ongoing statin dose in hypercholesterolemic Taiwanese patients: an open-label, randomized clinical trial. BMC Res Notes. 2012 May 23;5:251. doi: 10.1186/1756-0500-5-251	Wyniki dla wszystkich statyn łącznie, brak wyodrębnionych wyników dla atorwastatyny; niewielki odsetek pacjentów w stanie zdrowia zdefiniowanym we wskazaniu (ok. 30% przypadków choroby wieńcowej)
Zieve 2010	Zieve F, Wenger NK, Ben-Yehuda O, Constance C, Bird S, Lee R, Hanson ME, Jones-Burton C, Tershakovec AM. Safety and efficacy of Ezetimibe added to Atorvastatin versus up titration of Atorvastatin to 40 mg in Patients > or = 65 years of age (from the ZETia in the ELDERly [ZETELD] study). Am J Cardiol. 2010 Mar 1;105(5):656-63. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.10.029. Epub 2009 Dec 24.	LDL-C > 70 mg/dl

Tabela 54. Prace wykluczone - badania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Abramson 2011	Abramson BL, Benlian P, Hanson ME, Lin J, Shah A, Tershakovec AM. Response by sex to statin plus ezetimibe or statin monotherapy: a pooled analysis of 22,231 hyperlipidemic patients. Lipids Health Dis. 2011 Aug 22;10:146.	Brak informacji na temat przeszukiwania co najmniej 1 bazy danych
Adams 2015	Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid lowering efficacy of atorvastatin. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12.	Przegląd dotyczył wyłącznie samej atorwastatyny
Ambegaonkar 2014	Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB, Tomassini JE, Tershakovec AM. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. Atherosclerosis. 2014 Dec;237(2):829-37.	Brak informacji na temat przeszukiwania co najmniej 1 bazy danych
Ballantyne 2002	Ballantyne C.M. Ezetimibe: Efficacy and safety in clinical trials European Heart Journal, Supplement (2002) 4:1 (I79-I18). Date of Publication:	Brak informacji na temat przeszukiwania co najmniej 1 bazy danych

	Dec 2002	
Chen 2012	Chen M.-H., Ibrahim J.G., Shah A.K., Lin J., Yao H. Meta-analysis methods and models with applications in evaluation of cholesterol-lowering drugs. <i>Statistics in Medicine</i> (2012) 31:28 (3597-3616).	Brak informacji na temat przeszukiwania co najmniej 1 bazy danych
Davidson 2004	Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, Melani L, Sager PT, Lipka L, Strony J, Suresh R, Veltri E; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. <i>Int J Clin Pract.</i> 2004 Aug;58(8):746-55.	Brak informacji na temat przeszukiwania co najmniej 1 bazy danych
Gotto 2006	Gotto A.M., Farmer J.A. Drug Insight: The role of statins in combination with Ezetimibe to lower LDL cholesterol. <i>Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine</i> (2006) 3:12 (664-672).	Brak wyników ilościowych dla ramienia pacjentów stosujących ezetywab + atorwstatyna oraz pacjentów stosujących monoterapię atorwstatyną (do przeglądu włączono badanie EASE, w zakresie którego przedstawiono łączne wyniki dla wszystkich statyn)
Guyton 2011	Guyton JR, Betteridge DJ, Farnier M, Leiter LA, Lin J, Shah A, Johnson-Levonas AO, Brudi P. Achievement of recommended lipid and lipoprotein levels with combined ezetimibe/statin therapy versus statin alone in patients with and without diabetes. <i>Diab Vasc Dis Res.</i> 2011 Apr;8(2):160-72.	Brak informacji na temat przeszukiwania co najmniej 1 bazy danych
Kinlay 2007	Kinlay S. Low-Density Lipoprotein-Dependent and -Independent Effects of Cholesterol-Lowering Therapies on C-Reactive Protein. A Meta-Analysis. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> (2007) 49:20 (2003-2009). Date of Publication: 22 May 2007	Wyniki dla wszystkich statyn łącznie, nie podano w jakich dawkach stosowano ezetywab
Leiter 2011	Leiter L.A., Betteridge D.J., Farnier M., Guyton J.R., Lin J., Shah A., Johnson-Levonas A.O., Brudi P. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with Ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: An analysis of pooled data from 27 clinical trials. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> (2011) 13:7 (615-628). Date of Publication: July 2011	Wyniki dla wszystkich statyn łącznie; brak informacji na temat przeszukiwania co najmniej 1 bazy danych
Musso 2011	Musso G, Cassader M, Gambino R. Cholesterol-lowering therapy for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: an update. <i>Curr Opin Lipidol.</i> 2011 Dec;22(6):489-96. doi: 10.1097/MOL.0b013e32834c37ee.	Brak informacji na temat przeszukiwania co najmniej 1 bazy danych
Reiner 2010	Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. <i>Fundamental and Clinical Pharmacology</i> (2010) 24:1 (19-28).	Brak ilościowych wyników w przypadku badań odnoszących się do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej (ezetimib + atorwstatyna) vs monoterapia

		atorwastatyną
Robinson 2007	Robinson J.G. Davidson M.H. Shah A. Lin J. Neff D. DeLucca P.T. Tomassini J.E. Veltri E. Tershakovec A.M. Efficacy and safety of Ezetimibe and Ezetimibe plus statin therapy in patients aged under 65, 65-74 and 75 years and older <i>Aging Health</i> (2007) 3:6 (691-705). Date of Publication: December 2007	Brak informacji na temat przeszukiwania co najmniej 1 bazy danych (włączano badania przeprowadzone przez firmę Merck/Schering-PLough)
Rosenson 2013	Rosenson R.S. Underberg J.A. Systematic review: Evaluating the effect of lipid-lowering therapy on lipoprotein and lipid values. <i>Cardiovascular Drugs and Therapy</i> (2013) 27:5 (465-479).	Nie włączono żadnych badań odnoszących się do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej (ezetymib + atorwastatyna) vs monoterapia atorwastatyną (w zakresie terapii łączonych do przeglądu włączono tylko jedno badanie, w którym oceniano sim wastatynę)
Sahebkar 2015	Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Guerrero-Romero F3, Colledge J, Watts GF. Effect of statin therapy on plasma proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) concentrations: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2015 Nov;17(11):1042-55.	Nie włączono żadnych badań odnoszących się do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej (ezetymib + atorwastatyna) vs monoterapia atorwastatyną
Strandberg 2014	Strandberg T.E. Kolehmainen L. Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: A clinical review. <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> (2014) 312:11 (1136-1144).	Nie włączono żadnych badań odnoszących się do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej (ezetymib + atorwastatyna) vs monoterapia atorwastatyną (przegląd skupiał się przede wszystkim na ocenie roli statyn w prewencji miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej u pacjentów w wieku podeszłym)
Vargo 2014	Vargo R. Adewale A. Behn M.O. Mandema J. Kerbusch T. Prediction of clinical relevance of PK differences in Atorvastatin using PK/PD models derived from literature-based meta-Analyses. <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> (2014) 96:1 (101-109).	Brak informacji na temat przeszukiwania co najmniej 1 bazy danych

Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Preparat złożony vs terapia skojarzona oddzielnymi preparatami		
Bays 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety i mężczyźni wieku od 18 do 80 lat; ▪ Hipercholesterolemia; ▪ Pacjenci z niskim, umiarkowanym i umiarkowanym do wysokiego ryzykiem (ryzyko oceniane zgodnie z wytycznymi NCEP ATP III) nieleczeni statynami z LDL-C w zakresie od 130 do 300 mg/dL (pacjenci z niskim ryzykiem), od 100 do 300 mg/dL (pacjenci z umiarkowanym ryzykiem) oraz od 100 do 275 mg/dL (pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego ryzykiem) lub pacjenci przyjmujący obecnie statyny lub ezetymib w skojarzeniu ze statynami z LDL-C w przedziale zdefiniowanym dla pacjentów nawrotnych, mogący przerwać dotychczasowe leczenie. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Co najmniej 2-krotne przekroczenie prawidłowego poziomu aminotransferaz wątrobowych (ALT, AST); ▪ Kinaza kreatyninowa (CK) ≥ 3 razy powyżej poziomu prawidłowego; ▪ TG > 400 mg/dL; ▪ Miopatia lub rabdomioliza w wyniku leczenia statynami lub ezetymibem; ▪ Nadwrażliwość lub nietolerancja atorwastatyny lub ezetymibu; ▪ Zastoinowa niewydolność serca (klasa III NYHA), niekontrolowane zaburzenia rytmu serca, homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna lub afereza LDL; ▪ Częściowe obejście jelita krętego, bypass żołądka, lub inne istotne zaburzenia wchłaniania jelita wężego; ▪ Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; ▪ Istotna klinicznie choroba nerek;
Terapia skojarzona vs monoterapia		
Gagne 2002a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Powyżej 18 roku życia; ▪ Pierwotna hipercholesterolemia; ▪ Co najmniej 6 tygodni leczenia statynami w okresie bezpośrednio poprzedzającym włączenie do badania; ▪ TG ≤ 350 mg/dL ▪ LDL-C powyżej zalecanego poziomu docelowego w danej kategorii ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kategoria 1: LDL-C > 160 mg/dL w grupie pacjentów, u których niezdiagnozowano choroby wieńcowej, ale występuje ≤ 1 czynnik ryzyka; ○ Kategoria 2: LDL-C > 130 mg/dL w grupie pacjentów, u których niezdiagnozowano choroby wieńcowej, ale występuje ≥ 2 czynniki ryzyka; ○ Kategoria 3: ≥ 100 mg/dL w populacji pacjentów z chorobą wieńcową lub inną chorobą stanowiącą porównywalne ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niewydolność serca, niekontrolowana arytmia serca, zawał mięśnia sercowego, porostawanie naczyń wieńcowych, angioplastyka wieńcowa lub ciężka choroba tętnic obwodowych w trakcie 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania; ▪ Niestabilna dławica piersiowa; ▪ Słabo kontrolowana cukrzyca (hemoglobina A1c > 9%) lub nowo zdiagnozowana; ▪ Niekontrolowana choroba endokrynologiczna lub metaboliczna, która może wpływać na poziom lipidów lub lipoprotein w surowicy krwi; ▪ Zaburzenia czynności nerek; ▪ Aktywna choroba wątroby; ▪ Aminotransferazy wątrobowe (ALT,AST) ≥ 2 razy powyżej poziomu prawidłowego; ▪ Kinaza kreatyninowa (CK) $\geq 1,5$ razy powyżej poziomu prawidłowego; ▪ Rakinyniż rak podstawniokomórkowy w ciągu ostatnich 5 lat.
Stein 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Powyżej 18 roku życia; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Co najmniej 2-krotne przekroczenie prawidłowego poziomu aminotransferaz

