





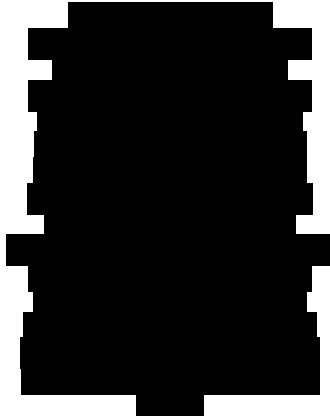



Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki)
stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii,
a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych,
zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce
produktu leczniczego

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ.



Kraków, sierpień 2018 (modyfikacja październik 2018)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

| | | | |
|---|--|--|--|
| Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe) | Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792 | | |
| Autorzy analizy klinicznej | Imię i nazwisko (inicjały) | Stanowisko | Wkład pracy |
| |  |  |  |
| |  |  |  |
| Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe) | Adamed Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów | | |
| Konflikt interesów | Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. | | |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



SPIS TREŚCI

| | |
|--|----|
| INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ..... | 5 |
| ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŚNIA 2012 ROKU | 7 |
| KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ | 8 |
| STRESZCZENIE | 9 |
| 1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) | 14 |
| 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)..... | 14 |
| 2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) | 14 |
| 2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH..... | 15 |
| 2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH | 16 |
| 2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO..... | 18 |
| 2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA..... | 19 |
| 2.6. SELEKCJA INFORMACJI | 20 |
| 2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH | 20 |
| 2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ | 23 |
| 2.9. SYNTEZA DANYCH | 24 |
| 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO | 27 |
| 4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH..... | 29 |
| 4.1. WSTĘP | 29 |
| 4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH..... | 30 |
| 5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO ROZUWASTATYNĘ Z EZETYMIBEM (PRODUKT LECZNICZY EZEHRON DUO®) W LECZENIU PIERWOTNEJ HIPERCHOLESTEROLEMII I/LUB ZAPOBIEGANIU ZDARZENIOM SERCOWO-NACZYNIOWYM..... | 31 |
| 5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO ROZUWASTATYNĘ Z EZETYMIBEM (PRODUKT LECZNICZY EZEHRON DUO®) W LECZENIU PIERWOTNEJ HIPERCHOLESTEROLEMII I/LUB ZAPOBIEGANIU ZDARZENIOM SERCOWO-NACZYNIOWYM W POŚREDNIM PORÓWNANIU Z TERAPIĄ SKOJARZONĄ OPARTĄ NA PODAWANIU ROZUWASTATYNY I EZETYMIBU | 38 |
| 5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO ROZUWASTATYNĘ Z EZETYMIBEM (PRODUKT LECZNICZY EZEHRON DUO®) W LECZENIU PIERWOTNEJ HIPERCHOLESTEROLEMII I/LUB ZAPOBIEGANIU ZDARZENIOM SERCOWO-NACZYNIOWYM W POŚREDNIM PORÓWNANIU Z TERAPIĄ SKOJARZONĄ OPARTĄ NA PODAWANIU ROZUWASTATYNY I EZETYMIBU | 46 |
| 5.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO ROZUWASTATYNĘ Z EZETYMIBEM (PRODUKT LECZNICZY EZEHRON DUO®) W LECZENIU PIERWOTNEJ HIPERCHOLESTEROLEMII I/LUB ZAPOBIEGANIU ZDARZENIOM SERCOWO-NACZYNIOWYM W POŚREDNIM PORÓWNANIU Z TERAPIĄ SKOJARZONĄ OPARTĄ NA PODAWANIU ROZUWASTATYNY I EZETYMIBU..... | 51 |
| 6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO ROZUWASTATYNĘ Z EZETYMIBEM | 54 |
| 6.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH | 54 |
| 6.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA TERAPII | 60 |
| 6.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA | 63 |
| 7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI..... | 65 |
| 8. DYSKUSJA..... | 68 |
| 9. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ | 75 |
| 10. WNIOSKI KOŃCOWE..... | 78 |

| | |
|---|-----|
| 11. BIBLIOGRAFIA..... | 80 |
| 12. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW..... | 86 |
| 13. ANEKS | 89 |
| 13.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH..... | 89 |
| 13.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ..... | 99 |
| 13.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTÓW LECZNICZYCH | 101 |
| 13.4. CHARAKTERYSTYKA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH ZASTOSOWANIA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO ROZUWASTATYNĘ Z EZETYMIBEM LUB TERAPII SKOJARZONEJ OPARTEJ NA ROZUWASTATYNIE I EZETYMIBIE W PORÓWNANIU DO MONOTERAPII ROZUWASTATYNĄ (<i>CRITICAL APPRAISAL</i>) | 102 |
| 13.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI..... | 110 |
| 13.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE | 115 |
| 13.7. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)..... | 117 |
| 13.8. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS..... | 119 |
| 13.9. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE | 120 |
| 13.10. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR..... | 120 |
| 13.11. WYKRESY DOTYCZĄCE WYNIKÓW PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO | 122 |
| 13.12. DODATKOWE INFORMACJE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO Z ZAKRESU BEZPIECZEŃSTWA | 131 |
| 13.13. TABELY POMOCNICZE | 135 |
| 13.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU | 141 |
| 13.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU | 144 |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

| Akronim | Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa) |
|---------|--|
| AHRQ | ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza |
| AK | Analiza kliniczna |
| AIAT | Aminotransferaza alaninowa |
| AMSTAR | ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala oceniająca wiarygodność metodologiczną opracowań wtórnych |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APD | Analiza problemu decyzyjnego |
| apoB | ang. <i>Apolipoprotein B</i> ; Apolipoproteina B |
| AspAT | Aminotransferaza asparaginianowa |
| bd. | Brak danych |
| BMI | ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała |
| CDSR | ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych |
| CENTRAL | ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a |
| CHD | ang. <i>Coronary heart disease</i> ; Choroba niedokrwienna serca |
| CHMP | ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności |
| CK | ang. <i>Creatine kinase</i> ; Kinaza kreatynowa |
| CRD | ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych |
| CVD | ang. <i>Cardiovascular disease</i> ; Choroby sercowo-naczyniowe |
| EBM | ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych |
| EMA | ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków |
| EMBASE | ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych |
| EMTREE | ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych |
| ESC | ang. <i>European Society of Cardiology</i> ; Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne |
| FAS | Ang. <i>Full analysis set</i> ; Populacja pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji, otrzymali co najmniej 1 dawkę ocenianego leku i u których przeprowadzono co najmniej 1 pomiar skuteczności klinicznej |
| FDA | ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków |
| FDC | ang. <i>Fixed-dose combinations</i> ; Produkty złożone (= <i>single pill combinations</i>) |
| GGN | Górna granica normy |
| HC | ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych |

| | |
|----------------|--|
| HDL | ang. <i>High-density Lipoprotein</i> ; Lipoproteiny o dużej gęstości |
| HDL-C | ang. <i>High-density Lipoprotein Cholesterol</i> ; Cholesterol frakcji HDL |
| HMG-CoA | ang. <i>Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A</i> ; Hydroksymetyloglutarylo-koenzym A |
| HTA | ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych |
| INAHTA | ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych |
| IQWiG | niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| ITT | ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem |
| LDL | ang. <i>Low-density Lipoprotein</i> ; Lipoproteiny o małej gęstości |
| LDL-C | ang. <i>Low-density Lipoprotein Cholesterol</i> ; Cholesterol frakcji LDL |
| MD | ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica średnich |
| MedDRA | ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej |
| MEDLINE | ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych |
| mmol | Milimol |
| n | Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjska Agencja zajmująca się oceną kliniczną i farmakoekonomiczną technologii medycznych |
| NIHR | ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem |
| NNH | ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej – refundowanej lub nier refundowanej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie |
| NNT | ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie |
| NOS | ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną |
| OR | ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans |
| OZW | Ostry zespół wieńcowy |
| p | Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa) |
| Peto OR | ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczony metodą Peto |
| PICO | ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne |
| PICOS | ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne, badanie |
| PRISMA | ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych |
| RCT | ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie z randomizacją |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



| | |
|--------------------------------|--|
| RR | ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne |
| SBU | ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia |
| SD | ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe |
| SE | ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy |
| SPC | ang. <i>Separate-pill combinations</i> ; Terapia skojarzona (= <i>multiple drug combinations</i>) |
| URPLWMIIB | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| TC | Ang. <i>Total cholesterol</i> ; Cholesterol całkowity |
| TG | Trójglicerydy/ triglicerydy |
| Technologia wnioskowana | Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej) |
| WHO | ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia |
| WMD | ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica |

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECIA 2012 ROKU

| Pojęcie | Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [86] |
|---|---|
| Porównanie | Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby. |
| Refundowana technologia opcjonalna | Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. |
| Technologia | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy. |
| Technologia opcjonalna | Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. |

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (Ezehron Duo[®], tabletki) względem wybranego komparatora – rozuwastatyny i ezetymibu podawanych jednocześnie ale w odrębnych produktach w ramach terapii skojarzonej w analizowanych wskazaniach, zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [15].
- II. Wnioskowanie z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu złożonego względem wybranego komparatora oparto na wynikach porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora, którym było stosowanie rozuwastatyny w monoterapii.
- III. W wyniku porównania pośredniego skuteczności klinicznej między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem, a leczeniem skojarzonym opartym na jednoczesnym przyjmowaniu rozuwastatyny i ezetymibu w postaci odrębnych produktów, wykazano brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w odniesieniu do: procentowej redukcji stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego i stężenia triglicerydów, a także procentowego wzrostu stężenia cholesterolu HDL względem wartości wyjściowych, jak i szanse osiągnięcia celu terapeutycznego tj. docelowego stężenia cholesterolu LDL według wytycznych *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.
- IV. Porównanie pośrednie w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem względem terapii skojarzonej, wykazało brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni. Wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania produktu złożonego w dawce 10/10 mg/dobę w porównaniu do terapii skojarzonej, w ramach której podawano rozuwastatynę w dawce 10 mg i ezetymib w dawce 10 mg/dobę, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.
- V. Na podstawie danych z randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa można wnioskować o dobrej tolerancji produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem, którego profil bezpieczeństwa jest porównywalny do bezpieczeństwa monoterapii opartej na rozuwastatynie.
- VI. Na podstawie rozbieżnych wyników retrospektywnych badań o niższej wiarygodności [17], [18] nie można jednoznacznie wnioskować o istotnej poprawie stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich i wytrwałości w realizacji zalecanej terapii (*adherence/ persistence*) w wyniku zastosowania produktu złożonego zawierającego statynę z ezetymibem w porównaniu do przyjmowania statyny i ezetymibu w odrębnych produktach. Wyniki i wnioski z badania [19] opartego na obserwacjach z rzeczywistej praktyki klinicznej, stanowią potwierdzenie zależności między stopniem redukcji stężenia cholesterolu LDL, a częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku stosowania statyny i ezetymibu w postaci preparatu złożonego lub leczenia skojarzonego, którą wykazywano także w doniesieniach o wyższej wiarygodności.
- VII. **Podsumowując, na podstawie dostępnych dowodów naukowych należy wnioskować o wysokiej skuteczności klinicznej oraz dobrym profilu bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem, w stopniu porównywalnym do efektów klinicznych wykazywanych przez rozuwastatynę i ezetymib stosowanych jednocześnie ale w odrębnych produktach w ramach terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną i/lub zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym.**

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ezehron Duo® (preparat złożony zawierający rozuwastatynę w połączeniu z ezetymibem, tabletki) w porównaniu do wybranego komparatora – rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w odrębnych produktach w ramach terapii skojarzonej, w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii, jako leczenie substytucyjne u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. *coronary heart disease*; CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [84], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [85] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [86],
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali *NOS* (badania prospektywne bez randomizacji lub badania retrospektywne), skali *NICE* (badania jednoramienne) oraz skali *AMSTAR* (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z *MS Excel 2007* oraz programu *StatsDirect 3*.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w bezpośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu ale w odrębnych produktach.

Zidentyfikowano natomiast pierwotne randomizowane badania kliniczne (RCT) dotyczące zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib w bezpośrednim porównaniu do stosowania rozuwastatyny w monoterapii w leczeniu hipercholesterolemii i zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Odnaleziono również badania RCT bezpośrednio porównujące rozuwastatynę podawaną w skojarzeniu z ezetymibem (w postaci odrębnych produktów) z rozuwastatyną stosowaną w monoterapii w analizowanych wskazaniach. W związku z powyższym zdecydowano o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego produktu złożonego z terapią skojarzoną z wykorzystaniem wspólnego komparatora tj. rozuwastatyny w monoterapii. W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono pierwotnie:

- 3 badania RCT, w których oceniano stosowanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w bezpośrednim porównaniu do rozuwastatyny w monoterapii [1], [2], [3],
- 11 badań RCT, w których oceniano stosowanie terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach w bezpośrednim porównaniu do rozuwastatyny w monoterapii [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14] – potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego produktu złożonego z terapią skojarzoną z wykorzystaniem wspólnego komparatora,
- **w wyniku przeprowadzonej analizy heterogeniczności zidentyfikowanych badań RCT, ostatecznie do porównania pośredniego wykorzystano wyniki badań RCT [1], [3] oraz [4],**
- 2 publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem; Charakterystykę Produktu Leczniczego Ezechron Duo® [15], przegląd systematyczny z metaanalizą [16],
- 3 badania obserwacyjne, w których analizowano zależność między stosowaniem preparatów złożonych zawierających statynę z ezetymibem i stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii a parametrami takimi jak: *compliance*, *adherence* lub/ *persistence*, obrazującymi stopień przestrzegania zaleceń lekarskich [17], [18], a także badanie oceniające wpływ leczenia ezetymibem ze statyną w postaci preparatu złożonego lub w ramach terapii skojarzonej na redukcję ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych stanowiących pierwszorzędowe, istotne klinicznie punkty końcowe obrazujące długoterminowe, rzeczywiste efekty terapii hipolipemicznej w praktyce klinicznej [19],
- 3 badania nieopublikowane dotyczące zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii [20], [21], [22].

Ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w pośrednim porównaniu z terapią skojarzoną opartą na jednoczesnym stosowaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem, a leczeniem skojarzonym opartym na jednoczesnym przyjmowaniu rozuwastatyny i ezetymibu w postaci odrębnych produktów, wykazano brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w odniesieniu do:

- procentowej redukcji stężenia cholesterolu LDL,
- procentowej redukcji stężenia cholesterolu całkowitego (TC),
- procentowej redukcji stężenia triglicerydów (TG),
- procentowego wzrostu stężenia cholesterolu HDL,
- szansy osiągnięcia celu terapeutycznego tj. docelowego stężenia cholesterolu LDL według wytycznych *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [1], [3], [4].

W przypadku zmian stężenia LDL-C oraz osiągnięcia celu terapeutycznego, brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi opcjami terapeutycznymi wykazano zarówno dla spulowanych dawek substancji czynnych, jak i w przypadku zastosowania produktu złożonego w dawkach 5/10 mg, 10/10 mg oraz 20/10 mg i analogicznych dawek rozuwastatyny i ezetymibu stosowanych w ramach terapii skojarzonej.

W żadnym z uwzględnionych badań RCT [1], [3], [4] nie raportowano przypadku zgonu z jakichkolwiek przyczyn ani wystąpienia jakichkolwiek incydentów sercowo-naczyniowych. Należy jednocześnie pamiętać, że okres leczenia i obserwacji w ww. badaniach wynosił 8 tygodni; czas ten był wystarczający do oceny zmian profilu lipidowego, niemniej zbyt krótki aby oszacować wpływ zastosowanego leczenia na istotne klinicznie punkty końcowe.

Porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem i terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym przyjmowaniu rozuwastatyny i ezetymibu w postaci odrębnych produktów, wskazało na brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



- jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych,
- działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [1], [3], [4].

W przypadku stosowania produktu złożonego w dawce 10/10 mg/dobę wykazano natomiast istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych w czasie 8 tygodni leczenia w porównaniu do terapii skojarzonej, w ramach której podawano rozuwastatynę w dawce 10 mg i ezetymib w dawce 10 mg/dobę [3], [4].

W poniższej tabeli zestawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania analizowanych opcji terapeutycznych.