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipercholesterolemia pierwotna, choroba wieńcowa, występowanie co najmniej 2 czynników ryzyka sercowo-naczyniowego lub hipercholesterolemia rodzinna; ▪ LDL-C \geq 130 mg/dl pomimo przyjmowania atorwastatyny w dawce 10 mg na dzień oraz przestrzegania diety. <p><i>Hipercholesterolemię rodzinną stwierdzano na podstawie obecności mutacji genu LDLR w locus 19p13.2 kodującego białko receptora dla LDL lub za pomocą ustalonych kryteriów klinicznych, tj. LDL-C powyżej 190 mg/dl oraz jeden z następujących czynników: 1) występowanie żółtaków (węzła żółte) u krewnych pierwszego lub drugiego stopnia; 2) przebyte zawał serca u krewnych (pierwszego lub drugiego stopnia) poniżej 60 roku życia lub 3) poziom cholesterolu powyżej 290 mg/dl u krewnych pierwszego lub drugiego stopnia;</i></p> <p><i>Wybieranie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oceniano zgodnie z wytycznymi NCEP ATP II, które obowiązywały w czasie zainicjowania badania</i></p>	<p>wątrobowych (ALT, AST):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba nerek lub choroba endokrynologiczna; ▪ Ciąża lub okres laktacji; ▪ Zaostrzona zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA); ▪ Niekontrolowana arytmia serca; niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub zabieg rewaskularyzacji wieńcowej w trakcie 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania; ▪ Stosowanie leków obniżających poziom lipidów w innych niż atorwastatyna w dawce 10 mg na dzień.
<p>Pearson 2005a</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Powyżej 18 roku życia; ▪ Terapia statynami w zatwierdzonej dawce poprzedzona dietą w trakcie co najmniej 6 tygodni poprzedzających włączenie do badania; ▪ LDL-C powyżej prawidłowego poziomu określonego w wytycznych NCEP ATP III (poziomo leczenia statynami); ▪ TG \leq 350 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aminotransferazy wątrobowe (ALT,AST), kinaza kreatyninowa (CK) \geq 1,5 razy powyżej poziomu prawidłowego; ▪ Upośledzona czynność nerek (kreatynina > 2 mg/dl powyżej poziomu prawidłowego); ▪ Stosowanie leków obniżających poziom lipidów w innych niż statyny w trakcie 6 tygodni poprzedzających włączenie do badania; ▪ Choroba wieńcowa (choroba niedokrwienia serca), zawał serca, udar, chirurgiczna interwencja wieńcowa lub inne poważne zabiegi chirurgiczne w trakcie 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania; ▪ Nieleczona nadczynność lub niedoczynność tarczycy; ▪ Niekontrolowane nadciśnienie (skurczowe > 160 mm Hg lub rozkurczowe > 100 mm Hg); ▪ Aktywna choroba wątroby; ▪ Indukowana statynami mioпатия; ▪ Niekontrolowana lekami cukrzyca (hemoglobina A1c >9%).
<p>Cruz-Fernandez 2005</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Powyżej 18 roku życia; ▪ Udokumentowana choroba niedokrwienia serca (spełnienie jednego z następujących warunków: udokumentowana stabilna dusznica bolesna [dowody niedokrwienia podczas próby wysiłkowej], zawał mięśnia sercowego, przeszłorna interwencja wieńcowa [przeszłorna 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, porostawanie naczyń wieńcowych lub angioplastyka wieńcowa w trakcie 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania; ▪ Słabo kontrolowana cukrzyca (hemoglobina A1c >9%) lub nowa zdiagnozowana;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>angioplastyka wieńcowa z lub bez umieszczeniem stentu), objawowa choroba tętnic obwodowych (chronicznie przestankowe), udokumentowana miażdżyca, udokumentowana niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez zafarkta (1);</p> <ul style="list-style-type: none"> LDL-C > 100 mg/dl i ≤ 160 mg/dl i TG ≤ 350 mg/dl; Leczenie atorwastatyną w dawce 10 lub 20 mg na dzień w trakcie co najmniej 6 tygodni poprzedzających włączenie do badania. 	<ul style="list-style-type: none"> Niekontrolowane nadciśnienie (skurczowe > 160 mm Hg lub rozkurczowe > 100 mm Hg); Niekontrolowana choroba endokrynologiczna lub metaboliczna, która może wpływać na poziom lipidów lub lipoprotein w surowicy krwi; Zaburzenia czynności nerek; Zaburzenia hematologiczne, przewodu pokarmowego lub ośrodkowego układu nerwowego (w tym choroby z wyrodnieniami); Aminotransferazy wątrobowe (ALT, AST), kinaza kreatyninowa (CK) ≥ 1,5 razy powyżej poziomu prawidłowego; Rak inny niż rak podstawokomorowy w ciągu ostatnich 5 lat.
Piorowski 2007	<ul style="list-style-type: none"> W wieku od 18 do 80 lat; Potwierdzona angiograficznie stabilna choroba wieńcowa; LDL-C > 2,5 mmol/l pomimo leczenia atorwastatyną w dawce 10 lub 20 mg na dzień; 	<ul style="list-style-type: none"> Zawał mięśnia sercowego lub podwyższenie kinazy kreatyninowej w ciągu 4 tygodni poprzedzających włączenie do badania; Niedawne leczenie warfaryną; Nawotwór; Ciężka niewydolność nerek; Aktywna choroba wątroby, marskość wątroby; Niewyjaśniony wzrost transaminaz; Antybiotykoterapia w okresie poprzedzającym włączenie do badania; Nadużywanie alkoholu.
Olenda 2011	<ul style="list-style-type: none"> Kobiety i mężczyźni powyżej 20 roku życia; Choroba wieńcowa; LDL-C ≥ 100 mg/dl pomimo co najmniej 4-tygodniowego leczenia atorwastatyną w dawce 10 mg na dzień lub rozwastatyną w dawce 2,5 mg na dzień; 	<ul style="list-style-type: none"> Nietolerancja leków będących przedmiotem badania; TG ≤ 500 mg/dl; Co najmniej 2-krotne przekroczenie prawidłowego poziomu aminotransferaz wątrobowych (ALT, AST); Polekowa dyslipidemia; Ostry zespół wieńcowy, przeszklona interwencja wieńcowa, porostawanie aortalno-wieńcowa lub udar mózgu w trakcie 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania; Kobiety w ciąży lub karmiące.
Padhy 2013	<ul style="list-style-type: none"> Kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 70 lat; LDL-C ≥ 100 mg/dl w populacji pacjentów z chorobą wieńcową lub inną chorobą stanowiącą porównywalne ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego albo LDL-C ≥ 130 mg/dl w populacji pacjentów z co najmniej 2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego dającymi 10-20 % ryzyka wystąpienia choroby w ciągu 10 lat; Nieleczeni wcześniej atorwastatyną lub leczeni w dawce 10 mg na dzień. 	<ul style="list-style-type: none"> Niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca lub udar w trakcie 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania; Nadużywanie leków i narkotyków; TG ≥ 350 mg/dl; Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; Niekontrolowana cukrzyca; Ciężka niewydolność wątroby lub nerek; Zespół złego wchłaniania lub choroby zapalne jelit;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przyjmowanie leków zwiększających ryzyko miopatii wywołanej statynami; leczenie przeciwzapalne lub terapia antyoksydacyjna w trakcie 6 tygodni poprzedzających włączenie do badania; ▪ Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.
<p>Bays 2013, Krempf2015</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 80 roku życia z pierwotną hipercholesterolemią; ▪ Wysokie ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego (pacjenci bez CVD, którzy mają cukrzycę typu 2 lub u których występują co najmniej 2 czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego dające > 20 % ryzyka wystąpienia choroby w ciągu 10 lat) lub pacjenci z chorobą układu sercowo-naczyniowego (miążdżycą obejmującą nie tylko obszar serca); ▪ Pacjenci naiwni względem leczenia statynami z LDL-C w zakresie od 166 do 190 mg/dl lub pacjenci leczeni statynami, ezetymibem lub stosujący terapię skojarzoną tymi preparatami pod warunkiem że skuteczność leczenia jest równoważna lub mniejsza niż skuteczność leczenia atorwastatyną w dawce 10 mg; ▪ W okresie wprowadzającym do badania (5 tygodni) wszyscy pacjenci otrzymywali atorwastatynę w dawce 10 mg na dzień i przed przystąpieniem do pierwszego i drugiego etapu badania musieli mieć LDL-C w zakresie od 100 do 160 mg/dl. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Co najmniej 2-krotne przekroczenie prawidłowego poziomu aminotransferaz wątrobowych (ALT, AST); ▪ Kinaza kreatyninowa (CK) ≥ 3 razy powyżej poziomu prawidłowego; ▪ Miopatia lub rhabdomyoliza w wyniku leczenia statynami lub ezetymibem; ▪ Nadwrażliwość lub nietolerancja atorwastatyny, ezetymibu lub atorwastatyny; ▪ Zastoinowa niewydolność serca (klasa III NYHA); ▪ Zawał serca, porostawanie tętnic wieńcowych, angioplastyka lub ostry zespół wieńcowy w trakcie 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania; ▪ niekontrolowane zaburzenia rytmu serca w trakcie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania; ▪ homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna lub aferesa LDL; ▪ Częściowe obciążenie jelita krętego, bypass żołądka, lub inne istotne zaburzenia wchłaniania jelitowego; ▪ Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; ▪ źle kontrolowana cukrzyca typu 1 lub 2; ▪ Istotna klinicznie choroba nerek.
<p>Luo 2014</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci w podeszłym wieku; ▪ LDL-C ≥ 2,6 mM parom 3-miesięcznej terapii obniżającej poziom lipidów. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadciśnienie, choroby krwi, niewydolność wątroby, poważne choroby zakaźne, niewydolność serca.

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

Badanie	Grupa badana	≥65 roku życia [n (%)]	Płeć, mężczyźni [n (%)]	Wiek [lata, średnia (± SD)]	BMI kg/m ² [średnia (± SD)]	Parametry profilu lipidowego mg/dl [średnia (± SD)]					Pacjenci z CHD/CAD, FH, CVD [n (%)]	
						LDL-C	TC	TG	HDL-C	Non-HDL-C		
Preparat złożony vs terapia skojarzona oddzielnymi preparatami												
Bays 2015a	Badanie I	terapia skojarzona Ezetymb 10 mg/d + Atorwastatyna 20 mg/d N=203*	b.d.	77 (37,9)	55,5 ± 9,9	30,4 ± 6,0	161,1 ± 29,3	244,9 ± 34,3	139,0 ± 96,7 ^o	53,0 ± 14,2	191,9 ± 33,5	b.d.
		preparat złożony Ezetymb 10 mg/d / Atorwastatyna 20 mg/d N=203**	b.d.	81 (39,9)	56,6 ± 9,9	29,8 ± 5,5	163,0 ± 34,2	249,0 ± 39,3	139,5 ± 99,5 ^o	53,7 ± 14,3	194,4 ± 36,5	
	Badanie II	terapia skojarzona Ezetymb 10 mg/d + Atorwastatyna 40 mg/d N=164*	b.d.	70 (42,7)	54,7 ± 9,1	30,2 ± 4,9	163,9 ± 32,0	251,4 ± 39,6	145,0 ± 90,2 ^o	53,9 ± 13,5	197,6 ± 37,2	
		preparat złożony Ezetymb 10 mg/d / Atorwastatyna 40 mg/d N=164**	b.d.	72 (43,9)	56,1 ± 9,6	29,7 ± 5,6	160,4 ± 28,7	245,2 ± 32,9	135,0 ± 94,7 ^o	54,5 ± 14,0	190,6 ± 31,4	
Terapia skojarzona vs monoterapia												
Stein 2004 ^o	Ezetymb 10 mg+ Atorwastatyna max możliwa dawka 40 mg/d N=305	65 (21)	159 (52)	53,0 (54) ^o ***	b.d. b.d.	185,9 (2,7)	262,0 (2,7)	117,3 (3,9)	90,0 (0,7)	212,1 (2,8)	CHD:	90 (30)
											MI	58 (19)
											CAD	43 (14)
											FH:	181 (59)
											diagnoza genetyczna	52 (17)
											diagnoza kliniczna	129 (42)

Badanie	Grupa badana	≥ 65 roku życia [n (%)]	Płeć, mężczyźni [n (%)]	Wiek [lata, średnia (± SD)]	BMI kg/m ² [średnia (± SD)]	Parametry profilu lipidowego mg/dl [średnia (± SD)]					Pacjenci z CHD/CAD, PH, CVD [n (%)]	
						LDL-C	TC	TG	HDL-C	Non-HDL-C		
	Atoewastatyna maksymalna dawka 80 mg/d N= 316	50 (16)	171 (54)	51,6 (5,9) ^{***}	b.d.	186,8 (2,6)	264,2 (2,7)	119,9 (4,2)	49,9 (0,7)	214,3 (2,7)	CHD:	100 (32)
											MI	56 (18)
											CAD	54 (17)
											PH:	181 (57)
											diagnoza genetyczna	58 (18)
											diagnoza kliniczna	123 (39)
Pearson 2005 ^{***}	Erstatynb 10 mg/d + statyny (atoewastatyna od 10 do 80 mg/d) N=2020 (erstatynb + atoewastatyna N= 769)	1120 (55,4) [*]	1073 (53,1)	62,2 ± 11,2	b.d.	129 (123 dla pacjentów z CHD)	b.d.	151	48	162	CHD lub równoważne ryzyko CHD	1551 (76,9)
	Placebo + Statyny (atoewastatyna od 10 do 80 mg/d) N=1010 (atoewastatyna N=386)	532 (52,7) [*]	1073 (53,1)	61,6 ± 11,5	b.d.	129 (124 dla pacjentów z CHD)	b.d.	151	49	163	CHD lub równoważne ryzyko CHD	794 (79,6)
Cruz-Fernandez 2005 ^{**}	Erstatynb 10 mg/d + Atoewastatyna 10/20 mg/d N=220	102 (46)	153 (69,5)	63,0 (9,3)	27,7 (3,4)	122,97 ± 16,63	204,56 ± 22,43	136,40 ± 69,09	51,43 ± 11,60	153,13 ± 20,99	CHD	220 (100)
	Placebo + Atoewastatyna 10/20 mg/d N=230	114 (50)	157 (68,3)	63,4 (9,8)	27,3 (3,5)	121,04 ± 15,47	202,63 ± 22,43	132,96 ± 69,09	51,82 ± 12,37	150,91 ± 20,99	CHD	230 (100)
Pierkowski 2007 ^{**}	Erstatynb 10 mg/d + Atoewastatyna 10 mg/d N=26	b.d.	20 (76,9)	62,0 ± 2,1	27,1 ± 0,9	139,80 ± 9,51	b.d.	151,45 ± 15,06	53,75 ± 2,71	b.d.	CAD	26 (100)

Badanie	Grupa badana		≥ 65 roku życia [n (%)]	Płeć, mężczyźni [n (%)]	Wiek [lata, średnia (± SD)]	BMI kg/m ² [średnia (± SD)]	Parametry profil lipidowego mg/dl [średnia (± SD)]					Poecienci z CHD/CAD, PH, CVD [n (%)]	
							LDL-C	TC	TG	HDL-C	Non-HDL-C		
	Atorwastatyna 40 mg/d N=25		b.d.	22 (88,0)	61,4 ± 1,8	27,2 ± 0,7	134,96 ± 6,96	b.d.	160,31 ± 13,29	50,66 ± 2,71	b.d.	CAD	25 (100)
Okada 2011	Ezetymib 10 mg/d + Atorwastatyna 10 mg/d N=43		b.d.	29 (65)	66 ± 8	25 ± 3	120,5 ± 16,9	199,1 ± 23,1	133,0 (99,0-157,0) ^{***}	52,9 ± 9,1	b.d.	CAD	43 (100)
	Atorwastatyna 20 mg/d N=35		b.d.	29 (83)	65 ± 9	25 ± 4	114,1 ± 14,7	191,2 ± 20,4	126,0 (99,0-189,0) ^{***}	50,9 ± 9,9	b.d.	wczesniejszy MO	26 (60)
Podhy 2013*	preparat złożony Ezetymib 10 mg/d / Atorwastatyna 10 mg/d N=15		b.d.	10 (66,7)	54,3 ± 1,6	b.d.	145,3 ± 11,4	224,7 ± 11,6	192,7 ± 19,1	44,0 ± 1,6	b.d.	CAD	11 (73,3)
	Atorwastatyna 10 mg/d N=15		b.d.	13 (86,7)	53,7 ± 2,8	b.d.	121,6 ± 5,4	191,5 ± 22,3	150,1 ± 15,3	43,9 ± 1,6	b.d.	CAD	12 (80,0)
Luo 2014	Ezetymib 10 mg/d + Atorwastatyna 20 mg/d N=40		b.d.	22 (55,0)	67,21 ± 6,40	24,43 ± 4,61	126,45 ± 13,92	215,39 ± 61,10	201,94 ± 42,51	45,24 ± 14,69	b.d.	CHD	36 (90,0)
	Atorwastatyna 20 mg/d N=44		b.d.	22 (50,0)	66,31 ± 5,82	24,72 ± 4,42	129 ± 17,79	227,39 ± 54,91	209,14 ± 56,69	45,63 ± 17,79	b.d.	CHD	34 (77,3)
Bays 2013	Okres I	Ezetymib 10 mg + Atorwastatyna 10 mg N= 120	b.d.	49 (40,8)	60,4 ± 9,4	30,3 ± 5,2	121 ± 18	203 ± 25	127 ± 90 ^{***}	53 ± 13	130 ± 25	CVD	61 (50,8)
		Atorwastatyna 20 mg N= 493	b.d.	230 (47,6)	59,6 ± 10,2	29,6 ± 5,0	120 ± 17	203 ± 23	149 ± 75 ^{***}	53 ± 12	130 ± 22	CVD	239 (49,3)
	Okres II	Ezetymib 10 mg + Atorwastatyna 20 mg N= 124	b.d.	69 (55,6)	59,6 ± 10,9	29,1 ± 4,9	119 ± 16	202 ± 23	144 ± 79 ^{***}	51 ± 12	131 ± 22	CVD	63 (50,8)