Zestawienie wyników porównania pośredniego efektów klinicznych zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem względem terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią.

| Porównanie bezpośrednie | | Wynik porównania pośredniego | | Wartość p |
|--|-----------------------------------|---|--|-----------|
| Produkt złożony vs monoterapia | Terapia skojarzona vs monoterapia | Produkt złożony vs terapia skojarzona | | |
| Procentowa redukcja stężenia LDL-C | | | | |
| -59,1 (1,8) vs -49,4 (1,9) -57,7 (18,6) vs -44,9 (21,2) | -56,47 (16,13) vs -45,18 (14,74) | <i>R/E versus R+E - spulowane dawki</i> WMD= -0,38 [95% CI: -61,84; 61,08] | | p>0,05 |
| -51,6 (19,5) vs -39,9 (18,2) | -51,83 (15,03) vs -40,76 (13,10) | <i>R5/E10 versus R5+E10</i> WMD= -0,63 [95% CI: -65,9; 64,64] | | |
| -57,1 (18,5) vs -45,7 (16,1) | -55,80 (16,39) vs -46,79 (11,81) | <i>R10/E10 versus R10+E10</i> WMD= -2,39 [95% CI: -64,67; 59,89] | | |
| -64,4 (15,5) vs -49,2 (27,1) | -61,73 (15,64) vs -47,96 (17,77) | <i>R20/E10 versus R20+E10</i> WMD= -1,43 [95% CI: -78,22; 75,36] | | |
| Procentowa redukcja stężenia cholesterolu całkowitego | | | | |
| -39,6 (1,4) vs -32,9 (1,4) -38,8 (1,4) vs -30,2 (1,4) | -38,99 (12,16) vs -30,70 (12,06) | <i>R/E versus R+E - spulowane dawki</i> WMD=0,64 [95% CI: -3,07; 4,35] | | p>0,05 |
| Procentowa redukcja stężenia triglicerydów | | | | |
| -22,7 (3,5) vs -13,4 (3,5) -19,2 (3,2) vs -11,9 (3,2) | -19,86 (29,25) vs -9,37 (58,88) | <i>R/E versus R+E - spulowane dawki</i> WMD=2,28 [95% CI: -9,16; 13,72] | | p>0,05 |
| Procentowy wzrost stężenia HDL-C | | | | |
| 14,1 (2,0) vs 11,7 (2,1) 13,6 (1,8) vs 11,3 (1,8) | 10,81 (20,05) vs 9,39 (17,31) | <i>R/E versus R+E - spulowane dawki</i> WMD=0,92 [95% CI: -4,48; 6,33] | | p>0,05 |
| Uzyskanie docelowego stężenia LDL-C; osiągnięcie celu terapeutycznego | | | | |
| 191 (94,1%) vs 176 (86,3%) 180 (92,3%) vs 155 (79,9%) | 177 (94,15%) vs 162 (86,63%) | <i>R/E versus R+E - spulowane dawki</i> OR=1,12 [95% CI: 0,47; 2,70] | | p>0,05 |
| 65 (97,0%) vs 50 (73,5%) 56 (86,2%) vs 44 (67,7%) | 61 (95,31%) vs 49 (79,03%) | <i>R5/E10 versus R5+E10</i> OR=0,95 [95% CI: 0,15; 6,06] | | |
| 62 (91,2%) vs 63 (94,0%) 62 (93,9%) vs 58 (89,2%) | 57 (95%) vs 56 (90,32%) | <i>R10/E10 versus R10+E10</i> OR=0,55 [95% CI: 0,10; 3,03] | | |
| 64 (94,1%) vs 63 (91,3%) 62 (96,9%) vs 53 (82,8%) | 59 (92,19%) vs 57 (90,48%) | <i>R20/E10 versus R20+E10</i> OR=2,24 [95% CI: 0,45; 11,03] | | |
| Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane | | | | |
| 44 (21,4%) vs 31 (15,2%) 22 (11,2%) vs 22 (11,3%) | 37 (19,37%) vs 18 (9,42%) | <i>R/E versus R+E - spulowane dawki</i> RR=0,61 [95% CI: 0,33; 1,13] | | p>0,05 |
| 6 (9,2%) vs 11 (16,9%) | 11 (17,19%) vs 7 (11,11%) | <i>R5/E10 versus R5+E10</i> RR=0,36 [95% CI: 0,10; 1,29] | | |
| 4 (6,1%) vs 5 (7,6%) | 10 (16,13%) vs 1 (1,59%) | <i>R10/E10 versus R10+E10</i> RR=0,08 [95% CI: 0,01; 0,84] | | p<0,05 |
| 12 (18,2%) vs 6 (9,4%) | 16 (24,62%) vs 10 (15,38%) | <i>R20/E10 versus R20+E10</i> RR=1,23 [95% CI: 0,39; 3,93] | | p>0,05 |
| Ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane | | | | |
| 2 (1,0%) vs 1 (0,5%) | 2 (1,05%) vs 0 (0,0%) | <i>R/E versus R+E - spulowane dawki</i> | | p>0,05 |

| Porównanie bezpośrednie | | Wynik porównania pośredniego | |
|--|-----------------------------------|--|-----------|
| Produkt złożony vs monoterapia | Terapia skojarzona vs monoterapia | Produkt złożony vs terapia skojarzona | Wartość p |
| 1 (0,5%) vs 1 (0,5%) | | OR _{Peto} =0,20 [95% CI: 0,01; 5,35] | |
| Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem | | | |
| 4 (1,9%) vs 4 (2,0%) 11 (5,6%) vs 6 (3,1%) | 8 (4,19%) vs 5 (2,62%) | <i>R/E versus R+E - spulowane dawki</i> RR=0,93 [95% CI: 0,24; 3,61] | p>0,05 |
| 4 (6,2%) vs 0 (0,0%) | 3 (4,69%) vs 0 (0,0%) | <i>R5/E10 versus R5+E10</i> OR _{Peto} =1,05 [95% CI: 0,05; 21,54] | p>0,05 |
| 2 (3,0%) vs 2 (3,0%) | 2 (3,23%) vs 0 (0,0%) | <i>R10/E10 versus R10+E10</i> OR _{Peto} =0,13 [95% CI: 0,00; 3,93] | p>0,05 |
| 5 (7,6%) vs 4 (6,3%) | 3 (4,62%) vs 5 (7,69%) | <i>R20/E10 versus R20+E10</i> RR=2,05 [95% CI: 0,31; 13,46] | p>0,05 |

R/E(dawka[mg]) – produkt złożony zawierający rozuwastatynę z ezetymibem; **R+E**(dawka[mg]) – terapia skojarzona oparta na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Wyniki raportowane w publikacjach uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa wskazują na dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa rozuwastatyny i ezetymibu stosowanych w formie preparatu złożonego [1], [2], [3], jak i podawanych jednocześnie w odrębnych produktach w ramach terapii skojarzonej [16], w stopniu porównywalnym do profilu bezpieczeństwa monoterapii statynami. Częstość występowania działań niepożądanych dotyczących funkcjonowania mięśni szkieletowych i wątroby, a także działań niepożądanych o charakterze żołądkowo-jelitowym i reakcji alergicznych była ogólnie niska i podobna w obu grupach. Stosowanie produktu złożonego nie wpłynęło również na zwiększenie ryzyka przerwania leczenia z powodu złej tolerancji leczenia w porównaniu do monoterapii [1], [2], [3]. Wyniki metaanalizy [16] potwierdziły, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia skojarzonego za pomocą statyny i ezetymibu nie różni się istotnie statystycznie od ryzyka zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania statyn w monoterapii. Co istotne, zaburzenia parametrów biochemicznych wskazujące na zaburzenie funkcji wątroby lub uszkodzenie mięśni szkieletowych były rzadko obserwowane zarówno w czasie terapii skojarzonej, jak i monoterapii.

Badania obserwacyjne:

Dwa retrospektywne badania obserwacyjne, oparte na danych z praktyki klinicznej [17], [18] wykazały rozbieżne wyniki dotyczące wpływu formy podawania rozuwastatyny i ezetymibu na parametry obrazujące stopień współpracy pacjent-lekarz, tj. *adherence* i *persistence*. W badaniu australijskim wykazano, że terapia statyną i ezetymibem w postaci preparatu złożonego miała nieznaczny wpływ na stopień dostosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich (*adherence*), jak i wytrwałości w realizacji schematu leczenia (*persistence*) w porównaniu do stosowania statyny i ezetymibu w postaci odrębnych produktów [17]. Z kolei, w badaniu amerykańskim [18] obserwowano ogólnie niski poziom *adherence* w stosunku do leczenia hipolipemizującego, jakkolwiek wykazano, że pacjenci otrzymujący preparaty złożone wykazywali istotnie statystycznie większy stopień adherencji niż pacjenci w kohorcie poddanej terapii skojarzonej.

Należy podkreślić, że w badaniach tych zastosowano różne metody analityczne i posługiwano się innym wskaźnikiem odzwierciedlającym stopień *adherence*. W związku z powyższym nie można jednoznacznie wnioskować o istotnej poprawie stopnia przestrzegania/ dostosowania się chorych do zaleceń lekarskich i reżimu terapii hipolipemizujących (*adherence/ persistence*) w wyniku zastosowania produktu złożonego zawierającego statynę z ezetymibem w porównaniu do przyjmowania statyny i ezetymibu w odrębnych produktach.

Wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego wśród chorych rekrutowanych z ambulatoryjnych ośrodków opieki zdrowotnej we Francji [19] stanowią potwierdzenie zależności między redukcją stężenia LDL-C, a zmniejszeniem chorobowości i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych w rzeczywistej praktyce klinicznej, którą raportowano wcześniej w badaniach o wyższej wiarygodności. m.in. badaniu RCT o akronimie IMPROVE-IT [71], jak i w metaanalizie opartej na wynikach badań RCT uwzględniających łącznie 170 000 pacjentów [47].

Wnioski z analizy klinicznej:

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Podsumowując, efekty kliniczne wykazywane przez produkt złożony zawierający rozuwastatynę z ezetymibem w leczeniu pacjentów dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną są porównywalne do efektów leczenia rozuwastatyną i ezetymibem podawanych jednocześnie ale w odrębnych produktach w ramach terapii skojarzonej w odniesieniu do redukcji stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz wzrostu stężenia cholesterolu HDL, jak i szanse osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C definiowanego jako cel terapeutyczny. Wnioskowany preparat złożony cechuje się dobrym i przewidywalnym profilem bezpieczeństwa w zakresie wszystkich analizowanych dawek (5/10 mg, 10/10 mg, 20/10 mg). Dodatkowa ocena wykazała, że tolerancja dwulekowej terapii zawierającej statynę i ezetymib jest porównywalna do profilu bezpieczeństwa, jaki wykazują statyny w monoterapii.

Wnioskowanie odnośnie efektów stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w odniesieniu do przestrzegania zaleceń lekarskich obrazowanych przez takie parametry jak *adherence* lub/ i *persistence* jest utrudnione ze względu na brak jednoznacznych wyników w zidentyfikowanych badaniach o niższej wiarygodności, które dodatkowo ograniczają się tylko do preparatów złożonych zawierających simwastatynę z ezetymibem.

Ze względu na brak bezpośrednich dowodów naukowych, wnioskowanie o efektach stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie jest ograniczone. Niemniej, korzystny wpływ stosowania preparatów złożonych lub terapii skojarzonych zawierających statynę z ezetymibem (lub nawet statyn w monoterapii) na zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych udokumentowany został w innych doniesieniach naukowych o wysokiej wiarygodności [47], [71], jak i w uwzględnionym w niniejszej analizie dużym badaniu obserwacyjnym.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ezechron Duo® (preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib) w porównaniu do wybranego komparatora – rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w odrębnych produktach w ramach terapii skojarzonej:

- w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii, jako leczenie substytucyjne u pacjentów dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym,
- w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. *coronary heart disease*, CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [84] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [86].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S),

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [84] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych

w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach 07.08.-13.08.2018. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań wtórnych). Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kweryndy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach 07.08.-13.08.2018. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią dorośli pacjenci z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, a także pacjenci z chorobą niedokrwienną serca (ang. *coronary heart disease*, CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi podawanie preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib (produkt leczniczy Ezechron Duo[®], tabletki),
- (C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*), który stanowi jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej,
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej (osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL [osiągnięcie celu terapeutycznego w zależności od oszacowanego ryzyka sercowo-naczyniowego], zmiana średniego stężenia cholesterolu frakcji LDL względem wartości początkowych, zmiana średniego stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL lub triglicerydów względem wartości początkowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, wystąpienie przemijającego ataku niedokrwiennego, wystąpienie udaru mózgu, nagły zgon sercowy, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgon z jakichkolwiek przyczyn) oraz profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek, ciężkich (ang. *serious*), nasilonych działań/ zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub trwałego wycofania udziału w badaniu, zgonu z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych).
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili pacjenci z hipercholesterolemią pierwotną, a także pacjenci z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie,
- badania dotyczące zastosowania preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem,

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), publikowane przez agencję EMA (ang. *European Medicines Agency*),
- amerykańska agencja FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M.M., K.Ś.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [84].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [84]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [85].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [84].

Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [89].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR – ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews; Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*. Skala ta zawiera 11 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego. Na każde z pytań można udzielić 4 różnych odpowiedzi: tak, nie, brak możliwości oceny, nie dotyczy. Udzielenie odpowiedzi tak oznacza przyznanie 1. punktu, odpowiedzi nie, przyznanie 0 punktów. Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego, ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie metaanalizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów). Maksymalna ocena przeglądu systematycznego w skali AMSTAR wynosi 11 punktów [90], [91]. Przyjęte w literaturze kryteria oceny oznaczają: <5 punktów przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości [92].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 13.13. Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (A.M.M., K.Ś.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- Dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
 - charakterystykę interwencji,
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
 - okres obserwacji,
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).
- Dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang. *standard deviation*) lub błędu standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [87].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [93], [94], [95], [96], [97].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [95] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [96], [97], [98].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$\text{var}(E_{A/C}) = \text{var}(E_{A/B}) + \text{var}(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$\text{var}(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji i oraz j .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

2.9.3. Zestawienie danych

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej (podawanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetytibem) z wybranym komparatorem (podawanie rozuwastatyny i ezetytibu w ramach terapii skojarzonej) w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [86]).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie hipercholesterolemii pierwotnej oraz zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [99].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli pacjenci z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, a także pacjenci z chorobą niedokrwienną serca (ang. *coronary heart disease*, CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Wskaźnik zachorowalności dla hipercholesterolemii wielogenowej zwanej inaczej rodzinną hipercholesterolemią mieszaną, stanowiącej najczęstszą postać hipercholesterolemii i istotną przyczynę przedwczesnej choroby niedokrwiennej serca, wynosi 1 na 10-20 osób. W zależności od doboru badanej populacji częstość występowania hipercholesterolemii w Polsce szacowana jest na 60–70% osób w populacji powyżej 18. roku życia [99].

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podawanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib (produkt leczniczy Ezehron Duo®, tabletki).

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej.

Poziom finansowania dla preparatów stanowiących wybrany komparator:

- ezetymib: grupa limitowa 48,0, „Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego”; odpłatność świadczeniobiorcy: 30% do wysokości limitu finansowania,

- rozuwastatyna: grupa limitowa 46.0, "Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA"; odpłatność świadczeniobiorcy: 30% do wysokości limitu finansowania (Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, część A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”; szczegółowe informacje o poziomie finansowania znajdują się w odpowiedniej tabeli w Aneksie do niniejszej analizy; tabela 56, rozdz. 13.13.).

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL (osiągnięcie celu terapeutycznego w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego),
 - zmiana średniego stężenia cholesterolu frakcji LDL względem wartości początkowych,
 - zmiana średniego stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów względem wartości początkowych,
 - wystąpienie zawału mięśnia sercowego,
 - wystąpienie przemijającego ataku niedokrwinnego,
 - wystąpienie udaru mózgu,
 - nagły zgon sercowy,
 - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
 - hospitalizacja z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych,
 - zgon z jakichkolwiek przyczyn;
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - ciężkich (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - działań/ zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu,
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - działań/ zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub trwałego wycofania udziału w badaniu,
 - zgonu z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (A.M.M., K.Ś.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo] dotyczących interwencji wnioskowanej (produktu złożonego: rozuwastatyna/ezetymib) oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej) w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią lub/ i zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

| Populacja | Porównanie | Rodzaj porównania | Wspólny komparator | Referencja |
|--|---|--|-----------------------------|--|
| Badania z randomizacją | | | | |
| Pacjenci z hipercholesterolemią/ dyslipidemią i różnym poziomem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych | Produkt złożony zawierający rozuwastatynę z ezetymibem vs rozuwastatyna w monoterapii | Pośrednie | Rozuwastatyna w monoterapii | [1], [2], [3] |
| | Terapia skojarzona oparta na rozuwastatynie i ezetymibie vs rozuwastatyna w monoterapii | | | [4]*, ([5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14])^ |
| Populacja | Rodzaj badania/ publikacji | Porównanie | | Referencja |
| Badanie nieopublikowane | | | | |
| Pacjenci z hipercholesterolemią pierwotną | Badania interwencyjne, z randomizacją | Produkt złożony zawierający rozuwastatynę z ezetymibem | | [20], [21], [22] |
| Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa | | | | |
| Pacjenci z hipercholesterolemią | Raporty EMA (ChPL, EPAR) | Produkt złożony zawierający rozuwastatynę z ezetymibem (lub terapia skojarzona rozuwastatyną i ezetymibem) | | [15] |
| | Raporty FDA, <i>Health Canada</i> i inne | | | - |
| | Inne dowody naukowe | | | metaanaliza [16], (a także RCT [1], [2], [3]) |
| Inne opracowania | | | | |
| Pacjenci z hipercholesterolemią lub dyslipidemią | Badanie obserwacyjne (rzeczywista praktyka kliniczna) | Produkty złożone zawierające statynę z ezetymibem (lub terapie skojarzone) | | [17], [18], [19] |

* badanie RCT uwzględnione w analizie i wykorzystane do porównania pośredniego. ^badania RCT ostatecznie wykluczone jako potencjalnie przydatne do porównania pośredniego i wykluczone z analizy.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO ROZUWASTATYNĘ Z EZETYMIBEM (PRODUKT LECZNICZY EZEHRON DUO®) W LECZENIU PIERWOTNEJ HIPERCHOLESTEROLEMII I/LUB ZAPOBIEGANIU ZDARZENIOM SERCOWO-NACZYNIOWYM

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów nie zidentyfikowano żadnych badań, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w bezpośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu ale w odrębnych produktach.

W czasie selekcji odnalezionych publikacji zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dotyczące zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib w bezpośrednim porównaniu do stosowania rozuwastatyny w monoterapii w leczeniu hipercholesterolemii i/lub zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym [1], [2], [3]. Zidentyfikowano również szereg pierwotnych badań RCT, w których bezpośrednio porównywano rozuwastatynę podawaną w skojarzeniu z ezetymibem (w postaci odrębnych produktów) względem rozuwastatyny w monoterapii w analizowanych wskazaniach [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14].

W związku z powyższym zdecydowano o rozpatrzeniu możliwości wykonania porównania pośredniego efektów klinicznych produktu złożonego względem terapii skojarzonej z wykorzystaniem wspólnego komparatora tj. rozuwastatyny w monoterapii.

Przeprowadzono analizę heterogeniczności badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego.