Badanie	Grupa badana	≥65 roku życia [n (%)]	Płeć, mężczyźni [n (%)]	Wiek [lata, średnia (±SD)]	BMI kg/m ² [średnia (±SD)]	Parametry profilu lipidowego mg/dl [średnia (±SD)]					Pacjenci z CHD/CAD, FH, CVD [n (%)]	
						LDL-C	TC	TG	HDL-C	Non-HDL-C		
	Atorwastatyna 40 mg N= 126	b.d.	63 (50,0)	59,2 ±10,9	29,7 ±4,4	121±21	203±25	141±65**	52±13	151±24	CVD	56 (44,4)
Gagne 2002a ****	Ezetymib 10 mg + Statyny (atorwastatyna: 10 mg/d: N=38, 20 mg/d: N=42, 40 mg/d: N=28, 80 mg/d: N=28) N= 378	146 (39)	222 (59)	60,0 (61) ***	29,1 (29,2) ***	139 (2,2)	219 (2,3)	136 (4,1)	49 (0,6)	169 (2,3)	CHD (LDL <18% wartości docelowej LDL wg NCEP	125 (51)
											CHD (LDL ≥18% wartości docelowej LDL wg NCEP	120 (49)
	Placebo + Statyny (atorwastatyna: 10 mg/d: N=46, 20 mg/d: N=41, 40 mg/d: N=35, 80 mg/d: N=30) N= 390	149 (38)	221 (57)	60,0 (61) ***	29,6 (29,3) ***	139 (2,0)	219 (2,1)	137 (3,8)	50 (0,6)	169 (2,0)	CHD (LDL <18% wartości docelowej LDL wg NCEP	135 (49)
CHD (LDL ≥18% wartości docelowej LDL wg NCEP											141 (51)	

b.d. – brak danych; LDL-C – lipoproteinę niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG – trójglicerydy (ang. *triglycerides*); HDL-C - lipoproteinę wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); CHD/CAD – choroba wieńcowa (ang. *coronary heart disease, coronary artery disease*); FH – hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Familial Hypercholesterolemia*); CVD – choroby układu krążenia (ang. *Cardiovascular disease*); MI – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*); CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. *Coronary Artery Bypass Graft*); NCEP - National Cholesterol Education Program; * pacjenci z tego ramienia w okresie II przyjmowali Ezetymib/Atorwastatyna FDC (fixed doses combination), ** pacjenci z tego ramienia w II okresie przyjmowali terapię skojarzoną Ezetymib + Atorwastatyna; * mediana ±SD; ** w badaniu Stein 2004 parametry profilu lipidowego zostały przedstawione jako średnia (SE), trójglicerydy – mediana (SE), w tabeli podano wartość LDL-C obliczoną za pomocą metody Friedewalda; *** średnia (mediana); **** w badaniu Pearson 2005 oraz Gagne 2002a wyjściowe dane demograficzne przedstawiono łącznie dla wszystkich statyn, w badaniu Pearson 2005 atorwastatynę stosowało 40% pacjentów, w zakresie parametrów profilu lipidowego w publikacji Pearson 2005 podano jedynie ich wartości średnie, natomiast w publikacji Gagne 2002a parametry profilu lipidowego przedstawiono w postaci wartości średniej (SEM); * wiek ≥ 61 lat; ** w badaniu Piorkowski 2007, Cruz-Fernandez 2005, Luo 2014 parametry profilu lipidowego były podane w mmol/l, wyniki przeliczono na mg/dl, w niniejszym badaniu wyniki przedstawiono jako średnia (±SE); *** mediana (odchylenie standardowe dla mediany); **** mediana (rozstęp kwartylny); * w badaniu Padhy 2013 wyniki przedstawione były jako średnia (±SEM); ** mediana (±SD, obliczone jak przedział międzykwartylny/1,07, przedział kwartylny jest to trzeci kwartyl minus pierwszy kwartyl).

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

Badanie	Grupa badana [n]	Liczba rando- mizowa- nych pacjen- tów [n]	Liczba pacjentów uwzględnio- nych w analizie [n]	Liczba pacjen- tów, którzy przerwali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]						
					Pacjenci straceni z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie z badania na żądanie pacjenta	Nierękość/ odstępstwa od protokołu	Brak dostępu do pomiaru LDL-C	Inne	
Preparat złożony vs terapia skojarzona oddzielnymi preparatami											
Bays 2015a	Badanie 1- Okres 1	preparat złożony Ezetymib 10 mg/ Atorwastatyna 20 mg	203	populacja przedstawiona łącznie dla okresu I i II analiza efektywności populacja PP: 353 analiza bezpieczeństwa: 393	11 (5,4)	2 (0,9)	4 (2,0)	2 (0,9)	2 (0,9)	-	1 (0,5)
		terapia skojarzona Ezetymib 10 mg +Atorwasta- tyna 20 mg	203	populacja przedstawiona łącznie dla okresu I i II analiza efektywności populacja PP: 346 analiza bezpieczeństwa: 388	16 (7,9)	2 (0,9)	8 (3,9)	4 (2,0)	2 (0,9)	-	-

Badanie	Grupa badana [n]		Liczba rando- mizowa- nych pacjen- tów [n]	Liczba pacjentów uwzględnio- nych w analizie [n]	Liczba pacjen- tów, którzy przegrali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]					
						Pacjenci straceni z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie z badania na żądanie pacjenta	Niezdolność/ odstąpienie od protokołu	Brak dostępu do pomiaru LDL-C	Inne
	Badanie I – Okres II	terapia skojarzona Ezetymitb 10 mg +Atorwastatyna 20 mg	186	populacja przedstawiona łącznie dla okresu I i II analiza efektywności populacja PP: 353 analiza bezpieczeństwa: 383	2 (1,1)	-	1 (0,5)	1 (0,5)	-	-	-
		preparat złożony Ezetymitb 10 mg/ Atorwastatyna 20 mg	181	populacja przedstawiona łącznie dla okresu I i II analiza efektywności populacja PP: 346 analiza bezpieczeństwa: 388	1 (0,6)	-	1 (0,6)	-	-	-	-

Badanie	Grupa badana [n]		Liczba rando- mizowa- nych pacjen- tów [n]	Liczba pacjentów uwzględnio- nych w analizie [n]	Liczba pacjen- tów, którzy przerwali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]					
						Pacjenci straceni z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie z badania na żądanie pacjenta	Niergodność/ odsłepstwa od protokołu	Brak dostępu do pomiaru LDL-C	Inne
Badanie II -Okres I	preparat złożony Ezetymb 10 mg/ Atorwastat yna 40 mg		164	populacja przedstawiona łącznie dla okresu I i II analiza efektywności populacja PP: 280 analiza bezpieczeństwa: 303	10 (6,1)	-	3 (1,8)	5 (3,0)	2 (1,2)	-	-
	tableta skojarzona Ezetymb 10 mg+ Atorwastat yna 40 mg		164	populacja przedstawiona łącznie dla okresu I i II analiza efektywności populacja PP: 280 analiza bezpieczeństwa: 313	14 (8,5)	2 (1,2)	5 (3,0)	5 (3,0)	2 (1,2)	-	-

Badanie	Grupa badana [n]		Liczba rando- mizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]				
						Pacjenci straceni z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie z badania na żądanie pacjenta	Niezdolność/odstępstwa od protokołu	Brak dostępu do pomiaru LDL-C
Badanie II- Okres II	terapia skojarzona Ezetymib 10 mg + Atorwastatyna 40 mg	150	populacja przedstawiona łącznie dla okresu I i II analiza efektywności populacja PP: 280 analiza bezpieczeństwa: 303	4 (2,7)	-	4 (2,7)	-	-	-	-
	preparat złożony Ezetymib 10 mg/ Atorwastatyna 40 mg	141	populacja przedstawiona łącznie dla okresu I i II analiza efektywności populacja PP: 280 analiza bezpieczeństwa: 313	3 (2,1)	2 (1,4)	1 (0,7)	1 (0,7)	-	-	-
Terapia skojarzona vs mono terapia										
Stein 2004	Ezetymib + Atorwastatyna	305	293 analiza bezpieczeństwa: 305	27 (9,2)	3 (0,9)	13 (4,2)	2 (0,6)	9 (3,0)	-	
	Atorwastatyna	316	303	26 (8,2)	1 (0,3)	14 (4,4)	6 (1,9)	5 (1,6)	-	

Badanie	Grupa badana [n]	Liczba rando- mizowa- nych pacjen- tów [n]	Liczba pacjentów uwzględnio- nych w analizie [n]	Liczba pacjen- tów, którzy przerwali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]					
					Pacjenci straceni z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie z badania na żądanie pacjenta	Niergodność/ odsłepstwa od protokołu	Brak dostępu do pomiaru LDL-C	Inne
			analiza bezpieczeństwa: 316							
Pearson 2005a	Ezetymib + Statyny	2020	ITT: 1940	37 (4,3)	15 (0,7)	32 (1,6)	21 (1,0)	6 (0,3)	-	13 (0,6)
			Ezetymib + Atorwastatyna: 769							
	Placebo + Statyny	1010	ITT: 968	39 (3,9)	5 (0,5)	23 (2,3)	8 (0,8)	3 (0,3)	-	-
			Placebo + Atorwastatyna: 368							
Cruz- Fernandez 2005	Ezetymib + Atorwastatyna	220	219	1 (0,5)	-	2 (0,4)	-	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
			analiza bezpieczeństwa: 220							
	Placebo + Atorwastatyna	230	225	5 (2,2)	-	-	-	-	-	-
			analiza bezpieczeństwa: 230							
Piorowski 2007	Ezetymib + Atorwastatyna	28	26	5 (8,9)	-	-	-	-	-	5 (8,9)
	Atorwastatyna	28	25		-	-	-	-	-	
Okada 2011	Ezetymib + Atorwastatyna	45	43	2 (4,4)	-	-	-	-	-	2 (4,4)

Badanie	Grupa badana [n]	Liczba rando- mizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]					
					Pacjenci straceni z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie z badania na życzenie pacjenta	Niezdolność/odstępstwa od protokołu	Brak dostępu do pomiaru LDL-C	Inne
	Atorwastatyna	37	35	2 (5,4)	-	-	-	-	-	2 (5,4)
Padhy 2013	Preparat złożony Ezetymitb / Atorwastatyna	15	15	1 (6,7)	-	-	-	-	-	-
	Atorwastatyna	15	15	1 (6,7)	-	-	-	-	-	-
Luo 2014	Ezetymitb + Atorwastatyna	40	40	h.d.	-	-	-	-	-	-
	Atorwastatyna	44	44	h.d.	-	-	-	-	-	-
Bays 2013	Okres I	Ezetymitb 10 mg+ Atorwastatyna 10 mg	120	3 (2,5)	-	1 (0,8)	2 (1,7)	-	-	-
			analiza bezpieczeństwa: 120							
	Atorwastatyna 20 mg	483	28 (5,8)	3 (0,6)	11 (2,3)	10 (2,1)	3 (0,6)	-	1 (0,2)	
		analiza bezpieczeństwa: 480								
	Okres II	Ezetymitb 10 mg+ Atorwastatyna 20 mg	124	8 (6,5)	2 (1,6)	1 (0,8)	4 (3,2)	1 (0,8)	-	-
			analiza bezpieczeństwa: 124							
	Atorwastatyna	126	126	5 (4,0)	-	1 (0,8)	2 (1,6)	2 (1,6)	-	-

Badanie	Grupa badana [n]		Liczba rando- mizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów uwzględnio- nych w analizie [n]	Liczba pacjen- tów, którzy przerwali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]					
						Pacjenci straceni z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie z badania na żądanie pacjenta	Niergodność/ odsłepstwa od protokołu	Brak dostępu do pomiaru LDL-C	Inne
		40 mg		analiza bezpieczeństwa: 124							
Gagne 2002a	Ezetymib + Statyny		379	379	41 (5,3)	4 (0,5)	14 (3,7)	7 (0,9)	1 (0,1)	-	1 (0,1)
	Placebo + Statyny		390	390			14 (3,6)			-	

b.d. – brak danych.

Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach

Punkt końcowy	Bays 2015	Bays 2013	Cruz-Fernandez 2005	Gagne 2002a	Luo 2014
Wartość parametrów lipidowych po zakończeniu leczenia	+	+	+	-	+
Grubość kompleksu intyma-media tętnicy szyjnej po zakończeniu leczenia	-	-	-	-	+
Względna (procentowa) zmiana parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej	LDL-C, TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteina B	LDL-C, TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteina B i AI, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, nie-HDL-C/HDL-C, apolipoproteina B/apolipoproteina AI	LDL-C, TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteina B, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C	LDL-C, TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteina B i AI, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, białko C-reaktywne	-
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali stężenie LDL-C < 70 mg/dl	-	+	-	-	-
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali stężenie LDL-C < 100 mg/dl	-	+	+	-/+ osiągnięcie docelowego LDL-C w danej grupie ryzyka [w niektórych grupach mniej restrykcyjne LDL-C]	-
Poważne zdarzenia niepożądane	+	+	+	+	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	+	+	+	+	-
Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem	+	+	+	+	-

Punkt końcowy	Olada 2011	Padhy 2013	Pearson 2005a	Piorowski 2007	Stein 2004
Wartość parametrów lipidowych po	+	-	+	+	-

Punkt końcowy	Olszki 2011	Padhy 2013	Pearson 2005a	Pierkowski 2007	Stein 2004
zaknięciu leczenia					
Grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej po zaknięciu leczenia	-	-	-	-	-
Względna (procentowa) zmiana parametrów lipidowych względem wartości wyjściowej	LDL-C, HDL-C, TG, karaposterol/TC (wskaźnik absorpcji), karasterol/TC (wskaźnik syntezy)	TC, LDL-C, HDL-C, VLDL-C, TG, Ox-LDL	LDL-C, TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteina B i A1,	LDL-C	LDL-C, TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteina B, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C
Agregacja płytek, poziom chemoklin w osoczu po zaknięciu leczenia	-	-	-	+	-
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali stężenie LDL-C < 70 mg/dl	-	-	-	-	-
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali stężenie LDL-C < 100 mg/dl	+	-	-	-	+
Poważne zdarzenia niepożądane	-	+	+	-	+
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	-	-	+	-	+
Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem	-	+	+	-	+

Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań

Parametr metodyki	Boys 2015	
Metoda badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby (pacjenci przyjmujący preparat złożony otrzymywali dodatkowo placebo celem zaslepienia)	
Typ badania	2 badania w układzie na przebieżeniu (crossover studies)	
Liczba i lokalizacja ośrodków	Badanie 1: w 57 ośrodkach badania przesiewowe, w 54 ośrodkach randomizacja;	Badanie 2: w 56 ośrodkach badania przesiewowe, w 45 ośrodkach randomizacja;
Liczebność populacji (randomizowan/analiza skut./analiza bezg.)	okres 1 – 203 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 203 pacjentów leczonych gregaratsem złożonym; okres 2 – 192 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 197 pacjentów leczonych gregaratsem złożonym; analiza skuteczności – 346 pacjentów stosujących terapię skojarzoną, 353 pacjentów w leczonych gregaratsem złożonym; analiza bezpieczeństwa – 398 pacjentów stosujących terapię skojarzoną, 393 pacjentów w leczonych gregaratsem złożonym;	okres 1 – 154 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 154 pacjentów leczonych gregaratsem złożonym; okres 2 – 154 pacjentów stosowało terapię skojarzoną, 150 pacjentów leczonych gregaratsem złożonym; analiza skuteczności – 290 pacjentów stosujących terapię skojarzoną, 290 pacjentów leczonych gregaratsem złożonym; analiza bezpieczeństwa – 313 pacjentów stosujących terapię skojarzoną, 303 pacjentów leczonych gregaratsem złożonym;
Czas obserwacji	2 x 6 tygodni (każdą z interwencji stosowano 6 tygodni)	2 x 6 tygodni (każdą z interwencji stosowano 6 tygodni)
Populacja	Dorośli pacjenci z hipercholesterolemią	
Porównywane interwencje	ezetymib 10 mg/atorwastatyna 20 mg (preparat złożony) + placebo ezetymib 10 mg + atorwastatyna 20 mg	ezetymib 10 mg/atorwastatyna 40 mg (preparat złożony) + placebo ezetymib 10 mg + atorwastatyna 40 mg
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	
Metody statystyczne	Opisane	
Uzasadnienie konieczności próby	Tak	
Udział sponsora	Opisany, badanie finansowane przez Merck & Co.	
Analiza ITT	Analiza skuteczności: nie; Analiza bezpieczeństwa: tak Analiza skuteczności: per protocol (PP) Analiza bezpieczeństwa: wszyscy, którzy dostali co najmniej 1 dawkę leku	
Hięgotza	bd.	

Parametr metodyki	Bays 2013	Cruz-Fernandez 2005	Lin 2014	Ojeda 2011	Gagne 2002a
Metoda badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie, przegrodzone z użyciem godwójnie ślepych próby	Randomizowane badanie, przegrodzone z użyciem godwójnie ślepych próby (pacjenci stosujący monoterapię otrzymywali dodatkowo placebo celem zaślepienia)	Randomizowane badanie	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie, niezaślepienie	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie, przegrodzone z użyciem godwójnie ślepych próby (pacjenci stosujący monoterapię otrzymywali dodatkowo placebo celem zaślepienia)
Typ badania	równoległe	równoległe	równoległe	równoległe	równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	29 ośrodków w 29 krajach (w tym Polska - 14 ośrodków)	36 ośrodków w 10 krajach (Niemcy, Grecja, Kanada, Czechy, Włochy, Węgry, Norwegia, Hiszpania, Wielka Brytania)	Chiny	14 ośrodków w Japonii	30 ośrodków (51 w Stanach Zjednoczonych, 29 międzynarodowych)
Liczba i lokalizacja ośrodków	Okres 1 Pacjenci przyjmujący ezetymib lub atorwastatinę: 603/600/600 Cała populacja uwzględniona w badaniu: 1547/1539/1539 Okres 2 Pacjenci przyjmujący ezetymib lub atorwastatinę: 484/479/479 Cała populacja uwzględniona w badaniu: 690/684/684 Nie uwzględniono pacjentów, którzy kontynuowali terapię skojarzoną w dawce E (10 mg) + ATV (10 mg) niezależnie od poziomu LDL-C w momencie rozpoczęcia fazy II leczenia	450/444/450	84/84/84	171/165/- Wśród 165 ocenianych pacjentów 43 przyjmowało ezetymib 10 mg + atorwastatinę 10 mg i 35 pacjentów przyjmowało atorwastatinę w dawce 20 mg	769/769/769
Czas obserwacji	Okres I – 6 tygodni, Okres II – 6 tygodni	6 tygodni	12 miesięcy	12 tygodni	8 tygodni

Parametr metodyki	Boys 2013	Cruz-Fernandez 2005	Lin 2014	Ojeda 2011	Gagne 2002a
Populacja	Dorośli pacjenci z hipercholesterolemią z LDL-C w zakresie od 100 do 180 mg/dl	Dorośli pacjenci z hipercholesterolemią (LDL-C > 100 mg/dl) z udokumentowaną chorobą niedokrwienną serca	pacjenci z hipercholesterolemią w podwyższonym wieku	Dorośli pacjenci z chorobą wieńcową z LDL-C > 100 mg/dl	Dorośli pacjenci z hipercholesterolemią (LDL-C równym lub powyżej zalecanego poziomu docelowego w zakresie danej kategorii ryzyka pacjenta
Porównywane interwencje	Okres I: ezetymib 10 mg + atorwastatyna 10 mg atorwastatyna 20 mg rosuwastatyna 10 mg; Okres II: ezetymib 10 mg + atorwastatyna 20 mg atorwastatyna 40 mg rosuwastatyna 20 mg	ezetymib 10 mg + atorwastatyna w dawce od 10 do 20 mg, placebo + atorwastatyna w dawce od 10 do 20 mg,	ezetymib 10 mg + atorwastatyna 20 mg, atorwastatyna 20 mg,	ezetymib 10 mg + atorwastatyna 10 mg, ezetymib 10 mg + rosuwastatyna 2,5 mg → ezetymib 10 mg + statyny; atorwastatyna 20 mg, rosuwastatyna 5 mg → monoterapia statynami	ezetymib 10 mg + statyny (atorwastatyna (n=136), simwastatyna (n=114), pravastatyna (n=52), lowastatyna (n=7), flurwastatyna (n=30), ceriwastatyna (n=17); statyny (atorwastatyna (n=152), simwastatyna (n=112), pravastatyna (n=51), lowastatyna (n=10), flurwastatyna (n=19), ceriwastatyna (n=25) + placebo
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie (czekanie grupy)	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie
Udział sponsora	Opisany, badanie finansowane przez Merck & Co.	Opisany, badanie finansowane przez Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals	bd	bd	Opisany, badanie finansowane przez NSP Singapore Company
Analiza ITT	Analiza skuteczności: tak; Analiza bezpieczeństwa: tak wszyscy, którzy dostali co najmniej 1 dawkę leku	Analiza skuteczności: tak; Analiza bezpieczeństwa: tak Analiza skuteczności wszyscy, którzy dostali co najmniej 1 dawkę leku i u których przeprowadzono co najmniej 1 pomiar LDL-C	Analiza skuteczności: tak; Analiza bezpieczeństwa: tak	Analiza skuteczności: tak; Analiza bezpieczeństwa: brak analizy	Analiza skuteczności: tak; Analiza bezpieczeństwa: tak Analiza skuteczności wszyscy, którzy dostali co najmniej 1 dawkę leku i u których przeprowadzono co najmniej 1 pomiar
Higobez	superiority	superiority	bd	bd	bd.