Tabela 2. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego.

| Badanie | Metodyka | Populacja / kryteria włączenia | Główne kryteria wykluczenia * | Interwencja | Okres leczenia/ ekstrakcji danych |
|--|--|--|---|---|-----------------------------------|
| Produkt złożony zawierający rozuwastatynę z ezetymibem vs rozuwastatyna w monoterapii | | | | | |
| Kim 2016 [1] | RCT z podwójnym zamaskowaniem, wielośrodkowe, grupy równoległe | <ul style="list-style-type: none"> - chorzy z pierwotną hipercholesterolemią wymagający leczenia hipolipemizującego, - LDL-C \leq 250 mg/dL; triglicerydy $<$ 400 mg/dL w czasie 1. i 2. wizyty, - chorzy z różnym poziomem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD), - średnie stężenie LDL-C u chorych włączonych do badania: 147,7\pm31,3 mg/dL, - choroba niedokrwienna serca w wywiadzie: 82%; cukrzyca: 33%; nadciśnienie: 70%. | <ul style="list-style-type: none"> - niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, rewaskularyzacja naczyń wieńcowych, zabieg pomostowania tętnic wieńcowych, przemijający napad niedokrwienny, udar mózgu w czasie 3 miesięcy stosowania statyny w czasie <i>run-in period</i>, - ciężka niewydolność serca. | <p><u>Grupa badana:</u> produkt złożony (rozuwastatyna/ezetymib) w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5/10 mg - 10/10 mg - 20/10 mg <p><u>Grupa kontrolna:</u> rozuwastatyna w monoterapii w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 mg - 10 mg - 20 mg. | 8 tygodni |
| Yang 2017 [2] | RCT z podwójnym zamaskowaniem, wielośrodkowe, grupy równoległe | <ul style="list-style-type: none"> - chorzy z wysokim lub umiarkowanie wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych (CVD): - choroba niedokrwienna serca lub jej ekwiwalent, 10-letnie ryzyko CVD $>$ 20% i LDL-C \geq 100 mg/dL (22,0%), - \geq 2 czynniki ryzyka, 10-letnie ryzyko CVD 10-20% i LDL-C \geq 130 mg/dL (78%), - średnie stężenie LDL-C u chorych włączonych do badania: 153 mg/dL, - choroba niedokrwienna serca w wywiadzie: 26,7%; cukrzyca: 41,9%; nadciśnienie: 67,3%. | <ul style="list-style-type: none"> - ostry zespół wieńcowy, schorzenia naczyniowe mózgu, objawowa choroba tętnic obwodowych, zdiagnozowane w czasie 3 ostatnich miesięcy, - zabieg rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, - ciężka niewydolność serca lub arytmia, - źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze lub/i cukrzyca, - koagulopatia. | <p><u>Grupa badana:</u> produkt złożony (rozuwastatyna/ezetymib) w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5/10 mg - 10/10 mg - 20/10 mg <p><u>Grupa kontrolna:</u> rozuwastatyna w monoterapii w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 mg - 10 mg - 20 mg. | 8 tygodni |
| Hong 2018 [3] | RCT z podwójnym zamaskowaniem, wielośrodkowe, grupy równoległe | <ul style="list-style-type: none"> - chorzy z hipercholesterolemią, wymagający leczenia hipolipemizującego, - chorzy z różnym poziomem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD): - choroba niedokrwienna serca lub jej ekwiwalent, 10-letnie ryzyko CVD $>$ 20% i LDL-C \geq 100 mg/dL (83,5%), | <ul style="list-style-type: none"> - niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, przezskórne interwencje wieńcowe, choroby naczyniowe mózgu w czasie ostatnich 3 miesięcy, - ciężka niewydolność serca, | <p><u>Grupa badana:</u> produkt złożony (rozuwastatyna/ezetymib) w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5/10 mg - 10/10 mg - 20/10 mg | 8 tygodni |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



| | | | | | |
|--|---|--|---|--|--------------------|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 2 czynniki ryzyka, 10-letnie ryzyko CVD 10-20% i LDL-C ≥ 130 mg/dL (4,1%), - ≥ 2 czynniki ryzyka, 10-letnie ryzyko CVD $< 10\%$ i LDL-C ≥ 160 mg/dL (2,8%), - ≤ 1 czynnik ryzyka i LDL-C ≥ 160 mg/dL (9,5%), - triglicerydy < 400 mg/dL, - średnie stężenie LDL-C u chorych włączonych do badania: 152,5 mg/dL, - cukrzyca: 33,4%; nadciśnienie: 68,1%. | <ul style="list-style-type: none"> - źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze lub/i cukrzyca, - zakażenie wirusem HIV, - nadużywanie alkoholu. | <p><u>Grupa kontrolna:</u> rozuwastatyna w monoterapii w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 mg - 10 mg - 20 mg. | |
| Terapia skojarzona oparta na rozuwastatinie i ezetymibie vs rozuwastatyna w monoterapii | | | | | |
| Kim 2018 [4] | RCT z podwójnym zamaskowaniem, wielośrodkowe, grupy równoległe | <ul style="list-style-type: none"> - chorzy z pierwotną hipercholesterolemią wymagający leczenia hipolipemizującego, - LDL-C < 250 mg/dL; triglicerydy < 350 mg/dL, - chorzy z różnym poziomem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD): - choroba niedokrwienna serca lub jej ekwiwalent, 10-letnie ryzyko CVD $> 20\%$ (57,9%), - ≥ 2 czynniki ryzyka, 10-letnie ryzyko CVD 10-20% (10,7%), - ≥ 2 czynniki ryzyka, 10-letnie ryzyko CVD $< 10\%$ (6,7%), - ≤ 1 czynnik ryzyka (24,8%), - średnie stężenie LDL-C u chorych włączonych do badania: 160,3 mg/dL, - cukrzyca: 21,6%; nadciśnienie: 20,8%. | <ul style="list-style-type: none"> - niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, przemijający napad niedokrwienności, schorzenia naczyniowe mózgu, zabieg pomostowania tętnic wieńcowych, rewaskularyzacja naczyń wieńcowych w czasie ostatnich 3 miesięcy, - źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, - nadużywanie alkoholu, - stosowanie estrogenów w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania lub w czasie badania. | <p><u>Grupa badana:</u> terapia skojarzona (rozuwastatyna + ezetymib) w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5+10 mg - 10+10 mg - 20+10 mg <p><u>Grupa kontrolna:</u> rozuwastatyna w monoterapii w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 mg - 10 mg - 20 mg. | 8 tygodni |
| Joshi 2017 [5] | RCT jednośrodkowe, grupy równoległe (brak danych odnośnie zamaskowania) | <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z chorobą niedokrwienną serca, - średnie stężenie LDL-C u chorych włączonych do badania: 158 mg/dL, - cukrzyca: 25%; nadciśnienie: 45%; otyłość: 21,3%. | <ul style="list-style-type: none"> - choroby wątroby lub/i nerek, - drgawki w wywiadzie. | <p><u>Grupa badana:</u> terapia skojarzona (rozuwastatyna + ezetymib) w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10+10 mg <p><u>Grupa kontrolna:</u> rozuwastatyna w monoterapii w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10 mg. | 12 lub 24 tygodnie |

5. Analiza efektywności klinicznej produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (produkt leczniczy Ezechron Duo®) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i/lub zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym



| | | | | | |
|-----------------------------------|--|--|--|---|-----------------------------|
| <p>Wang 2016 [6]</p> | <p>RCT z zamaskowaniem, jednośrodkowe, grupy równoległe</p> | <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z chorobą niedokrwienną serca, - poważne zmiany miażdżycowe, także o charakterze stenoz, - LDL-C $\geq 3,6$ mmol/L; całkowity cholesterol $\geq 5,2$ mmol/L, - ostry zespół wieńcowy: 58,2%, - cukrzyca: 35,7%; nadciśnienie: 49%. | <ul style="list-style-type: none"> - przeciwwskazania do stosowania statyn. | <p><u>Grupa badana:</u> terapia skojarzona (rozuwastatyna + ezetymib) w dawkach: - 10+10 mg <u>Grupa kontrolna:</u> rozuwastatyna w monoterapii w dawkach: - 10 mg.</p> | <p>4, 24 lub 48 tygodni</p> |
| <p>Bays 2011 [7]</p> | <p>RCT z podwójnym zamaskowaniem, wielośrodkowe, grupy równoległe</p> | <ul style="list-style-type: none"> - chorzy z hipercholesterolemią, - chorzy z wysokim lub umiarkowanie wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych (CVD): - ekwiwalent choroby niedokrwiennej serca (np. cukrzyca) lub ≥ 2 czynniki ryzyka, 10-letnie ryzyko CVD $>20\%$ i LDL-C ≥ 70 i ≤ 160 mg/dL (wysokie ryzyko CVD bez choroby miażdżycowej), - potwierdzona choroba niedokrwienna serca lub jej ekwiwalent oraz inne choroby miażdżycowe, 10-letnie ryzyko CVD $>20\%$ i LDL-C ≥ 100 i ≤ 160 mg/dL (wysokie ryzyko CVD z chorobą miażdżycową), - ≥ 2 czynniki ryzyka, 10-letnie ryzyko CVD 10-20% i LDL-C ≥ 100 i ≤ 160 mg/dL (umiarkowanie wysokie ryzyko CVD), - triglicerydy <350 mg/dL, - stosowanie rozuwastatyny w dawce 5 lub 10 mg w czasie <i>run-in period</i>. | <ul style="list-style-type: none"> - niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, schorzenia naczyniowe mózgu, zabieg pomostowania tętnic wieńcowych, angioplastyka, zastoinowa niewydolność serca, lub ciężkie/lub źle kontrolowane schorzenia naczyń obwodowych w czasie ostatnich 3 miesięcy, - choroby degeneracyjne mózgu, - źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, - źle kontrolowane choroby endokrynologiczne, - zaburzenia hematologiczne, metaboliczne, układu trawienia i wchłaniania. | <p><u>Grupa badana:</u> terapia skojarzona (rozuwastatyna + ezetymib) w dawkach: - 5+10 mg - 10+10 mg <u>Grupa kontrolna:</u> rozuwastatyna w monoterapii w dawkach: - 10 mg - 20 mg.</p> | <p>6 tygodni</p> |
| <p>Ballantyne 2007 [8]</p> | <p>RCT otwarte (bez zamaskowania), wielośrodkowe, grupy równoległe</p> | <ul style="list-style-type: none"> - chorzy z hipercholesterolemią, - chorzy z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych (CVD): - choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, - choroba miażdżycowa lub ekwiwalent choroby niedokrwiennej serca, 10-letnie ryzyko CVD $>20\%$ i LDL-C ≥ 160 i <250 mg/dL, - triglicerydy <400 mg/dL. | <ul style="list-style-type: none"> - niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, zabieg pomostowania tętnic wieńcowych, rewaskularyzacja wieńcowa, przemijający napad niedokrwienny, udar, zastoinowa niewydolność serca, - planowany zabieg rewaskularyzacji wieńcowej, - rodzinna hipercholesterolemia homozygotyczna w wywiadzie, - stosowanie hormonalnej terapii zastępczej lub hormonalnej antykoncepcji w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania. | <p><u>Grupa badana:</u> terapia skojarzona (rozuwastatyna + ezetymib) w dawkach: - 40+10 mg <u>Grupa kontrolna:</u> rozuwastatyna w monoterapii w dawkach: - 40 mg.</p> | <p>6 tygodni</p> |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetylib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



| | | | | | |
|---------------------------|--|--|---|---|--------------------------|
| Ran 2017 [9] | RCT otwarte (bez zamaskowania), jednośrodkowe, grupy równoległe | <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z chorobą niedokrwinną serca o podłożu miażdżycowym, - hospitalizowani i poddani przeszłokórnej interwencji wieńcowej (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i>; PCI) z powodu ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST (niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST). | <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie leków hipolipemicznych w czasie ostatnich 6 miesięcy, - ciężka zastoinowa niewydolność serca, - lewokomorowa frakcja wyrzutowa <30%, - niewydolność nerek. | <p><u>Grupa badana:</u> terapia skojarzona (rozuwastatyna + ezetylib) w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10+10 mg <p><u>Grupa kontrolna:</u> rozuwastatyna w monoterapii w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10 mg - 20 mg. | 4 lub 12 tygodni |
| Ren 2017 [10] | RCT, jednośrodkowe, grupy równoległe (brak danych odnośnie zamaskowania) | <ul style="list-style-type: none"> - chorzy hospitalizowani z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego, w tym zawału serca z lub bez uniesienia odcinka ST, - średnie stężenie LDL-C u chorych włączonych do badania: 2,97 mmol/L. | <ul style="list-style-type: none"> - przeciwwskazania do stosowania statyn, - ciężkie zaburzenia funkcji serca, - ciężka niewydolność nerek, - infekcje, ogólnoustrojowe choroby autoimmunologiczne, zapalenie osiedzia. | <p><u>Grupa badana:</u> terapia skojarzona (rozuwastatyna + ezetylib) w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10+10 mg <p><u>Grupa kontrolna:</u> rozuwastatyna w monoterapii w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10 mg. | 4, 12, 24 lub 48 tygodni |
| Masuda 2015 [11] | RCT otwarte (bez zamaskowania), jednośrodkowe, grupy równoległe | <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z chorobą niedokrwinną serca wymagający przeszłokórnej interwencji wieńcowej (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i>; PCI) z powodu co najmniej 1 zmiany obturacyjnej naczyń, - LDL-C >100 mg/dL, niezależnie od wcześniejszego stosowania statyn, - stabilna dławica piersiowa. | <ul style="list-style-type: none"> - ostry zespół wieńcowy w czasie ostatnich 3 miesięcy, - ciężka niewydolność serca, - wtórna hiperlipidemia, - choroba niedokrwinną serca z ponad 50% stenozą, - źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze lub/ cukrzyca, - niewydolność nerek, - wskazanie do zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych. | <p><u>Grupa badana:</u> terapia skojarzona (rozuwastatyna + ezetylib) w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5+10 mg <p><u>Grupa kontrolna:</u> rozuwastatyna w monoterapii w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 mg. | 24 tygodnie |
| Kouvelos 2013 [12] | RCT otwarte (bez zamaskowania), jednośrodkowe, grupy równoległe | <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci poddani zabiegom chirurgicznym w obrębie naczyń krwionośnych z powodu schorzeń tętnic obwodowych, - choroba niedokrwinną serca: 49,2%; nadciśnienie: 81,3%; cukrzyca: 30,2%. | <ul style="list-style-type: none"> - przeciwwskazania do stosowania statyn, - nagły zabieg chirurgiczny, - reoperacja w czasie 30 dni po poprzedniej procedurze, | <p><u>Grupa badana:</u> terapia skojarzona (rozuwastatyna + ezetylib) w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10+10 mg <p><u>Grupa kontrolna:</u> rozuwastatyna w monoterapii w dawkach:</p> | 4, 24 lub 48 tygodni |

5. Analiza efektywności klinicznej produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (produkt leczniczy Ezechron Duo®) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i/lub zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym



| | | | | | |
|---------------------------|--|---|---|---|------------|
| | | | - incydenty sercowo-naczyniowe w czasie ostatnich 6 miesięcy przed randomizacją (udar, zawał mięśnia sercowego). | - 10 mg. | |
| Saeedi 2015 [13] | RCT otwarte (bez zamaskowania), jednośrodkowe, grupy równoległe | - chorzy z dyslipidemią zakażeni wirusem HIV, - apolipoproteina B >0,8 g/L mimo stosowania rozuwastatyny w dawce 10 mg/dobę przez ostatnie 12 tygodni, - choroba niedokrwienna serca w rodzinie: 46,5%; naciśnienie: 44,2%; cukrzyca: 34,9%. | - stosowanie ezetymibu w ostatnim czasie, - aktualne stosowanie gemfibrozylu, niacyny, cholestyraminy, lub innego leku mogącego wywołać interakcje, - nadmierne spożywanie alkoholu. | <u>Grupa badana:</u> terapia skojarzona (rozuwastatyna + ezetymib) w dawkach: - 10+10 mg <u>Grupa kontrolna:</u> rozuwastatyna w monoterapii w dawkach: - 20 mg. | 12 tygodni |
| Kosoglou 2004 [14] | RCT z pojedynczym zamaskowaniem, jednośrodkowe, grupy równoległe | - chorzy z hipercholesterolemią, - LDL-C \geq 130 mg/dL, - wskaźnik masy ciała (BMI): 19-31 kg/m ² , - brak chorób współistniejących; dobry stan zdrowia. | - stosowanie leków hipolipemicznych w czasie ostatnich 6 miesięcy, - wcześniejsze stosowanie rozuwastatyny lub ezetymibu, - nadużywanie alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych, - choroby infekcyjne w czasie ostatnich 4 tygodni, - palenie >10 papierosów dziennie. | <u>Grupa badana:</u> terapia skojarzona (rozuwastatyna + ezetymib) w dawkach: - 10+10 mg <u>Grupa kontrolna:</u> rozuwastatyna w monoterapii w dawkach: - 10 mg. | 2 tygodnie |

* dodatkowo, poza ogólnymi kryteriami wykluczenia przedstawionymi w opisie pod tabelą. LDL-C – cholesterol o niskiej gęstości; CVD – choroby sercowo-naczyniowe.

Do wszystkich badań włączono pacjentów dorosłych tj. >18 r.ż. W zdecydowanej większości badań kryteriami wykluczenia były: nadwrażliwość na statyny lub/ezetymib w wywiadzie, rabdomioliza lub miopatia po terapii statynami lub ezetymibem w wywiadzie, zaburzenia funkcji wątroby (nieprawidłowe wartości aminotransferazy asparaginianowej [AspAT], aminotransferazy alaninowej [AlAT]), nieprawidłowe wartości kinazy kreatynowej (CK), nowotwory złośliwe w wywiadzie, zaburzenia funkcji tarczycy lub inne, źle kontrolowane zaburzenia endokrynologiczne, ciąża i okres karmienia piersią, niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji w przypadku kobiet i mężczyzn w wieku rozrodczym.

Szczegółowa charakterystyka wybranych badań RCT (ang. *critical appraisal*) znajduje się w rozdz. 13.4.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Analizując ogólną charakterystykę populacji pacjentów włączonych do 3 badań RCT, w których stosowano produkt złożony zawierający rozuwastatynę z ezetymibem, jak i główne kryteria wykluczenia chorych z ww. badań, spośród odnalezionych badań RCT oceniających terapię skojarzoną i potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego, wstępnie wykluczyć można te próby kliniczne, w których pacjenci poddawani byli procedurom takim, jak m.in. przezskórna interwencja wieńcowa, zabieg chirurgiczny w obrębie obwodowych naczyń krwionośnych lub/i doświadczyli ostrego zespołu wieńcowego – niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału mięśnia sercowego, a więc badania [9], [10], [11], [12] (w badaniach oceniających produkt złożony zdarzenia te stanowiły podstawę wykluczenia chorych). Badania [13], [14] również wykluczono jako przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na różnice dotyczące badanych populacji pacjentów (odpowiednio: chorzy z dyslipidemią zakażeni wirusem HIV oraz pacjenci z hipercholesterolemią ale nieobciążeni żadnym innym czynnikiem ryzyka).