Parametr metodyki	Padhy 2013	Pearson 2005a	Pierkowski 2007	Stein 2004
Metoda badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie, przeprowadzone z użyciem godwiny ślepej próby	Randomizowane badanie, przeprowadzone z użyciem godwiny ślepej próby (pacjenci stosujący monoterapię otrzymywali dodatkowo placebo celem zaślepienia)	Randomizowane badanie	Randomizowane badanie, przeprowadzone z użyciem godwiny ślepej próby (pacjenci stosujący monoterapię otrzymywali dodatkowo placebo celem zaślepienia)
Typ badania	równoległe	równoległe	równoległe	równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	Indie	299 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	1 ośrodek w Berlinie	113 ośrodków w 21 krajach
Liczba i charakterystyka populacji (randomizowanej/analiza skut./analiza bież.)	30/30/30	3030/2908/2957 Wśród 2908 ocenianych pacjentów 769 przyjmowało ezetymib 10 mg + atorwastatyna w dawce od 10 do 80 mg i 369 pacjentów przyjmowało atorwastatynę w dawce od 10 do 80 mg + placebo	56/51/-	621/596/621 362/349/362 (populacja pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną)
Czas obserwacji	4 tygodnie	6 tygodni	4 tygodnie	14 tygodni
Populacja	Dorośli pacjenci z hipercholesterolemią z LDL-C w > 100 mg/dl	Dorośli pacjenci z hipercholesterolemią (LDL-C powyżej granicznego poziomu określonego w wytycznych NCEP ATP III)	Dorośli pacjenci z hipercholesterolemią z LDL-C > 2,5 mmol/l	Dorośli pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną z LDL-C w > 150 mg/dl
Porównywane interwencje	ezetymib 10 mg/atorwastatyna 10 mg (preparat złożony) atorwastatyna 10 mg	ezetymib 10 mg + statyny (atorwastatyna (n=769), simwastatyna (n=412), inne (n=192)); statyny (atorwastatyna (n=396), simwastatyna (n=279), grawastatyna (n=209), inne (n=92)) + placebo	Ezetymib 10 mg + atorwastatyna 10 mg Atorwastatyna 40 mg	Ezetymib 10 mg + atorwastatyna 10 mg Atorwastatyna 20 mg
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie konieczności próby	Nie	Tak	Nie	Tak
Źródło sponsor	Opisany, badanie finansowane przez Torrent Research Centre, Ahmedabad, Indie	Opisany, badanie finansowane przez Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals	bd	Opisany, badanie finansowane przez Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals

Parametr metodyki	Podhy 2013	Pearson 2005a	Piorunowski 2007	Stein 2004
Analiza ITT	Analiza skuteczności: tak; Analiza bezpieczeństwa: tak	Analiza skuteczności: tak; Analiza bezpieczeństwa: tak	Analiza skuteczności: tak; Analiza bezpieczeństwa: tak	Analiza skuteczności: tak; Analiza bezpieczeństwa: tak
Hipoteza	bd	superiority	bd	superiority

Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

W celu odnalezienia badań, zawierających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Atozet® (ezetymib + atorwastatyna) we wskazaniu: 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, postużono się następującymi słowami kluczowymi: ezetimibe, atorvastatin, hypercholesterolemia. Pod uwagę wzięto jedynie zakończone badania.

Tabela 55. Randomizowane badania kliniczne dotyczące preparatu Atozet® we wskazaniu: leczenie hipercholesterolemii, zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie	Zidentyfikowane publikacje
NCT00202904	Effectiveness and Safety of Ezetimibe Added to Atorvastatin in Patients With High Cholesterol and Coronary Heart Disease (Study P03740)	Ezetymib 10 mg/d + Atorwastatyna 10 mg/d	Placebo + Atorwastatyna 10 mg/d	Brak	Brak
NCT00651378	Switching to Rosuvastatin Versus Adding Ezetimibe to Atorvastatin Versus Doubling the Dose of Atorvastatin in Patients With Hypercholesterolemia and Risk Factors (P03708)	Ezetymib 10 mg/d + Atorwastatyna 10 mg/d	Atorwastatyna 20 mg/d	Brak	Brak
NCT01370603	A Study to Evaluate the Effectiveness of Ezetimibe/Atorvastatin 10 mg/40 mg Combination Tablet Compared to Marketed Ezetimibe 10 mg and Atorvastatin 40 mg Tablets in Participants With High Cholesterol (MK-0653C-190 AM1)	Ezetymib 10 mg/d/ Atorwastatyna 40 mg/d	Ezetymib 10 mg/d + Atorwastatyna 40 mg/d	Tak	Boys HE, Chen E, Tomassini JE, McPeters G, Polis AB, Triscari J. Fixed-dose combination ezetimibe+atorvastatin lowers LDL-C equivalent to co-administered components in randomized trials: use of a dose-response model. <i>Fundam Clin Pharmacol</i> 2015 Apr;29(2):209-18. doi: 10.1111/fcp.12096. Epub 2015 Feb 27.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie	Zidentyfikowane publikacje		
NCT01370590	A Study to Evaluate the Effectiveness of Ezetimibe/Atorvastatin 10 mg/20 mg Combination Tablet Compared to Marketed Ezetimibe 10 mg and Atorvastatin 20 mg Tablets in Participants With High Cholesterol (MK-0653C-185 AM1)	Ezetymib 10 mg/d/ Atorwastatyna 20 mg/d	Ezetymib 10 mg/d + Atorwastatyna 20 mg/d	Tak	Eays HE, Chen E, Tomassini JE, McPeters G, Polis AB, Triscari J. Fixed-dose combination ezetimibe+atorvastatin lowers LDL-C equivalent to co-administered components in randomized trials: use of a dose-response model. <i>Fundam Clin Pharmacol</i> 2015 Apr;29(2):209-18. doi: 10.1111/fcp.12096. Epub 2015 Feb 27.		
NCT00651404	Ezetimibe Plus Atorvastatin Versus Atorvastatin Alone in Subjects With Primary Hypercholesterolemia (Study P03406)	Ezetymib 10 mg/d + Atorwastatyna 10 mg/d	Placebo + Atorwastatyna 10 mg/d	Brak	Brak		
NCT01154036	MK0653C in High Cardiovascular Risk Patients With High Cholesterol (Switch Study)(MK-0653C-162)	Faza I	Ezetymib 10 mg/d + Atorwastatyna 10 mg/d	Faza I	Atorwastatyna 20 mg	Tak	Krenopf M, Simpson R]Jr, Ranney DR, Brudi P, Gizek H, Tomassini JE, Lee R, Farnier M. Patient and physician factors influence decision-making in hypercholesterolemia: a questionnaire-based survey. <i>Lipids Health Dis.</i> 2015 May 19;14:45. doi: 10.1186/s12944-015-0037-y. Eays HE, Averna M, Majid C, Müller-Wieland D, De Pellegrin A, Gizek H, Lee R, Lowe RS, Brudi P, Triscari J, Farnier M. Efficacy and safety of ezetimibe added to atorvastatin versus atorvastatin up-titration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. <i>Am J Cardiol</i> 2013 Dec 15;112(12):1885-95. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.031. Epub 2013 Sep 21.
		Faza II	Ezetymib 10 mg/d + Atorwastatyna 20 mg/d	Faza II	Atorwastatyna 40 mg		
NCT00092625	Co-administration Study in Patients With Elevated Cholesterol and Coronary Heart Disease (0653-803)	Ezetymib 10 mg/d + Atorwastatyna 10/20 mg/d	Placebo + Atorwastatyna 10/20 mg/d	Brak	Cruz-Fernández JM, Bedarida GV, Adgey J, Allen C, Johnson-Levanos AD, Massaad R. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. <i>Int J Clin Pract</i> 2005 Jun;59(6):619-27.		

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie	Zidentyfikowane publikacje
NCT00092638	An Investigational Drug Study in Patients With Elevated Cholesterol and Coronary Heart Disease (0653-804)(COMPLETED)	Ezetymib 10 mg/d + Atorwastatyna 10/20 mg/d	Placebo + Atorwastatyna 10/20 mg/d	Brak	Cruz-Fernández JM, Bedarida GV, Adgey J, Allen C, Johnson-Levanas AD, Masood R. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. <i>Int J Clin Pract</i> . 2005 Jun; 59(6):619-27.
NCT00871351*	Evaluation of Ezetimibe and Atorvastatin Coadministration Versus Atorvastatin or Rosuvastatin Monotherapy in Japanese Patients With Hypercholesterolemia (Study P06027)(COMPLETED)	Ezetymib 10 mg/d + Atorwastatyna 10 mg/d	Atorwastatyna 10 mg/d	Tak	Teramoto T, Sawada T, Iwamoto K, Daida H. Clinical Efficacy and Tolerability of Ezetimibe in Combination With Atorvastatin in Japanese Patients With Hypercholesterolemia-Ezetimibe Phase IV Randomized Controlled Trial in Patients With Hypercholesterolemia. <i>Curr Ther Res Clin Exp</i> . 2012 Feb; 73(1-2):16-40. doi: 10.1016/j.curtheres.2012.02.002.
NCT01043380*	Plaque Regression With Cholesterol Absorption Inhibitor or Synthesis Inhibitor Evaluated by IntraVascular UltraSound (PRECISE-IVUS)	Ezetymib 10 mg/d + Atorwastatyna max 20 mg/d	Atorwastatyna max 20 mg/d	Brak	Tsujita K, Sugiyama S, Sudo H, Shimomura H, Yamashita T, Yamamaga K, Komura N, Sakamoto K, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakano N, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Matsunawa T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshiro S, Kikita K, Hokimoto S, Ogawa H; PRECISE-IVUS Investigators. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2015 Aug 4; 66(5):495-507. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.065.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie	Zidentyfikowane publikacje
NCT01763866*	LDL-C Assessment With PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy-2 (LAPLACE-2)	Ezetymib + Atorwastatyna	Atorwastatyna	Tak	<p>Robinson JG, Rogers WJ, Nedergaard BS, Fialkow J, Neutel JM, Ranstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R. Rationale and design of LAPLACE-2: a phase 3, randomized, double-blind, placebo- and ezetimibe-controlled trial evaluating the efficacy and safety of evolocumab in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. <i>Clin Cardiol</i> 2014 Apr;37(4):195-203. doi: 10.1002/clc.22252. Epub 2014 Jan 30.</p> <p>Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ranstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial <i>JAMA</i> 2014 May 14;311(18):1870-82. doi: 10.1001/jama.2014.4030.</p>

*na podstawie pełnotekstowej publikacji, badanie zostało wykluczone z niniejszej analizy.