Spośród 3 badań dotyczących zastosowania produktu złożonego wyodrębniono 2 badania, do których włączono pacjentów z hipercholesterolemią oraz różnym poziomem ryzyka sercowo-naczyniowego: wysokim, umiarkowanie wysokim, umiarkowanym lub niskim [1], [3], natomiast w badaniu [2] uwzględniono pacjentów z wysokim lub umiarkowanie wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, bez zdefiniowania hipercholesterolemii wymagającej leczenia. Spośród badań dotyczących zastosowania terapii skojarzonej, badaniem, w którym uczestniczyli chorzy z hipercholesterolemią i zróżnicowanym poziomem ryzyka sercowo-naczyniowego jest badanie [4], a badaniami uwzględniającymi pacjentów z wysokim lub umiarkowanie wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych są [7], [8]. Ponieważ w badaniu [8] w grupie kontrolnej stosowano rozuwastatynę w dawce 40 mg/dobę, a w badaniu [2] – rozuwastatynę w dawce 5 mg, 10 mg lub 20 mg/ dobę, wykonanie porównania pośredniego było niemożliwe ze względu na różne dawki preparatu będącego wspólnym komparatorem. Z kolei, w badaniu [7] zastosowano titrację dawki rozuwastatyny w monoterapii; w okresie wprowadzającym wszyscy chorzy otrzymywali rozuwastatynę w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę, a po randomizacji w grupach kontrolnych stosowano dawki 10 mg lub 20 mg/dobę. W okresie wprowadzającym w badaniu [2] chorzy nie stosowali żadnych leków hipolipemicznych. Uznano, że różnice te mogą stanowić przeciwwskazanie do wykonania wiarygodnego porównania pośredniego, ponieważ dwukrotne zwiększenie dawki statyny w grupach kontrolnych wpływając na efekt terapeutyczny mogło wpłynąć na wynik porównania bezpośredniego z terapią skojarzoną, a tym samym na ostateczny wynik porównania pośredniego.

Jednośrodkowe badania RCT [5], [6] również oceniono jako nieodpowiednie do wykorzystania w porównaniu pośrednim ze względu na populację ograniczoną tylko do pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, brak innych informacji dotyczących ogólnego stanu zdrowia i oceny ryzyka CVD,

a także brak szczegółowych kryteriów wykluczenia chorych z badań. W badaniach tych nie zdefiniowano hipercholesterolemii jako kryterium włączenia pacjentów do badania.

Zidentyfikowane badania RCT różniły się także okresem leczenia/ obserwacji: w badaniach, w których oceniano preparat założony [1], [2], [3] okres leczenia wynosił 8 tygodni; podobnie jak w badaniu [4] dotyczącym terapii skojarzonej. W badaniach, do których włączono pacjentów z chorobą niedokrwienną serca [5], [6] analizę zmian profilu lipidowego wykonywano odpowiednio po 12 i 24 tygodniach leczenia oraz 4, 24 oraz 48 tygodniach leczenia. W badaniach RCT, do których włączono chorych z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [7], [8] okres leczenia wynosił 6 tygodni. W badaniach uwzględniających pacjentów hospitalizowanych z powodu incydentów sercowo-naczyniowych i/ lub poddawanych interwencjom kardiologicznym, analizę zmian stężenia lipidów wykonywano po: 4, 12 tygodniach leczenia [9]; 4, 12, 24 i 48 tygodniach leczenia [10]; 24 tygodniach leczenia [11] oraz 4, 24 i 48 tygodniach leczenia po wykonaniu zabiegu w obrębie naczyń krwionośnych [12]. Okres leczenia i obserwacji pacjentów z dyslipidemią, zakażonych wirusem HIV w badaniu [13] wynosił 12 tygodni, natomiast okres leczenia pacjentów z hipercholesterolemią ale w ogólnie dobrym stanie zdrowia wynosił 2 tygodnie [14].

Na podstawie analizy heterogeniczności zidentyfikowanych badań RCT, szczególnie w odniesieniu do charakterystyki wyjściowej populacji pacjentów, dodatkowych interwencji medycznych, ale także okresu leczenia/ obserwacji, oceniono, że wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego produktu złożonego z terapią skojarzoną z wykorzystaniem wspólnego komparatora jest możliwe w oparciu o pierwotne wyniki badania [1], [3] oraz badania [4], w których uwzględniono populacje pacjentów z hipercholesterolemią wymagającą leczenia hipolipemicznego oraz zróżnicowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Badania te są zbieżne w zakresie metod przeprowadzenia, ocenianych dawek rozuwastatyny stosowanych w monoterapii, jak i w połączeniu lub skojarzeniu z ezetymibem, jak również w zakresie kryteriów wykluczenia chorych i okresu leczenia wynoszącego 8 tygodni.

Wykresy obrazujące wyniki porównań pośrednich znajdują się w rozdz. 13.11. w Aneksie.

5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO ROZUWASTATYNĘ Z EZETYMIBEM (PRODUKT LECZNICZY EZEHRON DUO®) W LECZENIU PIERWOTNEJ HIPERCHOLESTEROLEMII I/LUB ZAPOBIEGANIU ZDARZENIOM SERCOWO-NACZYNIOWYM W POŚREDNIM PORÓWNANIU Z TERAPIĄ SKOJARZONĄ OPARTĄ NA PODAWANIU ROZUWASTATYNY I EZETYMIBU

Przeprowadzono porównanie pośrednie skuteczności klinicznej analizowanego preparatu złożonego (rozuwastatyna/ezetymib) [1], [3] względem terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



pojedynczych substancji czynnych w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym [4], dla punktów końcowych, takich jak:

- procentowa redukcja stężenia cholesterolu frakcji LDL względem wartości wyjściowych,
- procentowa redukcja stężenia cholesterolu całkowitego (TC) względem wartości wyjściowych,
- procentowa redukcja stężenia triglicerydów (TG) względem wartości wyjściowych,
- procentowy wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL względem wartości wyjściowych,
- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowe stężenie cholesterolu LDL w czasie leczenia tj. uzyskali cel terapeutyczny według wytycznych *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III).

Zgodnie z wytycznymi NCEP ATP III, na które powoływano się w każdym z badań RCT, docelowe stężenia cholesterolu LDL określone według oszacowanego ryzyka sercowo-naczyniowego wynoszą:

- <100 mg/dL – u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub jej ekwiwalentem,
- <130 mg/dL – u pacjentów obarczonych ≥ 2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (za wyjątkiem chorych z 10-letnim ryzykiem CVD wynoszącym 10-20% - w tym przypadku docelowe stężenie LDL-C wynosi <100 mg/dL),
- <160 mg/dL – u chorych bez lub z 1 czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [1].

Porównanie pośrednie dla procentowej zmiany stężenia LDL-C oraz osiągnięcia celu terapeutycznego przeprowadzono w każdej subpopulacji chorych wyodrębnionej ze względu na zastosowanie produktu leczniczego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib w różnych dawkach tj. 5/10 mg; 10/10 mg; 20/10 mg. Dawki te odpowiadają zarejestrowanym dawkom, w których dostępny jest produkt leczniczy Ezechron Duo® zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [15].

Ze względu na brak przedstawienia odpowiednich wyników w badaniu [3], jak i brak danych (tj. wartości odchylenia lub błędu standardowego dla średniej zmiany) niezbędnych do wykonania obliczeń w publikacji [1], porównanie procentowej redukcji stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz procentowego wzrostu cholesterolu HDL przeprowadzono dla spulowanych dawek substancji czynnych zawartych w preparacie złożonym i spulowanych dawek substancji czynnych stosowanych w ramach politerapii.

We wszystkich uwzględnionych badaniach klinicznych okres leczenia wynosił 8 tygodni.

Redukcja cholesterolu frakcji LDL (LDL-C)

Rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki

Tabela 3. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach; procentowa redukcja stężenia LDL-C względem wartości wyjściowych – spulowane dawki (średnia, SD); [1], [3], [4].

| Parametr | Badanie [1], [3] | | Badanie [4] | |
|-------------------------------------|--|----------------------------------|--|----------------------|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator rozuwastatyna | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna+ezetymib | |
| LDL-C | -59,1 (1,8) [SD=25,6*] N=203 | -49,4 (1,9) [SD=27,1*] N=204 | -45,18 (14,74) N=187 | -56,47 (16,13) N=188 |
| | -57,7 (18,6) N=195 | -44,9 (21,2) N=194 | | |
| Wynik porównania pośredniego | WMD= -0,38 ± 31,36 [95% CI: -61,84; 61,08]; p>0,05* | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem, a terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach, w zakresie procentowej redukcji stężenia cholesterolu LDL w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Rozuwastatyna 5mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 5mg + ezetymib 10mg

Tabela 4. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (5/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 5 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; procentowa redukcja stężenia LDL-C względem wartości wyjściowych (średnia, SD); [3], [4].

| Parametr | Badanie [3] | | Badanie [4] | |
|-------------------------------------|--|------------------------------------|---|---------------------|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator Rozuwastatyna 5 | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna +ezetymib | |
| LDL-C | -51,6 (19,5) N=65 | -39,9 (18,2) N=65 | -40,76 (13,10) N=62 | -51,83 (15,03) N=64 |
| Wynik porównania pośredniego | WMD= -0,63 ± 33,3 [95% CI: -65,9; 64,64]; p>0,05* | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (5/10 mg), a terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny 5 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach, w zakresie procentowej redukcji stężenia cholesterolu LDL w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Rozuwastatyna 10mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 10mg + ezetymib 10mg

Tabela 5. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (10/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 10 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; procentowa redukcja stężenia LDL-C względem wartości wyjściowych (średnia, SD); [3], [4].

| Parametr | Badanie [3] | | Badanie [4] | |
|------------------------------|--|-------------------------------------|---------------------|--|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator Rozuwastatyna 10 | | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna + ezetymib |
| LDL-C | -57,1 (18,5) N=66 | -45,7 (16,1) N=65 | -46,79 (11,81) N=62 | -55,80 (16,39) N=60 |
| Wynik porównania pośredniego | WMD= -2,39 ± 31,77 [95% CI: -64,67; 59,89]; p>0,05* | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (10/10 mg), a terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny 10 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach, w zakresie procentowej redukcji stężenia cholesterolu LDL w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Rozuwastatyna 20mg/ezetymib 10 mg versus rozuwastatyna 20mg + ezetymib 10 mg

Tabela 6. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (20/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 20 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; procentowa redukcja stężenia LDL-C względem wartości wyjściowych (średnia, SD); [3], [4].

| Parametr | Badanie [3] | | Badanie [4] | |
|------------------------------|--|-------------------------------------|---------------------|--|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator Rozuwastatyna 20 | | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna + ezetymib |
| LDL-C | -64,4 (15,5) N=64 | -49,2 (27,1) N=64 | -47,96 (17,77) N=63 | -61,73 (15,64) N=64 |
| Wynik porównania pośredniego | WMD= -1,43 ± 39,18 [95% CI: -78,22; 75,36]; p>0,05* | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (20/10 mg), a terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny 20 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach, w zakresie procentowej redukcji stężenia cholesterolu LDL w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

5.1. Analiza skuteczności klinicznej produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (produkt leczniczy Ezechron Duo®) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i/lub zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym w pośrednim porównaniu z terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu



Redukcja cholesterolu całkowitego (TC)

Rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki

Tabela 7. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach; procentowa redukcja stężenia TC względem wartości wyjściowych – spulowane dawki (średnia, SE); [1], [3], [4].

| Parametr | Badanie [1], [3] | | Badanie [4] | |
|-------------------------------------|--|----------------------------------|-----------------------------------|--|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator rozuwastatyna | | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna+ezetymib |
| TC | -39,6 (1,4) N=203 | -32,9 (1,4) N=204 | -30,70 (12,06) [SE=0,9*] N=187 | -38,99 (12,16) [SE=0,9*] N=188 |
| | -38,8 (1,4) N=195 | -30,2 (1,4) N=194 | | |
| Wynik porównania pośredniego | WMD=0,64 ± 1,89 [95% CI: -3,07; 4,35]; p>0,05* | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem, a terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach, w zakresie procentowej redukcji stężenia cholesterolu całkowitego w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Redukcja triglicerydów (TG)

Rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki

Tabela 8. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach; procentowa redukcja stężenia TG względem wartości wyjściowych – spulowane dawki (średnia, SE); [1], [3], [4].

| Parametr | Badanie [1], [3] | | Badanie [4] | |
|-------------------------------------|--|----------------------------------|----------------------------------|--|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator rozuwastatyna | | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna+ezetymib |
| TG | -22,7 (3,5) N=203 | -13,4 (3,5) N=204 | -9,37 (58,88) [SE=4,3*] N=187 | -19,86 (29,25) [SE=2,1*] N=188 |
| | -19,2 (3,2) N=195 | -11,9 (3,2) N=194 | | |
| Wynik porównania pośredniego | WMD=2,28 ± 5,84 [95% CI: -9,16; 13,72]; p>0,05* | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem, a terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu mg w odrębnych produktach, w zakresie procentowej redukcji stężenia triglicerydów w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Wzrost cholesterolu frakcji HDL (HDL-C)

Rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki

Tabela 9. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach; procentowy wzrost stężenia HDL-C względem wartości wyjściowych – spulowane dawki (średnia, SE); [1], [3], [4].

| Parametr | Badanie [1], [3] | | Badanie [4] | |
|------------------------------|--|----------------------------------|--|----------------------------------|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator rozuwastatyna | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna+ezetymib | |
| HDL-C | 14,1 (2,0) N=203 | 11,7 (2,1) N=204 | 9,39 (17,31) [SE=1,3*] N=187 | 10,81 (20,05) [SE=1,5*] N=188 |
| | 13,6 (1,8) N=195 | 11,3 (1,8) N=194 | | |
| Wynik porównania pośredniego | WMD=0,92 ± 2,76 [95% CI: -4,48; 6,33]; p>0,05* | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem, a terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach, w zakresie procentowego wzrostu stężenia cholesterolu HDL w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Osiągnięcie docelowego poziomu LDL-C (celu terapeutycznego) według wytycznych NCEP ATP III

Rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki

Tabela 10. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach; osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C – spulowane dawki (n, %); [1], [3], [4].

| Parametr | Badanie [1], [3] | | Badanie [4] | |
|------------------------------|--|----------------------------------|--|---------------------|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator rozuwastatyna | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna+ezetymib | |
| Cel terapeutyczny | 191 (94,1%) N=203 | 176 (86,3%) N=204 | 162* (86,63%) N=187 | 177* (94,15%) N=188 |
| | 180 (92,3%) N=195 | 155 (79,9%) N=194 | | |
| Wynik porównania pośredniego | RB=1,03 [95% CI: 0,94; 1,12]; p=0,5443* [^] OR=1,12 [95% CI: 0,47; 2,70]; p=0,7936* [^] | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^]wyniki uzyskane z wykorzystaniem modelu efektów losowych (*random*).

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

5.1. Analiza skuteczności klinicznej produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (produkt leczniczy Ezechron Duo®) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i/lub zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym w pośrednim porównaniu z terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu



podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach, w odniesieniu do osiągnięcia celu terapeutycznego tj. uzyskania docelowego stężenia cholesterolu LDL w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Rozuwastatyna 5mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 5mg + ezetymib 10mg

Tabela 11. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (5/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 5 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C (n, %); [1], [3], [4].

| Parametr | Badanie [1], [3] | | Badanie [4] | |
|------------------------------|--|------------------------------------|-------------------|--|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator Rozuwastatyna 5 | | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna + ezetymib |
| Cel terapeutyczny | 65 (97,0%) N=67 | 50 (73,5%) N=68 | 49* (79,03%) N=62 | 61* (95,31%) N=64 |
| | 56 (86,2%) N=65 | 44 (67,7%) N=65 | | |
| Wynik porównania pośredniego | RB=1,08 [95% CI: 0,90; 1,30]; p=0,4110* ^ OR=0,95 [95% CI: 0,15; 6,06]; p=0,9544* ^ | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^wyniki uzyskane z wykorzystaniem modelu efektów losowych (*random*).

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (5/10 mg), a terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny 5 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach, w odniesieniu do osiągnięcia celu terapeutycznego tj. uzyskania docelowego stężenia cholesterolu LDL w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Rozuwastatyna 10mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 10mg + ezetymib 10mg

Tabela 12. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (10/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 10 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C (n, %); [1], [3], [4].

| Parametr | Badanie [1], [3] | | Badanie [4] | |
|------------------------------|--|-------------------------------------|-------------------|--|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator Rozuwastatyna 10 | | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna + ezetymib |
| Cel terapeutyczny | 62 (91,2%) N=68 | 63 (94,0%) N=67 | 56* (90,32%) N=62 | 57* (95%) N=60 |
| | 62 (93,9%) N=66 | 58 (89,2%) N=65 | | |
| Wynik porównania pośredniego | RB=0,96 [95% CI: 0,85; 1,08]; p=0,4824* ^ OR=0,55 [95% CI: 0,10; 3,03]; p=0,4932* ^ | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^wyniki uzyskane z wykorzystaniem modelu efektów stałych (*fixed*).

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (10/10 mg), a terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny 10 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach, w odniesieniu do osiągnięcia celu terapeutycznego tj. uzyskania docelowego stężenia cholesterolu LDL w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Rozuwastatyna 20mg/ezetymib 10 mg versus rozuwastatyna 20mg + ezetymib 10 mg

Tabela 13. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (20/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 20 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C (n, %); [1], [3], [4].

| Parametr | Badanie [1], [3] | | Badanie [4] | |
|------------------------------|--|--|----------------------|--|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator Rozuwastatyna 20 | | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna +ezetymib |
| Cel terapeutyczny | 64 (94,1%) N=68 | 63 (91,3%) N=69 | 57* (90,48%) N=63 | 59* (92,19%) N=64 |
| | 62 (96,9%) N=64 | 53 (82,8%) N=64 | | |
| Wynik porównania pośredniego | RB=1,07 [95% CI: 0,91; 1,26]; $p=0,4074^{* \wedge}$ OR=2,24 [95% CI: 0,45; 11,03]; $p=0,3223^{* \wedge \wedge}$ | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \wedge wyniki uzyskane z wykorzystaniem modelu efektów losowych (*random*). $\wedge \wedge$ wyniki uzyskane z wykorzystaniem modelu efektów stałych (*fixed*).

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (20/10 mg), a terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny 20 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach, w odniesieniu do osiągnięcia celu terapeutycznego tj. uzyskania docelowego stężenia cholesterolu LDL w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Zgon z jakichkolwiek przyczyn

W uwzględnionych randomizowanych badaniach klinicznych [1], [3], [4] nie raportowano żadnego przypadku zgonu z jakichkolwiek przyczyn, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych

W żadnym badaniu nie raportowano przypadku wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Należy jednocześnie pamiętać, że okres leczenia i obserwacji w badaniach [1], [3], [4] wyniósł 8 tygodni; czas ten był wystarczający do oceny zmian profilu lipidowego, niemniej zbyt krótki aby oszacować wpływ zastosowanego leczenia na istotne klinicznie punkty końcowe.

5.2. Analiza profilu bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (produkt leczniczy Ezechron Duo®) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i/lub zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym w pośrednim porównaniu z terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu



5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO ROZUWASTATYNĘ Z EZETYMIBEM (PRODUKT LECZNICZY EZEHRON DUO®) W LECZENIU PIERWOTNEJ HIPERCHOLESTEROLEMII I/LUB ZAPOBIEGANIU ZDARZENIOM SERCOWO-NACZYNIOWYM W POŚREDNIM PORÓWNANIU Z TERAPIĄ SKOJARZONĄ OPARTĄ NA PODAWANIU ROZUWASTATYNY I EZETYMIBU

Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane

Rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki

Tabela 14. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach; jakiegokolwiek działania niepożądane (n, %) – spulowane dawki; [1], [3], [4].

| Parametr | Badanie [1], [3] | | Badanie [4] | |
|--------------------------------------|--|----------------------------------|---------------------|--|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator rozuwastatyna | | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna+ezetymib |
| Jakiegokolwiek działania niepożądane | 44 (21,4%) N=206 | 31 (15,2%) N=204 | 18 (9,42%) N=187 | 37 (19,37%) N=188 |
| | 22 (11,2%) N=197 | 22 (11,3%) N=195 | | |
| Wynik porównania pośredniego | RR=0,61 [95% CI: 0,33; 1,13]; p=0,1150* ^ | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^wyniki uzyskane z wykorzystaniem modelu efektów stałych (*fixed*).

Wynik porównania pośredniego wskazał na brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem, a terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Rozuwastatyna 5mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 5mg + ezetymib 10mg

Tabela 15. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (5/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 5 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; jakiegokolwiek działania niepożądane (n, %); [3], [4].

| Parametr | Badanie [3] | | Badanie [4] | |
|--------------------------------------|--|------------------------------------|--------------------|---|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator Rozuwastatyna 5 | | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna +ezetymib |
| Jakiegokolwiek działania niepożądane | 6 (9,2%) N=65 | 11 (16,9%) N=65 | 7 (11,11%) N=62 | 11 (17,19%) N=64 |
| Wynik porównania pośredniego | RR=0,36 [95% CI: 0,10; 1,29]; p=0,1170* ^ | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^wyniki uzyskane z wykorzystaniem modelu efektów losowych (*random*).

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Wynik porównania pośredniego wskazał na brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (5/10 mg), a terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny 5 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Rozuwastatyna 10mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 10mg + ezetymib 10mg

Tabela 16. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (10/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 10 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; jakiegokolwiek działania niepożądane (n, %); [3], [4].

| Parametr | Badanie [3] | | Badanie [4] | |
|--------------------------------------|--|-------------------------------------|----------------|---|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator Rozuwastatyna 10 | | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna +ezetymib |
| Jakiegokolwiek działania niepożądane | 4 (6,1%) N=66 | 5 (7,6%) N=66 | 1 (1,59%) N=62 | 10 (16,13%) N=60 |
| Wynik porównania pośredniego | RR=0,08 [95% CI: 0,01; 0,84]; $p=0,0359^{* \wedge}$ | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \wedge wyniki uzyskane z wykorzystaniem modelu efektów stałych (*fixed*).

Wynik porównania pośredniego wskazał na istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicę między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (10/10 mg), a terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny 10 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach, na korzyść produktu złożonego w zakresie niższego ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Rozuwastatyna 20mg/ezetymib 10 mg versus rozuwastatyna 20mg + ezetymib 10 mg

Tabela 17. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (20/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 20 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; jakiegokolwiek działania niepożądane (n, %); [3], [4].

| Parametr | Badanie [3] | | Badanie [4] | |
|--------------------------------------|--|-------------------------------------|------------------|---|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator Rozuwastatyna 20 | | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna +ezetymib |
| Jakiegokolwiek działania niepożądane | 12 (18,2%) N=66 | 6 (9,4%) N=64 | 10 (15,38%) N=63 | 16 (24,62%) N=64 |
| Wynik porównania pośredniego | RR=1,23 [95% CI: 0,39; 3,93]; $p=0,7251^{* \wedge}$ | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \wedge wyniki uzyskane z wykorzystaniem modelu efektów losowych (*random*).

Wynik porównania pośredniego wskazał na brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (20/10 mg), a terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny 20 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Ciężkie (ang. *serious*) działania/ zdarzenia niepożądane

Rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki

Tabela 18. **Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach; ciężkie działania niepożądane (n, %) – spulowane dawki; [1], [3], [4].**

| Parametr | Badanie [1], [3] | | Badanie [4] | |
|-------------------------------|--|----------------------------------|--|-----------------|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator rozuwastatyna | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna+ezetymib | |
| Ciężkie działania niepożądane | 2 (1,0%) N=206 | 1 (0,5%) N=204 | 0 (0,0%) N=187 | 2 (1,05%) N=188 |
| | 1 (0,5%) N=197 | 1 (0,5%) N=195 | | |
| Wynik porównania pośredniego | OR _{Peto} =0,20 [95% CI: 0,01; 5,35]; p=0,3372* | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wynik porównania pośredniego wskazał na brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem, a terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Rozuwastatyna 5mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 5mg + ezetymib 10mg

Ciężkie działania/zdarzenia niepożądane raportowano tylko u 1 (1,5%) pacjenta z badania [3], jak i u 1 (1,6%) pacjenta z badania [4] (przydzielonych do grup badanych).

Rozuwastatyna 10mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 10mg + ezetymib 10mg

W badaniu [3] ciężkie działania/zdarzenia niepożądane raportowano tylko u 1 pacjenta (1,5%) z grupy kontrolnej poddanej monoterapii. W badaniu [4] nie raportowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Rozuwastatyna 20mg/ezetymib 10 mg versus rozuwastatyna 20mg + ezetymib 10 mg

W badaniu [3] nie raportowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych. W badaniu [4] wystąpienie ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych raportowano tylko u 1 pacjenta (1,5%) z grupy badanej poddanej terapii skojarzonej.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki

Tabela 19. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach; działania niepożądane związane z leczeniem (n, %) – spulowane dawki; [1], [3], [4].

| Parametr | Badanie [1], [3] | | Badanie [4] | |
|--|--|----------------------------------|--|-----------------|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator rozuwastatyna | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna+ezetymib | |
| Działania niepożądane związane z leczeniem | 4 (1,9%) N=206 | 4 (2,0%) N=204 | 5 (2,62%) N=187 | 8 (4,19%) N=188 |
| | 11 (5,6%) N=197 | 6 (3,1%) N=195 | | |
| Wynik porównania pośredniego | RR=0,93 [95% CI: 0,24; 3,61]; p=0,9173* ^ | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^wyniki uzyskane z wykorzystaniem modelu efektów stałych (*fixed*).

Wynik porównania pośredniego wskazał na brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem, a terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Rozuwastatyna 5mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 5mg + ezetymib 10mg

Tabela 20. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (5/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 5 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; działania niepożądane związane z leczeniem (n, %); [3], [4].

| Parametr | Badanie [3] | | Badanie [4] | |
|--|---|------------------------------------|---|----------------|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator Rozuwastatyna 5 | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna +ezetymib | |
| Działania niepożądane związane z leczeniem | 4 (6,2%) N=65 | 0 (0,0%) N=65 | 0 (0,0%) N=62 | 3 (4,69%) N=64 |
| Wynik porównania pośredniego | OR _{Peto} =1,05 [95% CI: 0,05; 21,54]; p=0,9758* | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wynik porównania pośredniego wskazał na brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (5/10 mg), a terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny 5 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach, w

odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Rozuwastatyna 10mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 10mg + ezetymib 10mg

Tabela 21. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (10/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 10 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; działania niepożądane związane z leczeniem (n, %); [3], [4].

| Parametr | Badanie [3] | | Badanie [4] | |
|---|--|-------------------------------------|---------------|--|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator Rozuwastatyna 10 | | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna + ezetymib |
| Działania niepożądane związane z leczeniem | 2 (3,0%) N=66 | 2 (3,0%) N=66 | 0 (0,0%) N=62 | 2 (3,23%) N=60 |
| Wynik porównania pośredniego | OR _{Peto} =0,13 [95% CI: 0,00; 3,93]; p=0,2397* | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wynik porównania pośredniego wskazał na brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (10/10 mg), a terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny 10 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Rozuwastatyna 20mg/ezetymib 10 mg versus rozuwastatyna 20mg + ezetymib 10 mg

Tabela 22. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (20/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 20 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; działania niepożądane związane z leczeniem (n, %); [3], [4].

| Parametr | Badanie [3] | | Badanie [4] | |
|---|--|-------------------------------------|----------------|--|
| | Grupa badana produkt złożony: rozuwastatyna/ezetymib | Wspólny komparator Rozuwastatyna 20 | | Grupa kontrolna terapia skojarzona: rozuwastatyna + ezetymib |
| Działania niepożądane związane z leczeniem | 5 (7,6%) N=66 | 4 (6,3%) N=64 | 5 (7,69%) N=63 | 3 (4,62%) N=64 |
| Wynik porównania pośredniego | RR=2,05 [95% CI: 0,31; 13,46]; p=0,45388* ^ | | | |

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^wyniki uzyskane z wykorzystaniem modelu efektów stałych (*fixed*).

Wynik porównania pośredniego wskazał na brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (20/10 mg), a terapią

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny 20 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Ciężkie działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

W badaniu [1] oraz [4] nie raportowano żadnych ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Z kolei w badaniu [3] działania takie wystąpiły u 1 chorego (1,5%) stosującego rozuwastatynę w dawce 10 mg/dobę w monoterapii.

Wycofanie z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych

Rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki

W badaniu [4] nie podano informacji dotyczących wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych. W badaniu [1] odsetek ten wynosił 1,0% w przypadku stosowania produktu złożonego oraz 1,5% w grupie poddanej monoterapii rozuwastatyną. W badaniu [3] z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych wycofany został 1% chorych stosujących monoterapię (dane dla dawek skumulowanych).

5.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO ROZUWASTATYNĘ Z EZETYMIBEM (PRODUKT LECZNICZY EZEHRON DUO®) W LECZENIU PIERWOTNEJ HIPERCHOLESTEROLEMII I/LUB ZAPOBIEGANIU ZDARZENIOM SERCOWO-NACZYNIOWYM W POŚREDNIM PORÓWNANIU Z TERAPIĄ SKOJARZONĄ OPARTĄ NA PODAWANIU ROZUWASTATYNY I EZETYMIBU

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów nie zidentyfikowano żadnych badań, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w bezpośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu ale w odrębnych produktach.

Zidentyfikowano badania kliniczne dotyczące zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib w bezpośrednim porównaniu do stosowania rozuwastatyny oraz badania RCT bezpośrednio porównujące efekty kliniczne rozuwastatyny stosowanej w skojarzeniu z ezetymibem (w postaci odrębnych produktów) względem rozuwastatyny w monoterapii, które potencjalnie umożliwiły

5.3. Podsumowanie analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (produkt leczniczy Ezehron Duo®) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i/lub zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym w pośrednim porównaniu z terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu



przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora tj. rozuwastatyny w monoterapii.

W oparciu o analizę heterogeniczności zidentyfikowanych badań RCT do porównania pośredniego produktu złożonego z terapią skojarzoną z wykorzystaniem wspólnego komparatora wykorzystano pierwotne wyniki badania [1], [3] oraz badania [4], w których uwzględniono populacje pacjentów z hipercholesterolemią wymagających leczenia hipolipemicznego oraz o zróżnicowanym ryzyku sercowo-naczyniowym.

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego, między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem, a leczeniem skojarzonym opartym na jednoczesnym przyjmowaniu rozuwastatyny i ezetymibu w postaci odrębnych produktów, wykazano brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w odniesieniu do:

- procentowej redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL względem wartości wyjściowych,
- procentowej redukcji stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości wyjściowych,
- procentowej redukcji stężenia triglicerydów względem wartości wyjściowych,
- procentowego wzrostu stężenia cholesterolu frakcji HDL względem wartości wyjściowych,
- szansy osiągnięcia celu terapeutycznego tj. docelowego stężenia cholesterolu LDL według wytycznych *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

W przypadku zmian stężenia LDL-C oraz osiągnięcia celu terapeutycznego, brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi opcjami terapeutycznymi wykazano zarówno dla spulowanych dawek substancji czynnych, jak i w przypadku zastosowania produktu złożonego w dawkach 5/10 mg, 10/10 mg oraz 20/10 mg oraz analogicznych dawek rozuwastatyny i ezetymibu stosowanych w ramach terapii skojarzonej.

Porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem i terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym przyjmowaniu rozuwastatyny i ezetymibu w postaci odrębnych produktów, wskazało na brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych,
- działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



W przypadku stosowania produktu złożonego w dawce 10/10 mg/dobę wykazano natomiast istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych w czasie 8 tygodni leczenia w porównaniu do terapii skojarzonej, w ramach której podawano rozuwastatynę w dawce 10 mg i ezetymib w dawce 10 mg/dobę.

Przypadki wycofania chorych z udziału w badaniach z powodu nietolerancji leczenia były sporadyczne.

6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO ROZUWASTATYNĘ Z EZETYMIBEM

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa produktu złożonego: rozuwastatyna + ezetymib w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (*European Medicines Agency; EMA*),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration; FDA*),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB),
- *The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

6.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Ezehron Duo® [15]

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania rozuwastatyny są na ogół lekkie i przemijające. W kontrolowanych badaniach klinicznych mniej niż 4% pacjentów otrzymujących rozuwastatynę przerwało udział w badaniu z powodu działań niepożądanych.

W trwających do 112 tygodni badaniach klinicznych ezetymib w dawce dobowej 10 mg stosowano w monoterapii u 2 396 pacjentów, w skojarzeniu ze statyną u 11 308 pacjentów, a w skojarzeniu z fenofibratem u 185 pacjentów. Działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające. Całkowita częstość działań niepożądanych ezetymibu i placebo była podobna. Również liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych, była porównywalna w grupie otrzymującej ezetymib i placebo.

Zgodnie z dostępnymi danymi, 1 200 uczestników badań klinicznych otrzymywało rozuwastatynę w skojarzeniu z ezetymibem. Jak wskazują opublikowane dane, najczęstszymi działaniami niepożdanymi związanymi z takim leczeniem skojarzonym u pacjentów z hipercholesterolemią są: zwiększona

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



aktywność aminotransferaz, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i bóle mięśniowe. Są to znane działania niepożądane substancji czynnych. Nie można jednak wykluczyć farmakodynamicznej interakcji (w postaci działań niepożądanych) między rozuwastatyną a ezetymibem.

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uszeregowano w następujący sposób: Często (>1/100 do <1/10); niezbyt często (>1/1000 do <1/100); rzadko (>1/10000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10000); częstość nieznana (nie można oszacować częstości występowania na podstawie dostępnych danych).

Tabela 23. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem rozuwastatyny i ezetymibu [15].

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | Częstość występowania |
|--|--|-----------------------|
| Zaburzenia krwi i układu limfatycznego | Małopłytkowość ² | rzadko |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy ² | rzadko |
| Zaburzenia endokrynologiczne | Cukrzyca ^{1,2} | często |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Zmniejszony apetyt ³ | niezbyt często |
| Zaburzenia psychiczne | Depresja ^{2,5} | częstość nieznana |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy ^{2,4} , zawroty głowy ² | często |
| | Parestezje ⁴ | Niezbyt często |
| | Polineuropatia ² , utrata pamięci ² | Bardzo rzadko |
| | Neuropatia obwodowa ² , zaburzenia snu ² , w tym bezsenność i koszmary senne | Częstość nieznana |
| Zaburzenia naczyń | Uderzenia gorąca ³ , nadciśnienie tętnicze ³ | Niezbyt często |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Kaszel ³ | Niezbyt często |
| | Duszność ^{2,5} | Częstość nieznana |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Zaparcie ² , nudności ² , ból brzucha ^{2,3} , biegunka ³ , wzdęcia ³ | Często |
| | Zapalenie trzustki ² | Rzadko |
| | Niestawność ³ , choroba refluksowa ³ , nudności ³ , suchość w jamie ustnej ⁴ , zapalenie błony śluzowej żołądka ⁴ | Niezbyt często |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Zwiększenie aktywności aminotransferaz ² | Rzadko |
| | Żółtaczką ² , zapalenie wątroby ² | Bardzo rzadko |
| | Kamica żółciowa ⁵ , zapalenie pęcherzyka żółciowego ⁵ | Częstość nieznana |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Świąd ^{2,4} , wysypka ^{2,4} , pokrzywka ^{2,4} | Niezbyt często |
| | Zespół Stevensa-Johnsona ² , rumień wielopostaciowy ⁵ | Częstość nieznana |
| Zaburzenia mięśniskowe i tkanki łącznej | Bóle mięśni ^{2,4} | Często |
| | Ból stawów ³ , skurcze mięśni ³ , ból szyi ³ , ból pleców ⁴ , osłabienie mięśni ⁴ , ból kończyny ⁴ | Niezbyt często |
| | Miopatia (w tym zapalenie mięśni) ² , rhabdomyoliza ² | Rzadko |
| | Martwicza miopatia o podłożu immunologicznym ² , zaburzenia ścięgien, niekiedy powikłane zerwaniem ² | Częstość nieznana |
| Zaburzenia nerek i układu moczowego | Krwiomocz ² | Bardzo rzadko |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | Częstość występowania |
|--|---|-----------------------|
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Ginekomastia ² | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia ogólne i w miejscu podania | Astenia ² , zmęczenie ³ | Często |
| | Ból w klatce piersiowej ³ , ból ³ , astenia ⁴ , obrzęki obwodowe ⁴ | Niezbyt często |
| Badania diagnostyczne | Zwiększona aktywność AIAT i (lub) AspAT ⁴ | Często |
| | Zwiększona aktywność CK3, zwiększona aktywność gammaglutamylotransferazy ³ , nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby ³ | Niezbyt często |

¹ Częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie) – dla rozuwastatyny.