Aneks 10. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych

EMA (European Medicines Agency)

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Atozet®.

URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Atozet®.

FDA/MedWatch (Food and Drug Administration)

Na stronie internetowej amerykańskiej agencji Food and Drug Administration nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Atozet®.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL

Miopatia i (lub) rhabdomyoliza

Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu zgłaszano przypadki miopatii oraz rhabdomyolizy. Większość pacjentów, u których doszło do wystąpienia rhabdomyolizy, przyjmowała statyny równocześnie z ezetymibem. Jednak bardzo rzadko zgłaszano występowanie rhabdomyolizy w przypadku monoterapii ezetymibem oraz w sytuacji równoczesnego stosowania ezetymibu z innymi produktami, które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rhabdomyolizy.

Produkt leczniczy Atozet® zawiera atorwastatynę. Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w rzadkich przypadkach oddziaływać na mięśnie szkieletowe i powodować bóle i stan zapalny mięśni oraz miopatię, która może prowadzić do rhabdomyolizy, schorzenia potencjalnie zagrażającego życiu, charakteryzującego się znacznie zwiększoną aktywnością fosfokinazy kreatynowej (CPK) (przekraczającą ponad 10-krotnie GGN), mioglobinemią i mioglobinurią, co może prowadzić do niewydolności nerek.

Przed rozpoczęciem leczenia

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

- zaburzenie czynności nerek;
- niedoczynność tarczycy;
- podawane w wywiadzie lub istniejące w rodzinie przypadki dziedzicznych zaburzeń mięśniowych;
- występujące w wywiadzie oddziaływanie toksyczne na mięśnie podczas stosowania statyn lub fibratów;
- występująca w wywiadzie choroba wątroby i (lub) spożywanie znacznych ilości alkoholu;
- w przypadku osób w podeszłym wieku (>70 roku życia) należy rozważyć konieczność przeprowadzenia takiego badania w oparciu o występowanie innych czynników predysponujących do rabdomiolizy;
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężeń w osoczu, takie jak interakcje oraz stosowanie w szczególnych grupach pacjentów, w tym subpopulacjach genetycznych.

W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko związane z leczeniem w odniesieniu do możliwych korzyści. Zaleca się prowadzenie monitorowania klinicznego.

Jeśli aktywność CPK w punkcie początkowym jest istotnie podwyższona (przekracza >5-krotnie GGN), nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiar aktywności fosfokinazy kreatynowej

Aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym ani w przypadku występowania innych możliwych przyczyn zwiększenia aktywności CPK, gdyż te czynniki utrudnią interpretację wyniku badania. Jeśli aktywność CPK w punkcie początkowym jest istotnie podwyższona (przekracza >5-krotnie GGN), należy wykonać kolejny pomiar po upływie 5-7 dni w celu potwierdzenia wyników.

W trakcie leczenia:

- Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia bólu, bolesnych skurczów lub osłabienia mięśni, w szczególności jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka.
- Jeśli takie objawy wystąpią podczas stosowania produktu leczniczego ATOZET, u pacjenta należy oznaczyć aktywność CPK. Jeśli aktywność będzie istotnie zwiększona (przekraczająca >5-krotnie GGN), należy przerwać leczenie.

- Jeśli objawy ze strony mięśni mają duże nasilenie i powodują codzienny dyskomfort, nawet przy aktywności CPK ≤ 5 -krotności GGN, należy rozważyć zakończenie leczenia.
- W przypadku ustąpienia objawów i powrotu aktywności CPK do zakresu wartości prawidłowych można rozważyć ponowne rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego ATOZET lub wprowadzenie innego produktu zawierającego statynę w najmniejszej dawce, przy jednoczesnym uważnym monitorowaniu.
- Stosowanie produktu leczniczego ATOZET należy przerwać w przypadku wystąpienia istotnego klinicznie zwiększenia aktywności CPK (przekraczającego >10 -krotnie GGN) bądź w sytuacji rozpoznania lub podejrzenia rhabdomyolizy.
- Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *Immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy klinicznie IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

Ze względu na zawartość atorwastatyny w produkcie leczniczym Atozet® ryzyko rhabdomyolizy jest zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z określonymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zwiększenie stężenia atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory cytochromu CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, stirymentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy wirusa HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, itp.). Ryzyko wystąpienia miopatii może również zostać zwiększone poprzez równoczesne stosowanie gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, boceprewiru, erytromycyny, niacyny, telaprewiru bądź skojarzenia typranawiru i rytonawiru. Jeśli to możliwe, należy rozważyć inne (niepowodujące interakcji) metody leczenia zamiast stosowania tych produktów leczniczych.

Jeśli równoczesne podawanie tych produktów leczniczych wraz z produktem leczniczym Atozet® jest konieczne, należy dokładnie rozważyć korzyści oraz ryzyko związane z takim leczeniem skojarzonym. W przypadku pacjentów, którzy przyjmują produkty lecznicze powodujące zwiększenie stężenia atorwastatyny w osoczu, zalecana jest mniejsza maksymalna dawka produktu leczniczego Atozet®. Dodatkowo w przypadku silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 należy rozważyć mniejszą dawkę początkową produktu leczniczego Atozet®. Zaleca się również prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego takich pacjentów.

Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu leczniczego Atozet® z kwasem fusydowym, dlatego też w trakcie trwającego leczenia z użyciem kwasu fusydowego można rozważyć tymczasowe odstawienie produktu leczniczego Atozet®.

Enzymy wątrobowe

W badaniach z grupą kontrolną, dotyczących równoczesnego podawania, prowadzonych wśród pacjentów otrzymujących ezetymib i atorwastatynę obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (≥ 3 -krotność górnego zakresu wartości prawidłowych [GGN]) (patrz punkt 4.8).

Badania czynnościowe wątroby należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie okresowo powtarzać. W przypadku pacjentów, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia wątroby, należy przeprowadzić badania czynnościowe wątroby. Pacjenci, u których dojdzie do zwiększenia aktywności aminotransferaz, powinni być pod obserwacją do momentu ustąpienia nieprawidłowości. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz powyżej 3krotności GGN zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego ATOZET.

Produkt leczniczy Atozet[®] powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności w przypadku pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu i (lub) chorobami wątroby w wywiadzie.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Atozet[®] u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim ze względu na nieznaną wpływ zwiększonego narażenia na ezetymib.

Fibraty

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania ezetymibu w skojarzeniu z fibratami, dlatego nie zaleca się równoczesnego stosowania produktu leczniczego Atozet[®] z fibratami.

Cyklosporyna

Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Atozet[®] w trakcie stosowania cyklosporyny. U pacjentów stosujących równocześnie produkt leczniczy Atozet[®] i cyklosporynę należy monitorować stężenie cyklosporyny.

Leki przeciwzakrzepowe

W przypadku włączenia produktu leczniczego Atozet[®] do leczenia warfaryną, innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionu należy odpowiednio monitorować wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

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

W analizie post-hoc, dotyczącej podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca (CHD), u których doszło niedawno do udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwinnego (TIA), stwierdzono większą częstość

występowania krwotocznego udaru mózgu w przypadku pacjentów, u których rozpoczęto leczenie z użyciem atorwastatyny w dawce 80 mg w porównaniu z grupą placebo. Zwiększone ryzyko było szczególnie zauważalne w przypadku pacjentów z udarem krwotocznym lub zatorowym w wywiadzie w momencie włączenia do badania. W przypadku pacjentów z udarem krwotocznym lub zatorowym stosunek korzyści do ryzyka stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg jest niepewny, a przed rozpoczęciem leczenia należy dokładnie rozważyć ryzyko udaru krwotocznego.

Śródmiąższowa choroba płuc

W przypadku niektórych statyn, w szczególności w sytuacji leczenia długoterminowego, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki śródmiąższowej choroby płuc. Do objawów może należeć duszność, nieproduktywny kaszel oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). W przypadku podejrzenia, że u pacjenta doszło do rozwoju śródmiąższowej choroby płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Cukrzyca

Istnieją dowody wskazujące na to, że statyny jako grupa leków powodują zwiększenie stężenia glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości może dojść do rozwoju hiperglikemii wymagającej zastosowania odpowiedniego leczenia cukrzycy. Jednak zmniejszenie zagrożenia chorobami naczyniowymi podczas stosowania statyn przewyższa to ryzyko, dlatego nie powinno być ono powodem przerwania leczenia statynami. Pacjentów obciążonych ryzykiem (stężenie glukozy na czczo w przedziale 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie) należy kontrolować klinicznie i monitorować parametry biochemiczne, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Atozet® zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lareb

Na stronie internetowej holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Atozet®.

MHRA (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*)

Na stronie internetowej MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Atozet®.

DrugLib

Na stronie internetowej bazy leków DrugLib nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Atozet®.