² Profil działań niepożądanych rozuwastatyny na podstawie danych z badań klinicznych i dużego doświadczenia po wprowadzeniu rozuwastatyny do obrotu.

³ Ezetymib w monoterapii. Działania niepożądane, które obserwowano u pacjentów leczonych ezetymibem (n=2396) i występujące z większą częstością niż po podaniu placebo (N=1159).

⁴ Ezetymib podawany jednocześnie ze statyną. Działania niepożądane, które obserwowano u pacjentów otrzymujących ezetymib ze statyną (n=11 308) i występujące z większą częstością niż po podaniu placebo (N=9361).

⁵ Dodatkowe działania niepożądane ezetymibu zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu. Ponieważ źródłem informacji o tych działaniach były spontaniczne doniesienia, ich prawdziwa częstość nie jest znana i nie może być określona.

Następujące działania niepożądane zgłaszano po zastosowaniu niektórych statyn:

- zaburzenia funkcji seksualnych,
- w wyjątkowych przypadkach choroba śródmiąższowa płuc, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość działań niepożądanych zależy od dawki.

Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano białkomocz wykrywany testem paskowym, głównie pochodzenia kanalikowego. Zwiększenie ilości białka w moczu (od „brak” lub „śląd” do „++” albo więcej) stwierdzano na pewnym etapie leczenia u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących dawki 10 mg i 20 mg oraz u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg. U pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg zwiększenie ilości białka było mniejsze: od „brak” lub „śląd” do „+”. W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub samoistnie przemija podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwiomocz, a badania kliniczne wykazały niewielką jego częstość.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, ale szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię (w tym zapalenie mięśni) oraz rzadko rhabdomiolizę z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej.

U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej zwiększy się do wartości $>5 \times \text{GGN}$, leczenie należy przerwać.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Wpływ na działanie wątroby

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające.

Częstość zgłaszania rabdomiolizy, ciężkich zdarzeń nerkowych i ciężkich zdarzeń wątrobowych (głównie zwiększona aktywność aminotransferaz) jest większa po podaniu rozuwastatyny w dawce 40 mg.

Wyniki badań laboratoryjnych

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem ezetymibu w monoterapii częstość klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (ALAT i/lub AspAT $\geq 3 \times$ GGN) była podobna dla ezetymibu (0,5%) i placebo (0,3%). W badaniach z zastosowaniem leczenia skojarzonego częstość ta wynosiła 1,3% u pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i statynę oraz 0,4% u pacjentów leczonych samą statyną. Zmiany te były zwykle bezobjawowe, nie wiązały się z zastojem żółci i powracały do wartości wyjściowych po przerwaniu leczenia lub podczas dalszej terapii.

W badaniach klinicznych aktywność CK $>10 \times$ GGN zgłaszano u 4 z 1674 (0,2%) pacjentów otrzymujących sam ezetymib, u 1 z 786 (0,1%) pacjentów otrzymujących placebo, u 1 z 917 (0,1%) pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i statynę oraz u 4 z 929 (0,4%) pacjentów otrzymujących samą statynę. Nie odnotowano częstszego występowania miopatii lub rabdomiolizy u pacjentów otrzymujących ezetymib w porównaniu z odpowiednim kontrolnym ramieniem badania (placebo lub sama statyna).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ezehron Duo u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Rozuwastatyna

W trwającym 52 tygodnie badaniu klinicznym zwiększenie aktywności CK $>10 \times$ GGN oraz objawy dotyczące mięśni po wysiłku lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowano częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. Pod innymi względami profil bezpieczeństwa stosowania rozuwastatyny u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych był podobny.

Ezetymib

W badaniu z udziałem dzieci (w wieku 6 do 10 lat) z heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną hipercholesterolemią (n=138), u 1,1% pacjentów (1 pacjent) leczonych ezetymibem obserwowano podwyższenie aktywności AIAT i (lub) AspAT ($\geq 3 \times$ GGN) w porównaniu z 0% w grupie placebo. Nie odnotowano zwiększenia aktywności CK ($\geq 10 \times$ GGN). Nie zaobserwowano przypadków miopatii.

W odrębnym badaniu obejmującym nastoletnich pacjentów (w wieku od 10 do 17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n=248) zwiększenie aktywności AIAT i (lub) AspAT ($\geq 3 \times$ GGN) obserwowano w 3% (4 pacjentów) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną w

porównaniu z 2% (2 pacjentów) w grupie monoterapii symwastatyną; odsetki te wynosiły odpowiednio 2% (2 pacjentów) i 0% dla zwiększenia aktywności CK ($\geq 10 \times$ GGN). Nie opisywano przypadków miopatii.

Badania te nie były skonstruowane do porównania rzadkich polekowych reakcji niepożądanych.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu leczniczego Ezechron Duo w okresie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży.

Ciąża

Rozuwastatyna

Ze względu na to, że cholesterol i inne produkty jego biosyntezy mają zasadnicze znaczenie dla rozwoju płodu, potencjalne ryzyko wynikające z zahamowania reduktazy HMG-CoA przeważa nad korzyścią z leczenia w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dostarczają ograniczoną ilość danych dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Ezechron Duo, leczenie należy natychmiast przerwać.

Ezetymib

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania ezetymibu w czasie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały, aby ezetymib stosowany w monoterapii miał bezpośredni bądź pośredni szkodliwy wpływ na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy.

Karmienie piersią

Rozuwastatyna

Rozuwastatyna przenika do mleka karmiących samic szczura. Brak danych dotyczących przenikania leku do mleka kobiecego.

Ezetymib

Badania na szczurach wykazały, że ezetymib przenika do mleka samic w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy ezetymib przenika do mleka kobiecego.

Płodność

Nie ma dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących wpływu ezetymibu na płodność u ludzi. Ezetymib nie wpływał na płodność samic lub samców szczura.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Ezechron Duo nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań wpływu rozuwastatyny i(lub) ezetymibu na zdolność

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas wykonywania tych czynności należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy.

Przedawkowanie

Nie ma opublikowanych danych literaturowych dotyczących przedawkowania rozuwastatyny.

Nie ma szczególnego leczenia w przypadku przedawkowania rozuwastatyny.

W badaniach klinicznych wykazano, że ezetymib podawany w dawce 50 mg/dobę 15 zdrowym osobom przez okres do 14 dni lub w dawce 40 mg/dobę 18 pacjentom z pierwotną hipercholesterolemią przez okres do 56 dni był zasadniczo dobrze tolerowany. U zwierząt nie obserwowano toksyczności po zastosowaniu ezetymibu w pojedynczych dawkach doustnych wynoszących 5000 mg/kg mc. u szczurów i myszy oraz 3000 mg/kg mc. u psów.

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania ezetymibu: większość z nich nie wiązała się z wystąpieniem działań niepożądanych, a działania niepożądane, które zgłoszono, nie były ciężkie.

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy kontrolować czynność wątroby oraz aktywność kinazy kreatynowej. Skuteczne działanie hemodializy jest mało prawdopodobne.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji opisane zostały w rozdz. 13.12. w Aneksie.

URPLW MiPB, Food and Drug Administration, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), agencji *Food and Drug Administration, Health Canada* oraz *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań/zdarzeń niepożądanych obserwowanych w czasie przyjmowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib lub stosowania rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej.

6.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA TERAPII

Badania pierwotne

W niniejszym rozdziale podsumowano także najważniejsze obserwacje z randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano zastosowanie preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w bezpośrednim porównaniu z rozuwastatyną w monoterapii [1], [2], [3] (nie zidentyfikowano żadnych badań porównujących bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego względem terapii skojarzonej, która stanowi właściwy komparator [alternatywną opcję terapeutyczną] w ramach bieżącej analizy; z tego też powodu nie przeprowadzono analizy ilościowej wyników ww. badań).

Kim 2016 [1]

W badaniu RCT, odsetek chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane bezpośrednio związane z zastosowanym leczeniem wynosił 2% oraz 1,9% w grupach poddanych monoterapii rozuwastatyną w dawce 5, 10 lub 20 mg/dobę oraz w grupach otrzymujących preparat złożony zawierający rozuwastatynę z ezetymibem w dawkach 5/10, 10/10 lub 20/10 mg/dobę. W badaniu nie raportowano żadnych ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych określonych jako związane z zastosowanym leczeniem (3 przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem obejmowały: nowotwór piersi, złamanie łokcia i ból w nadbrzuszu). Między stosowaniem produktu złożonego a monoterapią nie wykazano istotnych klinicznie ani statystycznie różnic w zakresie częstości występowania określonych działań/ zdarzeń niepożądanych, potencjalnie wynikających z leczenia, m.in.: zaburzeń żołądkowo-jelitowych (0,5% vs 1,5%), zaburzeń szkieletowo-mięśniowych (0,0% vs 0,5%) lub zaburzeń w obrębie skóry i tkanki podskórnej (1,0% vs 0,0%).

Z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych z dalszego udziału w badaniu zrezygnował niewielki odsetek chorych bo wynoszący tylko 1,0% oraz 1,5%, odpowiednio w grupie badanej stosującej preparat złożony oraz w grupie chorych poddanych monoterapii.

Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (AIAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $\geq 3 \times \text{GGN}$ raportowano u 1 (0,5%) pacjenta otrzymującego rozuwastatynę w monoterapii oraz 1 (0,5%) chorego stosującego produkt złożony zawierający rozuwastatynę z ezetymibem. Wzrost aktywności kinazy kreatynowej $\geq 5 \times \text{GGN}$ wystąpił tylko u 1 (0,5%) chorego stosującego produkt złożony. Między grupami nie stwierdzono istotnych różnic w tym zakresie.

Yang 2017 [2]

W badaniu RCT, do którego włączono pacjentów z wysokim lub umiarkowanie wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, odsetek pacjentów raportujących jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



wynosił 21,1% oraz 21,5%, odpowiednio w grupie badanej stosującej produkt złożony zawierający rozuwastatynę z ezetymibem oraz grupie kontrolnej otrzymującej rozuwastatynę w monoterapii. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 7 (5,7%) oraz 2 (1,7%) pacjentów, odpowiednio w grupie badanej oraz grupie kontrolnej. Obserwowana różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane był niski i wynosił odpowiednio 2,4% oraz 1,7%. Raportowano 2 przypadki wycofania z badania z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych w grupie badanej. U żadnego pacjenta biorącego udział w badaniu nie stwierdzono rabdomiolizy, wzrostu aktywności AlAT, AspAT $\geq 3 \times \text{GGN}$ ani wzrostu stężenia kinazy kreatynowej $\geq 10 \times \text{GGN}$.

Hong 2018 [3]

Spośród 392 pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa przeprowadzonej w badaniu RCT, łącznie 44 (11,2%) doświadczyło co najmniej 1 działania/ zdarzenia niepożądanego w czasie leczenia. Do najczęściej raportowanych należały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, mięśniowo-szkieletowe oraz związane z tkanką łączną. Między grupami stosującymi produkt złożony zawierający rozuwastatynę z ezetymibem, a grupami, w których podawano rozuwastatynę w monoterapii nie raportowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania: jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych (odpowiednio: 11,2% vs 11,3%), działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (5,6% vs 3,1%), ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych (0,5% vs 0,5%), a także ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem (0,0% vs 0,5%). Odsetek pacjentów, którzy wycofani zostali z udziału w badaniu z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych wynosił 1% w grupach poddanych monoterapii; w grupach chorych stosujących produkt złożony nie raportowano żadnego przypadku rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Zmiany wartości parametrów laboratoryjnych, m.in. wzrost aktywności AspAT, AlAT $\geq 3 \times \text{GGN}$ były sporadyczne (u pojedynczych pacjentów stosujących produkt złożony w najwyższej dawce tj. 20/10 mg), a u żadnego chorego nie stwierdzono wzrostu aktywności kinazy kreatynowej $\geq 5 \times \text{GGN}$.

Opracowanie wtórne

Lou 2014 [16]

Celem niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą było oszacowanie profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej opartej na podawaniu statyny i ezetymibu w leczeniu hipercholesterolemii (w opracowaniu tym nie uwzględniono badań dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego połączenie statyny z ezetymibem).

W celu odnalezienia odpowiednich badań klinicznych przeprowadzono przeszukiwanie medycznych baz danych: PubMed, EMBASE oraz Cochrane Library w okresie od stycznia 2002 roku do października 2014

roku. Wyszukiwanie badań, ekstrakcja danych oraz ocena wiarygodności zidentyfikowanych badań dokonywane było przez 2 niezależnie pracujących analityków. Do metaanalizy zakwalifikowano 20 badań RCT, w których uwzględniono łącznie 14 856 pacjentów w wieku >18 lat z hipercholesterolemią (stężenie LDL-C powyżej norm ustalonych przez *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* [NCEP ATP] III), poddanych leczeniu przez okres dłuższy niż 4 tygodnie. W badaniach stosowano najczęściej simwastatynę i atorwastatynę; pojedyncze badania dotyczyły rozuwastatyny (badanie [7]), prawastatyny i lowastatyny.

Łącznie w 16 badaniach raportowano wystąpienie 1 165 działań/ zdarzeń niepożądanych u 3 856 chorych stosujących terapię skojarzoną oraz 1 198 działań/ zdarzeń niepożądanych u 4 171 pacjentów otrzymujących statyny w monoterapii. Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych było zbliżone w obu grupach (30% vs 29%; OR=0,95; 95% CI: 0,85; 1,06; p=0,34).

Pomiędzy stosowaniem terapii skojarzonej a monoterapią nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:

- ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych (2% vs 1,6%; OR=1,04; 95% CI: 0,75; 1,45; p=0,81),
- wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (3,5% vs 2,9%; OR=1,15; 95% CI: 0,92; 1,44; p=0,22),
- żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych (5% vs 4%; OR=1,26; 95% CI: 0,97; 1,63; p=0,08),
- reakcji alergicznych lub wysypki skórnej (0,9% vs 1,3%; OR=0,74; 95% CI: 0,41; 1,35; p=0,33),
- wzrostu aktywności kinazy kreatynowej >10xGGN (0,2% vs 0,2%; OR=1,07; 95% CI: 0,51; 2,23; p=0,86),
- wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej >3xGGN (0,5% vs 0,4%; OR=1,01; 95% CI: 0,58; 1,77; p=0,96),
- wzrostu aktywności aminotransferazy asparaginianowej >3xGGN (0,4% vs 0,4%; OR=1,21; 95% CI: 0,61; 2,39; p=0,58).

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują na dobrą tolerancję leczenia skojarzonego za pomocą statyny i ezetyminy u chorych z hipercholesterolemią, jak i korzystny profil bezpieczeństwa - porównywalny do stosowania statyn w monoterapii.

Niniejszy przegląd systematyczny z metaanalizą charakteryzuje się wysoką jakością według skali AMSTAR (por. rozdz. 13.10.).

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



6.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Poza zwiększeniem skuteczności klinicznej, bezpieczeństwo terapii jest ważną kwestią wpływająca na wybór leczenia skojarzonego za pomocą ezetymibu i statyny.

Zarówno statyny, jak i ezetymib mogą wpływać na zaburzenia funkcji wątroby, co odzwierciedla m.in. wzrost aktywności enzymów wątrobowych – AspAT i AlAT, a także powodować zaburzenia mięśniowe – rabdomiolizę oraz zapalenie mięśni oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowe [15], [16].

Badania, w których oceniano właściwości farmakokinetyczne produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w porównaniu do jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach wykazały brak różnic między stosowaniem produktu złożonego a podawaniem rozuwastatyny i ezetymibu w postaci oddzielnych tabletek w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych jak i zaburzeń parametrów laboratoryjnych, co potwierdza porównywalny profil bezpieczeństwa obu opcji terapeutycznych [23]. W jednym z takich badań, przeprowadzonym z randomizacją, do którego włączono 64 zdrowych osób pochodzenia koreańskiego [23] potwierdzono, że połączenie rozuwastatyny z ezetymibem nie generuje żadnych interakcji lekowych. W przeciwieństwie do innych statyn, m.in. atorwastatyny i simwastatyny, rozuwastatyna nie ulega biotransformacji przy udziale enzymów CYP3A4 cytochromu P450, w niewielkim stopniu metabolizowana jest przez izoenzym CYP2C9 i formie niezmetabolizowanej wydalana z żółcią w kale. Ezetymib nie jest metabolizowany przez cytochrom P450. Niskie ryzyko interakcji przekłada się z kolei na małą częstość występowania działań niepożądanych, co zaobserwowano nie tylko w badaniach I fazy, ale także w wiarygodnych badaniach klinicznych III fazy obejmujących dużą liczbę pacjentów z hipercholesterolemią [1], [2], [3].

Korzystny profil bezpieczeństwa i dobra tolerancja produktu złożonego z rozuwastatyną i ezetymibem w stopniu porównywalnym do monoterapii rozuwastatyną, obserwowane w badaniach RCT [1], [2], [3] pozostają zbieżne z obserwacjami z innych badań klinicznych, w których rozuwastatynę i ezetymib stosowano w ramach terapii skojarzonej [1]. Częstość występowania działań niepożądanych dotyczących funkcjonowania mięśni szkieletowych i wątroby, a także działań niepożądanych o charakterze żołądkowo-jelitowym i reakcji alergicznych była ogólnie niska i podobna w obu grupach. Co istotne, stosowanie produktu złożonego nie wpłynęło również na zwiększenie ryzyka przerwania leczenia/ wycofania z badania z powodu złej tolerancji leczenia w porównaniu do monoterapii [1], [2], [3].

Wyniki metaanalizy [16] potwierdziły, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia skojarzonego za pomocą statyny i ezetymibu nie różni się istotnie statystycznie od ryzyka zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania statyn w monoterapii. Co istotne, zaburzenia parametrów

biochemicznych wskazujących na zaburzenie funkcji wątroby lub uszkodzenie mięśni szkieletowych były rzadko obserwowane zarówno w czasie leczenia skojarzonego, jak i w monoterapii.

Udokumentowany dobry profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego, według autorów opracowania stanowi dodatkowe potwierdzenie zasadności stosowania statyn w skojarzeniu z ezetymibem u pacjentów z hipercholesterolemią oraz wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych [16]. Uwzględniając wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy wnioski te można ekstrapolować na interwencję wnioskowaną czyli preparat złożony zawierający ezetymib z rozuwastatyną.

W dodatkowych bazach danych i stronach internetowych organizacji (URPLW MiPB, FDA, *Health Canada*, *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *The Uppsala Monitoring Centre*) nie odnaleziono informacji w zakresie oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ezechron Duo[®] ani jakichkolwiek innych preparatów złożonych zawierających rozuwastatynę z ezetymibem.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano badania obserwacyjne oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w których analizowano zależność między stosowaniem preparatów złożonych zawierających statynę z ezetymibem i stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii a parametrami takimi jak: *compliance*, *adherence* lub/i *persistence*, obrazującymi stopień przestrzegania zaleceń lekarskich [17], [18], a także badanie oceniające wpływ leczenia ezetymibem i statyną w postaci produktu złożonego lub terapii skojarzonej na redukcję ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych stanowiących pierwszorzędowe, istotne klinicznie punkty końcowe obrazujące długoterminowe, rzeczywiste efekty terapii hipolipemizującej w praktyce klinicznej [19].

Należy jednocześnie podkreślić, że w ramach ww. badań stosowano jedyny dostępny ówczasie na rynku preparat złożony zawierający ezetymib z simwastatyną.

Celem retrospektywnych badań obserwacyjnych [17], [18] opartych na danych z praktyki klinicznej, było porównanie parametrów określanych jako *adherence* oraz *persistence* u pacjentów, którzy stosowali ezetymib wraz ze statyną w postaci preparatu złożonego (w formie pojedynczej tabletki, co określano jako *fixed-dose combination*; FDC lub *single pill combination*; SPC) lub w postaci dwóch odrębnych produktów/ tabletek w ramach terapii skojarzonej (co określano jako *separate pills combination*; SPC lub *multiple pills combination*; MPC).

Termin *adherence* można określić jako zakres/ stopień, do jakiego zachowanie pacjenta w zakresie przyjmowania leków (w odniesieniu do przyjmowanej dawki i czasu leczenia) jest zgodne z zleceniami medycznymi. Natomiast określenie *persistence* można zdefiniować jako wytrwałość w realizacji schematu dawkowania, określającą długość okresu, w którym pacjent nadal realizuje zaleconą terapię.

Wyniki badania australijskiego [17] z zakresu porównania parametru *adherence* mierzonego za pomocą współczynnika MPR (ang. *medication possession ratio*) wykazały brak istotnych statystycznie różnic między stosowaniem preparatu złożonego, a stosowaniem leczenia skojarzonego. Większość pacjentów w obu kohortach wykazywała dobry poziom *adherence* ($MPR \geq 0,80$) w odniesieniu do rozpoczętej terapii preparatem złożonym, jak i terapii skojarzonej (odpowiednio: 79,1% vs 83,6%).

W zakresie oceny parametru *persistence* obserwowane wyniki były rozbieżne. W okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy wskaźnik ten był wyższy u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię ezetymibem i statyną w postaci preparatu złożonego w porównaniu do przyjmowania dwóch oddzielnych preparatów (odpowiednio: 64,4% vs 49,1%). Jednak poziom *persistence* w odniesieniu do jakiegokolwiek dwulekowego

terapii hipolipemizującej w okresie 12 miesięcy obserwacji był wyższy w przypadku stosowania statyny i ezetymibu w oddzielnych preparatach niż preparatu złożonego (odpowiednio: 84,9% oraz 76,0%) [17].

Powyższe obserwacje pozostają sprzeczne z wynikami raportowanymi w amerykańskim badaniu [18], w którym do oszacowania stopnia *adherence* wykorzystano wskaźnik PDC (ang. *proportion-of-days coverage*). Mimo, że średnia wartość PDC w obu kohortach była dużo niższa niż optymalny poziom *adherence* wynoszący 0,80, wartość PDC była istotnie statystycznie wyższa w kohorcie pacjentów stosujących preparat złożony niż w grupie chorych poddanych terapii skojarzonej. Pacjenci stosujący preparat złożony wykazywali o 32% większą *adherencję* w stosunku do zalecanej terapii niż chorzy przyjmujący dwa odrębne produkty w ramach leczenia skojarzonego.

Jak podkreślono w publikacji [17], metoda, za pomocą której oszacowano stopień *adherence* w badaniu amerykańskim [18] może być obciążona błędem związanym z uwzględnieniem pewnych zakresów czasowych jako mianownika.

Niemniej, w celu wiarygodnego oszacowania wpływu stosowania preparatów złożonych na wzrost stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych, a tym samym zwiększenie skuteczności leczenia hipolipemizującego, niezbędne jest przeprowadzenie badań w bardziej kontrolowanych warunkach, z randomizacją, jak i przy użyciu zwalidowanych metod ilościowej oceny *adherence*.

W obserwacyjnym badaniu [19] przeprowadzonym w reprezentatywnej populacji pacjentów rekrutowanych prospektywnie z ambulatoryjnych ośrodków opieki zdrowotnej we Francji, wykazano natomiast, że stosowanie ezetymibu ze statynami w ramach leczenia skojarzonego lub w postaci preparatu złożonego może zapobiec wystąpieniu 12 zdarzeń sercowo-naczyniowych (zakończonych lub niezakończonych zgonem) na 1 000 pacjentów leczonych przez okres 5 lat, porównaniu do stosowania statyn w monoterapii.

Parametr NNT wyniósł 83, co oznacza, że stosowanie ezetymibu wraz ze statyną u 83 pacjentów zamiast statyny w monoterapii zapobiega wystąpieniu jednego niekorzystnego zdarzenia sercowo-naczyniowego w danym okresie obserwacji. Oszacowany parametr NNT był wyższy od analogicznego parametru raportowanego w badaniu RCT o akronimie IMPROVE-IT (NNT=64), w którym porównywano analogiczne punkty końcowe (incydenty sercowo-naczyniowe) u chorych stosujących produkt złożony z simwastatyną i ezetymibem względem statyny w monoterapii w zbliżonym okresie obserwacji, niemniej populacja chorych w badaniu IMPROVE-IT cechowała się wyższym ryzykiem CVD (pacjenci hospitalizowani z powodu ostrego zespołu wieńcowego) [71].

Stopień redukcji LDL-C raportowany w 3 kohortach wyodrębnionych ze względu na rodzaj ekspozycji na ezetymib pozostawał zgodny z danymi literaturowymi wskazując na największy efekt w przypadku

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



zastosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną (względem monoterapii, rozpoczętej od stosowania ezetymibu lub po zmianie na ezetymib z innego leku hipolipemizującego).

Zarówno stopień *adherence*, jak i *persistence* w ogólnej populacji chorych uwzględnionych w badaniu został określony jako doskonały (oryg. *excellent*).

Podsumowując, wyniki raportowane w badaniu [19] potwierdzają zależność między redukcją stężenia cholesterolu LDL, a zmniejszeniem chorobowości i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych w rzeczywistej praktyce klinicznej, którą udokumentowano także w badaniach o wyższej wiarygodności, m.in. randomizowanym badaniu o akronimie IMPROVE-IT [71], jak i w metaanalizie uwzględniającej łącznie 26 badań RCT i 170 000 pacjentów wymagających leczenia hipolipemizującego [47].

8. DYSKUSJA

W populacji polskiej hipercholesterolemia pozostaje najczęściej występującym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób serca i układu krążenia (ang. *cardiovascular disease*; CVD), dystansując pod względem częstości występowania zarówno nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, jak i zaburzenia gospodarki węglowodanowej [101].

W Polsce, w 2014 roku choroby układu krążenia odpowiadały za 45% zgonów ogółem stanowiąc pierwszą, przed nowotworami złośliwymi, przyczynę zgonów w populacji; oznacza to średnio 476 zgonów dziennie, z czego co piąty występuje przedwcześnie [99].

Podstawowym celem leczenia hipercholesterolemii jest zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy krwi, co z kolei wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia incydentów i chorób układu sercowo-naczyniowych [100], [101].

Zależność tą udokumentowano m.in. w metaanalizie obejmującej 26 randomizowanych badań klinicznych i łącznie 170 000 pacjentów leczonych za pomocą statyn (intensywna vs mniej intensywna terapia statyną lub statyna vs placebo/ brak leczenia farmakologicznego) [47].

W okresie obserwacji wynoszącym w przybliżeniu 5 lat ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn zostało zmniejszone o 10% w wyniku redukcji stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l ($p < 0,0001$), co odzwierciedlało głównie redukcję śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca oraz innych przyczyn sercowych, bez istotnej statystycznie redukcji częstości zgonów z powodu udaru ($p = 0,5$) lub innych schorzeń naczyniowych ($p = 0,8$). Wyniki niniejszej metaanalizy wskazały, że redukcja LDL-C o 1,0 mmol/l wiąże się z około 20-25% redukcją względnego ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, a ponieważ nie obserwowano progowej wartości LDL-C można przypuszczać, że zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 2-3 mmol/l będzie redukować ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych nawet o 40-50% [47].

Statyny są lekami pierwszego rzutu w leczeniu hipercholesterolemii; poza redukcją stężenia cholesterolu LDL-C leki te wpływają na redukcję stężenia triglicerydów, a także mogą prowadzić do wzrostu stężenia cholesterolu frakcji HDL. Wykazują działanie plejotropowe polegające na poprawie funkcji śródbłonna, stabilizacji blaszki miażdżycowej, działaniu przeciwzkrzepowym i przeciwzapalnym [100].

Z tej grupy leków najsilniejsze działanie hipolipemizujące wykazuje rozuwastatyna, a jej zastosowanie w wysokich dawkach wiąże się z redukcją stężenia cholesterolu LDL nawet o około 50%.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Intensywna terapia statynami skutecznie obniża stężenie cholesteolu LDL i wpływa na zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [47]. Niemniej, mimo zwiększenia dawek rozuwastatyny do maksymalnych, u niektórych pacjentów stężenie cholesterolu LDL często nadal nie osiąga wartości docelowych, a dodatkowo zwiększeniu ulega ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak m.in. miopatia [23]. Z kolei, nietolerancja leczenia jest jedną z przyczyn nieprzestrzegania zaleceń lekarskich, a więc niskiego poziomu *compliance/ adherence*. Suboptymalne leczenie statynami wynikające z nieprzestrzegania zaleceń lekarskich pozostaje wciąż istotną kwestią mogącą powodować brak długotrwałych, istotnych klinicznie efektów leczenia hipolipemizującego [42].

Dołączenie do rozuwastatyny ezetymibu – preparatu hamującego wchłanianie cholesterolu w jelicie cienkim umożliwia zmniejszanie stężenia LDL-C we krwi o dodatkowe 15-20%, a tym samym skuteczne osiągnięcie celu terapeutycznego i dalsze zminimalizowanie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [99]. Co istotne, możliwość zastosowania w takim połączeniu niższych dawek rozuwastatyny zapewni skuteczny efekt hipolipemizujący bez wzrostu ryzyka nietolerancji, a dodatkowo - forma pojedynczej tabletki może stanowić rozwiązanie dla niezaspokojonych potrzeb wielu pacjentów z hipercholesterolemią [3], [23].

Celem niniejszej analizy klinicznej było oszacowanie efektów klinicznych stosowania preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (produkt leczniczy Ezehron Duo®, tabletki) w leczeniu substytucyjnym u pacjentów dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, a także w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. *coronary heart disease*; CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Substancje farmakologicznie czynne będące składowymi wnioskowanego produktu złożonego tj. rozuwastatyna i ezetymib mają udokumentowaną skuteczność kliniczną, poznany profil bezpieczeństwa oraz ugruntowane zastosowanie w praktyce klinicznej. Efekty kliniczne rozuwastatyny oraz ezetymibu stosowanych w monoterapii, jak i w ramach leczenia skojarzonego były analizowane w wielu badaniach klinicznych o wysokim poziomie wiarygodności i uwzględniających zróżnicowane populacje pacjentów. Do najczęściej cytowanych badań RCT, które ugruntowały zasadność skojarzonego leczenia za pomocą rozuwastatyny i ezetymibu należą badania o akronimach: EXPLORER [8], ACTE [7] oraz GRAVITY [72]. W badaniach tych wykazano istotną klinicznie i statystycznie przewagę leczenia skojarzonego względem rozuwastatyny w monoterapii, a nawet w porównaniu do podwojonej dawki rozuwastatyny (*up-titration*) w grupie kontrolnej [7].

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w bezpośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu ale w odrębnych produktach. W 3 odnalezionych badaniach klinicznych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem, w grupie kontrolnej stosowano rozuwastatynę w monoterapii [1], [2], [3].

Wyniki wielośrodkowych badań RCT [1], [2], [3] wykazały, że zastosowanie rozuwastatyny i ezetymibu w jednym produkcie złożonym wiąże się z istotną redukcją stężenia cholesterolu LDL w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną, bez jednoczesnego zwiększenia ryzyka działań niepożądanych. Dodatkowo, istotnie większy odsetek pacjentów stosujących preparat złożony osiągnął cel terapeutyczny w czasie 8 tygodni leczenia tj. uzyskał docelowe stężenia LDL-C zgodnie z oszacowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Jest to zbieżne z obserwacjami z badań RCT, w których oceniano terapię skojarzoną tj. stosowanie rozuwastatyny z ezetymibem w postaci oddzielnych preparatów względem monoterapii.

Według wytycznych Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego z 2016 roku (ESC/EAS) [100], redukcja stężenia cholesterolu LDL o co najmniej 50% jest rekomendowane u chorych z dyslipidemią i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Zastosowanie produktu złożonego w badaniach [1] i [3] wiązało się z redukcją stężenia LDL-C w stopniu odpowiadającym najnowszym zaleceniom ESC/EAS.

Jedynymi zidentyfikowanymi badaniami, w których porównywano produkt złożony zawierający rozuwastatynę z ezetymibem do jednoczesnego podawania rozuwastatyny i ezetymibu były badania oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne takich połączeń u zdrowych ochotników. Jednym z takich badań jest badanie [23] przeprowadzone z randomizacją, do którego włączono 64 zdrowych osób pochodzenia koreańskiego.

Wyniki analizy wskazały, że profil farmakokinetyczny rozuwastatyny z ezetymibem z preparacie złożonym (20/10 mg) oraz rozuwastatyny (20 mg) i ezetymibu (10 mg) podawanych jednocześnie w odrębnych produktach jest podobny. 90% przedziały ufności dla średniej geometrycznej stosunku najmniejszych kwadratów dla parametrów takich jak C_{max} oraz $AUC_{0-\infty}$ dla rozuwastatyny, wolnego ezetymibu oraz całkowitego ezetymibu znajdowały się w zakresie od 80 do 125%, w którym jest akceptowalna biorównoważność. Zarówno stosowanie produktu złożonego, jak i leczenie skojarzone wiąże się z porównywalną ekspozycją ogólnoustrojową na substancje farmakologicznie czynne. W badaniu wykazano ponadto brak różnic między stosowaniem produktu złożonego a podawaniem rozuwastatyny i ezetymibu w postaci oddzielnych tabletek w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



działań niepożądanych ani zaburzeń parametrów laboratoryjnych, co potwierdza porównywalny profil bezpieczeństwa obu opcji terapeutycznych [23].

Z powodu braku jakichkolwiek badań klinicznych, zarówno randomizowanych jak i o niższej wiarygodności bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (Ezehron Duo®, tabletki) względem rozuwastatyny i ezetymibu podawanych jednocześnie ale w odrębnych produktach w ramach terapii skojarzonej, wnioskowanie z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tych dwóch opcji terapeutycznych oparto na wynikach porównania pośredniego przeprowadzonego z wykorzystaniem wspólnego komparatora, którym było stosowanie rozuwastatyny w monoterapii [1], [3], [4].

Wyniki porównania pośredniego wskazały, że efekty kliniczne wykazywane przez produkt złożony zawierający rozuwastatynę z ezetymibem w leczeniu pacjentów dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną są porównywalne do efektów leczenia rozuwastatyną i ezetymibem podawanych jednocześnie ale w odrębnych produktach w ramach terapii skojarzonej w zakresie wszystkich analizowanych dawek (5/10 mg, 10/10 mg, 20/10 mg) odpowiadających jednocześnie zarejestrowanym dawkom produktu leczniczego Ezehron Duo®.

Badania RCT uwzględnione w porównaniu pośrednim [1], [3], [4] nie zostały zaprojektowane w celu oszacowania wpływu zastosowanego leczenia na prewencję zdarzeń sercowo-naczyniowych; okres leczenia i obserwacji w wynosił 8 tygodni, w czasie których, w żadnym z badań nie raportowano żadnego przypadku zgonu ani incydentu sercowego.

Jednocześnie należy wspomnieć o wynikach badania RCT o akronimie IMPROVE-IT [71], w którym po raz pierwszy udokumentowano, że dołączenie ezetymibu do statyny wiąże się z większym stopniem redukcji stężenia cholesterolu we krwi, co przekłada się na zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i poprawę rokowania pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. W badaniu tym analizowano dużą populację pacjentów z hipercholesterolemią, hospitalizowanych z powodu ostrych zespołów wieńcowych (N=18 144). W okresie obserwacji wynoszącym 6 lat raportowano, że stosowanie produktu złożonego zawierającego simwastatynę z ezetymibem (Vytorin®, 40/10 mg) w porównaniu do simwastatyny w dawce 40 mg/dobę wiąże się nie tylko z istotną redukcją stężenia LDL-C ($p < 0,001$), ale także istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości wystąpienia: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej rehospitalizacji, rewaskularyzacji wieńcowej lub udaru niezakończony zgonem (złożony punkt końcowy oszacowany na podstawie krzywych Kaplan-Meiera dla okresu obserwacji wynoszącego 7 lat; $p = 0,016$) [71]. Wyniki badania IMPROVE-IT stanowią potwierdzenie tezy, że im mniejsze stężenie cholesterolu frakcji LDL, tym mniejsze ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Analogiczny efekt obserwowano w badaniu opartym na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej [19], w którym dodatkowo stopień *adherence* i *persistence* w odniesieniu do zastosowanej terapii został określony jako doskonały.

Odnalezione w wyniku przeglądu medycznych baz danych badania [1], [3], [4], które włączone zostały do porównania pośredniego były badaniami wielośrodowymi z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, obejmującymi duże populacje pacjentów (podtyp IIA według klasyfikacji doniesień naukowych). W publikacjach tych nie opisano podejścia do testowanej hipotezy, niemniej uwzględniając projekt badań można określić ją jako *superiority*.