Aneks 11. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	APD 1.1.2 Epidemiologia	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	APD 1.3 Komparatory	APD 1.3.1 – uzasadnienie doboru komparatorów
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	2.1 Metody poszukiwania badań klinicznych 3 Wyniki Aneksy 1, 2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodę przeglądu opisano w rozdziale 2.1, strategię wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	1. Cel pracy 2.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	1. Cel pracy 2.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	1. Cel pracy 1.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
metodyki badań?	1. Cel pracy 2.1.2 Kryteria włączenia do opracowania		
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	3.2 Opracowania wtórne	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	2, 3, 4	Tak

	zgodności technologii zast osowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	2, 3, 4	Tak
	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	por ównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	1 Cel pracy 4 Analiza wyników badań pierwotnych	Tak, w opracowaniu uwzględniono aktywne komparatory
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	Prace włączone do opracowania
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	Strategia przeszukiwania baz danych
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	3 Wyniki 3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych Aneks 3	W rozdziale 4 przedstawiono diagram QUORUM przedstawiający liczbę i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczególne przyczyny wykluczenia prac podano w Aneksie 3
7	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: <ul style="list-style-type: none"> - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej, 	Aneks 8	Podsumowanie metodyki.
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Aneks 4	W tabelach zawarto kryteria włączania i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Aneks 8	Randomizacja
	charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	Wyjściowe dane demograficzne włączonych grup pacjentów
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Aneks 8	Porównywane interwencje

	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Aneks 7	Punkty końcowe
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Aneks 6	Przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów wraz z liczbami i odsetkami
	wskazanie źródeł finansowania badania,	Aneks 8	Udział sponsora badania
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	4 Analiza wyników badań pierwotnych	Tabelaryczne i graficzne przedstawienie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wraz z opisem
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Aneks 10	Dane pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA, Lareb, Gezondheidsraad i in.
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy	Istnieją technologie opcjonalne – opisano je w niniejszym opracowaniu
Ogólne adnotacje			
Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:			
9	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiając jego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

Spis tabel

Tabela 1. Średnia procentowa zmiana poziomu LDL-C – wyniki przedstawione w przeglądzie Angelopoulos 2009.....	27
Tabela 2. Zmiana poziomu poszczególnych parametrów lipidowych – wyniki przedstawione w przeglądzie Ara 2008.....	28
Tabela 3. Zdarzenia niepożądane – wyniki przedstawione w przeglądzie Kashani 2008.....	30
Tabela 4. Zdarzenia niepożądane – wyniki przedstawione w przeglądzie Lou 2015.....	31
Tabela 5. Zmiana poziomu poszczególnych parametrów lipidowych – wyniki przedstawione w przeglądzie Mauro 2003.....	33
Tabela 6. Zmiana poziomu poszczególnych parametrów lipidowych – wyniki przedstawione w przeglądzie Mikhailidis 2007.....	34
Tabela 7. Zmiana poziomu poszczególnych parametrów lipidowych (1. metaanaliza) – wyniki przedstawione w przeglądzie Mikhailidis 2011.....	36
Tabela 8. Zmiana poziomu poszczególnych parametrów lipidowych (2. metaanaliza) – wyniki przedstawione w przeglądzie Mikhailidis 2011.....	37
Tabela 9. Redukcja poziomu nie-HDL-C – wyniki przedstawione w przeglądzie Sante 2012.....	38
Tabela 10. Procentowa zmiana poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej – wyniki przedstawione w przeglądzie Sharma 2009.....	39
Tabela 11. Zdarzenia niepożądane – wyniki przedstawione w przeglądzie Slim 2008.....	40
Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Jadad.....	43
Tabela 13. Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej – ocena skuteczności preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.....	46
Tabela 14. Względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej – ocena skuteczności preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.....	46
Tabela 15. Zdarzenia niepożądane ogółem – ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.....	49
Tabela 16. Poważne zdarzenia niepożądane – ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.....	50
Tabela 17. Rodzaje poważnych zdarzeń niepożądanych – ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty (clinicaltrials.gov).....	50
Tabela 18. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem – ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.....	52
Tabela 19. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.....	52
Tabela 20. Próby wątrobowe – ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.*.....	54

Tabela 21. Pozostałe zdarzenia niepożądane – ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetyminy/atorwastatyna vs ezetymin + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.	55
Tabela 22. Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej – ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).	59
Tabela 23. Względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej – ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).	60
Tabela 24. Wartość parametrów lipidowych po zakończeniu leczenia – ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).	61
Tabela 25. Wartość parametrów lipidowych po zakończeniu leczenia – ocena skuteczności terapii złożonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).	61
Tabela 26. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C ≤ 100 mg/dl (2,6 mmol/l) – ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).	62
Tabela 27. Grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej po zakończeniu leczenia – ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).	63
Tabela 28. Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej – ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (dawka atorwastatyny podwojona w grupie kontrolnej).	64
Tabela 29. Względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej – ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).	65
Tabela 30. Wartość parametrów lipidowych po zakończeniu leczenia – ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).	69
Tabela 31. Wartość parametrów lipidowych po zakończeniu leczenia – ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona** dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).	70
Tabela 32. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C – ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).*	70
Tabela 33. Zdarzenia niepożądane ogółem – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).	72
Tabela 34. Poważne zdarzenia niepożądane – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).	73
Tabela 35. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).	73

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).....	74
Tabela 37. Próby wątrobowe – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).....	75
Tabela 38. Zgony – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).....	75
Tabela 39. Zdarzenia niepożądane ogółem – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).....	76
Tabela 40. Poważne zdarzenia niepożądane – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).....	76
Tabela 41. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).....	77
Tabela 42. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).....	78
Tabela 43. Próby wątrobowe – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).....	79
Tabela 44. Zgony – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).....	79
Tabela 45. Pozostałe zdarzenia niepożądane – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej).....	80
Tabela 46. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data przeszukiwania: 29.12.2015.....	95
Tabela 47. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data przeszukiwania: 04.01.2016.....	96
Tabela 48. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – data przeszukiwania: 29.12.2015.....	96
Tabela 49. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data przeszukiwania: 05.01.2016.....	97
Tabela 50. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data przeszukiwania: 04.01.2016.....	97
Tabela 51. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – data przeszukiwania: 05.01.2015.....	98
Tabela 52. Prace włączone do opracowania – badania pierwotne.....	99
Tabela 53. Prace włączone do opracowania – badania wtórne.....	100
Tabela 54. Prace wykluczone – badania wtórne.....	111
Tabela 55. Randomizowane badania kliniczne dotyczące preparatu Atozet® we wskazanym leczeniu hipercholesterolemii, zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.....	137

Spis rycin

Rysunek 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (1. przegląd) – diagram QUORUM.....	21
Rysunek 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (2. przegląd) – diagram QUORUM.....	23
Rysunek 3. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania – diagram QUORUM. ¹	25
Rysunek 4. Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej – ocena skuteczności preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.....	46
Rysunek 5. Względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej – ocena skuteczności preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty:	47
Rysunek 6. Zdarzenia niepożądane ogółem – ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.	49
Rysunek 7. Poważne zdarzenia niepożądane – ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.	50
Rysunek 8. Zawał serca - ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty (clinicaltrials.gov).	51
Rysunek 9. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem – ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty.....	52
Rysunek 10. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty:.....	53
Rysunek 11. Próby wątrobowe – ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib + atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty:	54
Rysunek 12. Pozostałe zdarzenia niepożądane – ocena bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna vs ezetymib i atorwastatyna podawane jako oddzielne preparaty:.....	56
Rysunek 13. Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej – ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej).	59
Rysunek 14. Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej – ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (dawka atorwastatyny podwojona w grupie kontrolnej).	64
Rysunek 15. Względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej – ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej):	67
Rysunek 16. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe stężenie LDL-C – ocena skuteczności terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej):	71

Rysunek 17. Poważne zdarzenia niepożądane – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (taka sama dawka atorwastatyny w grupie badanej i w grupie kontrolnej)	74
Rysunek 18. Zdarzenia niepożądane ogółem – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej)	76
Rysunek 19. Poważne zdarzenia niepożądane – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej)	77
Rysunek 20. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej)	77
Rysunek 21. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej)	78
Rysunek 22. Próby wątrobowe – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej)	79
Rysunek 23. Pozostałe zdarzenia niepożądane – ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej vs monoterapia atorwastatyną (podwojona dawka atorwastatyny w grupie kontrolnej):	81

Piśmiennictwo

- ¹ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- ² Angelopoulos J, Krassakopoulos N, Nathanson R, Boukas S, Sampalis J.S. Co-administration of Ezetimibe and a statin in management of dyslipidemias: A meta-analysis of clinical trials. *Archives of Medical Science* (2009) 5:3 (347-363).
- ³ Ara R.I, Tumor I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, Paisley S, Chilcott J. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2008 May; 12(21):iii, xi-xiii, 1-212
- ⁴ Gupta A, Guyomard V, Zaman M.J.S, Rehman H.U, Myint P.K. Systematic review on evidence of the effectiveness of cholesterol-lowering drugs. *Advances in Therapy* (2010) 27:6 (348-364).
- ⁵ Kashani A.I, Sallam T, Bheemreddy S, Mann DL, Wang Y, Foody JM. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2008 Jun 1;101(11):1606-13
- ⁶ Luo L, Yuan X, Huang W, Ren F, Zhu H, Zheng Y, Tang L. Safety of coadministration of Ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: A meta-analysis. *Internal Medicine Journal* (2015) 45:5 (546-557).
- ⁷ Mauro V.F, Tuckerman C.E. Ezetimibe for management of hypercholesterolemia *Annals of Pharmacotherapy* (2003) 37:6 (839-848). Date of Publication: 1 Jun 2003
- ⁸ Mikhailidis D.P, Sibbring G.C, Ballantyne C.M, Davies G.M, Catapano A.L. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of Ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Current Medical Research and Opinion* (2007) 23:8 (2009-2026). Date of Publication: August 2007.
- ⁹ Mikhailidis DP1, Lawson RW, McCormick AL, Sibbring GC, Tershakovec AM, Davies GM, Tunceli K. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jun;27(6):1191-210.
- ¹⁰ Santee J, Lindsey C, Pace H. Relative efficacy of antilipemic agents in non-high-density lipoprotein cholesterol reduction. *J Pharm Pract.* 2012 Aug; 25(4):447-56
- ¹¹ Slim H, Thompson P.D. Ezetimibe-related myopathy: A systematic review. *Journal of Clinical Lipidology* (2008) 2:5 (328-334).
- ¹² Slim H, Thompson P.D. Ezetimibe-related myopathy: A systematic review. *Journal of Clinical Lipidology* (2008) 2:5 (328-334).
- ¹³ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996 Feb;17 (1):1-12.
- ¹⁴ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83505/> [dostęp online: 25.01.2015].
-