Przeprowadzona ocena według zaleceń *Cochrane Collaboration* wskazała na niskie/ niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w przypadku wszystkich badań dotyczących zastosowania produktu złożonego [1], [2], [3], jak i badania [4], oceniającego terapię skojarzoną i włączonego do porównania pośredniego. Wiarygodność uwzględnionych badań obserwacyjnych została również określona jako wysoka, zarówno wiarygodność prospektywnego badania jednoramiennego [19] oceniana według wytycznych NICE, jak i wiarygodność retrospektywnych badań kohortowych [17], [18] ocenianych w skali NOS. Przegląd systematyczny z metaanalizą [16] włączony do dodatkowej oceny bezpieczeństwa charakteryzował się wysoką jakością według skali AMSTAR. Podsumowując, **można uznać, że metodyka przeprowadzenia pierwotnych oraz wtórnych badań włączonych do niniejszej analizy jest wystarczająca w stopniu pozwalającym uniknąć błędów podważających wiarygodność uzyskanych wyników.**

Populacja pacjentów uwzględnionych w pośrednim porównaniu efektów klinicznych wnioskowanego produktu złożonego względem leczenia skojarzonego [1], [3], [4] obejmowała chorych z hipercholesterolemią pierwotną, wymagających leczenia hipolipemizującego według wytycznych *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*, o zróżnicowanym poziomie ryzyka sercowo-naczyniowym (od wysokiego do niskiego); chorobę niedokrwienną serca (lub jej ekwiwalent wskazujący na porównywalnie wysokie ryzyko) raportowano w wywiadzie u około 80% chorych w badaniach [1], [3] oraz około 60% chorych w badaniu [4]. Dodatkowymi czynnikami ryzyka u analizowanych pacjentów było nadciśnienie tętnicze oraz cukrzyca.

Można zatem uznać, że populacja oceniana w badaniach włączonych do porównania pośredniego odpowiada w istotnym stopniu docelowej populacji pacjentów dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Dawki rozuwastatyny i ezetymibu stosowane w badaniach włączonych do porównania pośredniego [1], [2], [4] odpowiadały dawkom, w jakich zarejestrowana jest interwencja wnioskowana tj. produkt

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



leczniczy Ezehron Duo® (każda tabletką zawiera 5 mg lub 10 mg lub 20 mg rozuwastatyny oraz 10 mg ezetymibu) [15]. **Biorąc pod uwagę powyższe dane, reprezentatywność interwencji również należy ocenić wysoko, ze względu na testowanie efektywności klinicznej dla zarejestrowanych i zalecanych dawek leku.**

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach klinicznych jest wysoka, ze względu na wysoką reprezentatywność zarówno populacji jak i interwencji.

W badaniach klinicznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu **oceniano punkty końcowe będące surogatami** m.in.: redukcję stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego lub triglicerydów, a także wzrost stężenia cholesterolu HDL, **których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi, takimi jak zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak m.in. zawał mięśnia sercowego, udar mózgu i zgon z przyczyn sercowych, jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej** [47], [71], [100].

W ramach porównania pośredniego między stosowaniem produktu złożonego, a leczeniem skojarzonym analizowano także odsetek pacjentów, którzy osiągnęli cel terapeutyczny tj. docelowe stężenie cholesterolu LDL zależne od oszacowanej indywidualnie kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego.

Według najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) [100], zmiana stężenia LDL-C powinna być głównym celem terapeutycznym w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego (klasa/ poziom zaleceń: IA), a leczenie zaburzeń lipidowych zostało określone przez Grupę Roboczą ESC/EAS jako dążenie do osiągnięcia założonych celów terapeutycznych.

Okres leczenia i obserwacji w badaniach RCT włączonych do porównania pośredniego wynosił 8 tygodni i był wystarczający do oceny zmian profilu lipidowego, ale zbyt krótki aby oszacować wpływ zastosowanego leczenia na istotne klinicznie punkty końcowe, którymi w analizowanych wskazaniach do stosowania produktu leczniczego Ezehron Duo® u chorych z hipercholesterolemią pierwotną lub/i chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, są zdarzenia sercowo-naczyniowe, takie jak m.in.: zawał mięśnia sercowego, przemijający napad niedokrwienny, udar mózgu, nagły zgon sercowy, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i hospitalizacja z powodu incydentów sercowo-naczyniowych.

Niemniej ekstrapolując dane z badania RCT o akronimie IMPROVE-IT [71] w odniesieniu do wnioskowanego preparatu złożonego, jak i uwzględniając obserwacje z rzeczywistej praktyki klinicznej raportowane w obserwacyjnym badaniu [19] można domniemywać, że zastosowanie wnioskowanego produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w dłuższym okresie obserwacji będzie miało wpływ na zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Dodatkowo, stosowaniu produktów złożonych przypisuje się korzystny wpływ na poprawę *adherence* i *persistence* w odniesieniu do leczenia hipolipemizującego. Dwulekowa terapia w postaci pojedynczej tabletki może stanowić skuteczne narzędzie w celu zmniejszenia problemu nieprzestrzegania zaleceń lekarskich, i tym samym służące poprawie efektów leczenia, poprzez m.in. zmniejszenie prawdopodobieństwa rezygnacji z zalecanej farmakoterapii. Zastosowanie produktu złożonego, dzięki zmniejszeniu ilości przyjmowanych tabletek i uproszczeniu schematu dawkowania, może nie tylko odciążać pacjenta, szczególnie w starszym wieku, ale także zredukować koszty leczenia [18], [42].

Podsumowując, produkt złożony zawierający rozuwastatynę i ezetymib – substancje czynne wykazujące synergistyczne działanie hipolipemizujące, stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej i/lub zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



9. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków:

- brak jakichkolwiek badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w bezpośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu ale w odrębnych produktach (jedynymi zidentyfikowanymi badaniami, w których porównywano produkt złożony zawierający rozuwastatynę z ezetymibem do jednoczesnego podawania rozuwastatyny i ezetymibu w ramach terapii skojarzonej były badania oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne takich połączeń u zdrowych ochotników),
- wnioski dotyczące efektów klinicznych wnioskowanego produktu złożonego w porównaniu do terapii skojarzonej oparte zostały na wynikach porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera z wykorzystaniem wspólnego komparatora tj. rozuwastatyny stosowanej w monoterapii,
- porównanie procentowej redukcji stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz procentowego wzrostu cholesterolu HDL przeprowadzono dla spulowanych dawek substancji czynnych zawartych w preparacie złożonym i spulowanych dawek substancji czynnych stosowanych w ramach politerapii ze względu na brak przedstawienia odpowiednich wyników w publikacji [3], jak i brak danych (tj. wartości odchylenia lub błędu standardowego dla średniej zmiany) niezbędnych do wykonania obliczeń w publikacji [1],
- w ramach niniejszej analizy klinicznej nie przeprowadzono oceny skuteczności klinicznej produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w odniesieniu do profilaktyki zdarzeń/chorób sercowo-naczyniowych; analiza taka była niemożliwa do przeprowadzenia ze względu na brak odpowiednich badań klinicznych, jak i brak takich danych w badaniach RCT włączonych do porównania pośredniego,
- w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych opracowań (badań) wtórnych o charakterze raportu HTA, przeglądu systematycznego, metaanalizy lub analizy zbiorczej, które dotyczyłyby oceny efektów klinicznych stosowania preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem,

- w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań o niższej wiarygodności, w tym badań obserwacyjnych, które dotyczyłyby oceny efektów klinicznych preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem stosowanego w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej lub/i zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym w praktyce klinicznej,
- w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji, poza ChPL Ezechron Duo® uwzględniono tylko 3 pierwotne badania RCT [1], [2], [3], w których bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego porównywano względem monoterapii rozuwastatyną, a także 1 metaanalizę [16], w ramach której porównywano bezpieczeństwo stosowania terapii statynami w skojarzeniu z ezetymibem w porównaniu do stosowania statyn w monoterapii.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

- okres leczenia/ obserwacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim [1], [3], [4] był relatywnie krótki i wynosił 8 tygodni,
- w żadnym z badań RCT włączonych do porównania pośredniego [1], [3], [4] nie oceniano wpływu zastosowanej terapii na wystąpienie pierworzędowych, klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak m.in. wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych; okres leczenia wynoszący 8 tygodni był niewystarczający do oceny skuteczności zastosowanego leczenia w profilaktyce zdarzeń/ chorób sercowo-naczyniowych,
- do badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim włączono pacjentów wyłącznie pochodzenia azjatyckiego (badania te przeprowadzono w południowokoreańskich ośrodkach klinicznych),
- w zidentyfikowanych badaniach obserwacyjnych, w których oceniano zależność między stosowaniem preparatów złożonych zawierających statyny (różne rodzaje) z ezetymibem w leczeniu hipercholesterolemii, a parametrami takimi jak: *compliance*, *adherence* lub/i *persistence*, obrazującymi stopień przestrzegania zaleceń lekarskich [17], [18] analizowany produkt złożony zawierał simwastatynę z ezetymibem (w badaniu [18] preparat złożony z simwastatyną i ezetymibem stosowany był u 90,7% chorych, a niewielki odsetek pacjentów stosował także: lowastatynę z kwasem nikotynowym lub simwastatynę z kwasem nikotynowym; z kolei w publikacji [17] podkreślono, że po wprowadzeniu do obrotu produktu złożonego z ezetymibem i atorwastatyną w Australii, również takie połączenie było analizowane w kontekście *persistence* w długim okresie obserwacji),
- badania [17], [18] miały charakter retrospektywny w równoczesną grupą kontrolną,
- w odnalezionym badaniu obserwacyjnym oceniającym wpływ leczenia hipolipemizującego na redukcję ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych stanowiących pierwszorzędowe, istotne klinicznie punkty końcowe [19] analizowano zarówno terapię skojarzoną opartą na stosowaniu ezetymibu i statyny, jak i zastosowanie produktu złożonego zawierającego

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



ezetymib i statynę (simwastatyna/ezetymib), lecz wyniki analizy przedstawiono łącznie. Produkt złożony lub leczenie skojarzone stosowane było w przypadku 66,9% ogólnej populacji chorych analizowanej w badaniu; pozostały odsetek chorych stosował ezetymib w monoterapii.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

- A. Ze względu na brak badań typu *head-to-head*, w których oceniano efekty kliniczne preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w bezpośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu ale w odrębnych produktach, wnioskowanie z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu złożonego względem wybranego komparatora oparto na wynikach porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora, którym było stosowanie rozuwastatyny w monoterapii.
- B. W oparciu o analizę heterogeniczności wszystkich zidentyfikowanych badań RCT do porównania pośredniego produktu złożonego z terapią skojarzoną z wykorzystaniem wspólnego komparatora wykorzystano pierwotne wyniki badania [1], [3] oraz badania [4], w których uwzględniono populacje pacjentów z hipercholesterolemią wymagających leczenia hipolipemicznego oraz o zróżnicowanym ryzyku sercowo-naczyniowym.
- C. W wyniku porównania pośredniego skuteczności klinicznej między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem, a leczeniem skojarzonym opartym na jednoczesnym przyjmowaniu rozuwastatyny i ezetymibu w postaci odrębnych produktów, wykazano brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do procentowej redukcji stężenia LDL-C, TC i TG, a także procentowego wzrostu stężenia HDL-C względem wartości wyjściowych, jak i szansy osiągnięcia celu terapeutycznego tj. docelowego stężenia cholesterolu LDL według wytycznych NCEP ATP III, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.
- D. Brak istotnych statystycznie różnic odnośnie zmian stężenia LDL-C oraz odsetka pacjentów, którzy osiągnęli cel terapeutyczny wykazano zarówno dla spulowanych dawek substancji czynnych, jak i w przypadku zastosowania produktu złożonego w dawkach 5/10 mg, 10/10 mg oraz 20/10 mg i analogicznych dawek rozuwastatyny i ezetymibu stosowanych w ramach terapii skojarzonej.
- E. W żadnym z uwzględnionych badań RCT [1], [3], [4] nie raportowano przypadku zgonu z jakichkolwiek przyczyn ani wystąpienia jakichkolwiek incydentów sercowo-naczyniowych. Okres leczenia i obserwacji w ww. badaniach wynoszący 8 tygodni był wystarczający do oceny zmian profilu lipidowego, niemniej zbyt krótki aby oszacować wpływ zastosowanego leczenia na istotne klinicznie punkty końcowe.
- F. Porównanie pośrednie w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego względem terapii skojarzonej, wykazało brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni. Wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania produktu złożonego w dawce 10/10 mg/dobę w porównaniu

do terapii skojarzonej, w ramach której podawano rozuwastatynę w dawce 10 mg i ezetymib w dawce 10 mg/dobę, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

- G. Dane z badań RCT uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa [1], [2], [3] potwierdziły dobrą tolerancję produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w całym zakresie dawek (5/10 mg, 10/10 mg oraz 20/10 mg), jak i korzystny profil bezpieczeństwa dwulekowej terapii w stopniu porównywalnym do stosowania rozuwastatyny w monoterapii. Przypadki wycofania z badania z powodu nietolerancji leczenia były rzadko raportowane. Obserwacje z badań RCT były zbieżne z wynikami wysokiej jakości metaanalizy [16], w której nie wykazano istotnych statystycznie różnic między stosowaniem statyn w skojarzeniu z ezetymibem, a monoterapią u pacjentów z hipercholesterolemią w zakresie ryzyka wystąpienia m.in.: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, w tym zaburzeń żołądkowo-jelitowych, wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, wzrostu stężenia kinazy kreatynowej odzwierciedlającej uszkodzenie mięśni szkieletowych, a także przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.
- H. Wnioskowanie odnośnie wpływu stosowania produktów złożonych zawierających rozuwastatynę z ezetymibem na stopień przestrzegania zaleceń lekarskich i wytwałość w realizowaniu schematu zalecanej terapii (*adherence/ persistence*) w porównaniu do leczenia skojarzonego za pomocą odrębnych produktów jest mocno ograniczone ze względu na brak jednoznacznych wyników w zidentyfikowanych badaniach o niższej wiarygodności [17], [18], które dodatkowo dotyczyły tylko preparatów złożonych zawierających simwastatynę z ezetymibem.
- I. Ze względu na brak bezpośrednich dowodów naukowych, wnioskowanie o efektach stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie jest ograniczone. Niemniej wyniki i wnioski z badania [19] opartego na obserwacjach z rzeczywistej praktyki klinicznej, potwierdzają wpływ redukcji stężenia LDL-C na zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku stosowania statyny i ezetymibu w postaci preparatu złożonego lub leczenia skojarzonego, jaki udokumentowano także w badaniach o wyższej wiarygodności.
- J. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych należy wnioskować o wysokiej skuteczności klinicznej oraz dobrym profilu bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem, w stopniu porównywalnym do efektów klinicznych wykazywanych przez rozuwastatynę i ezetymib stosowanych jednocześnie ale w odrębnych produktach w ramach terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną i/lub zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym.**

11. BIBLIOGRAFIA

A. Pierwotne badania kliniczne

Badania RCT: rozuwastatyna+ezetymib (produkt złożony) versus rozuwastatyna w monoterapii

- [1] Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, i wsp. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of Rosuvastatin and ezetimibe). *Cardiovasc Ther.* 2016 Oct;34(5):371-82. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02205606>).
- [2] Yang YJ, Lee SH, Kim BS, Cho YK, i wsp. Combination Therapy of Rosuvastatin and Ezetimibe in Patients with High Cardiovascular Risk. *Clin Ther.* 2017 Jan;39(1):107-117. (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445352>).
- [3] Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, i wsp. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. *Clin Ther.* 2018 Feb;40(2):226-241.e4. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02749994>).

Badania RCT: rozuwastatyna + ezetymib (terapia skojarzona) vs rozuwastatyna w monoterapii; badania potencjalnie przydatne do porównania pośredniego

- [4] Kim W, Yoon YE, Shin SH, i wsp. Efficacy and Safety of Ezetimibe and Rosuvastatin Combination Therapy Versus Those of Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Primary Hypercholesterolemia. *Clin Ther.* 2018 Jun;40(6):993-1013 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct03288038>).
- [5] Joshi S, Sharma R, Rao HK, i wsp. Efficacy of Combination Therapy of Rosuvastatin and Ezetimibe vs Rosuvastatin Monotherapy on lipid Profile of Patients with Coronary Artery Disease. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2017 Dec 11(12): OC28-OC31.
- [6] Wang X, Zhao X, Li L, i wsp. Effects of Combination of Ezetimibe and Rosuvastatin on Coronary Artery Plaque in Patients with Coronary Heart Disease. *Heart Lung Circ.* 2016 May;25(5):459-65.
- [7] Bays HE, Davidson MH, Massaad R, i wsp. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol.* 2011; 108(4): 523-30.
- [8] Ballantyne CM1, Weiss R, Moccetti T, i wsp. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol.* 2007 Mar 1;99(5):673-80 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct00653445>).
- [9] Ran D, Nie HJ, Gao YL, i wsp. A randomized, controlled comparison of different intensive lipid-lowering therapies in Chinese patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS): Ezetimibe and rosuvastatin versus high-dose rosuvastatin. *Int J Cardiol.* 2017 May 15;235:49-55.
- [10] Ren Y, Zhu H, Fan Z, i wsp. Comparison of the effect of rosuvastatin versus rosuvastatin/ezetimibe on markers of inflammation in patients with acute myocardial infarction. *Exp Ther Med.* 2017 Nov;14(5):4942-4950.
- [11] Masuda J, Tanigawa T, Yamada T, i wsp. Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int Heart J.* 2015 May 13;56(3):278-85.
- [12] Kovelos GN, Arnaoutoglou EM, Matsagkas MI i wsp. Effects of rosuvastatin with or without ezetimibe on clinical outcomes in patients undergoing elective vascular surgery: Results of a pilot study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2013; 18(1): 5-12. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00651144>)
- [13] Saeedi R, Johns K, Frohlich J, i wsp. Lipid lowering efficacy and safety of Ezetimibe combined with rosuvastatin compared with titrating rosuvastatin monotherapy in HIV-positive patients. *Lipids Health Dis.* 2015 Jun 19;14:57.
- [14] Kosoglou T, Statkevich P, Yang B. i wsp. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20(8): 1185–95.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



B. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem

[15] Charakterystyka Produktu Leczniczego: Ezehron Duo®.

[16] Luo L, Yuan X, Huang W, i wsp. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: a meta-analysis. Intern Med J. 2015;45:546–57.

C. Badania o niższej wiarygodności

[17] Bartlett LE, Pratt N, Roughead EE, i wsp. Does tablet formulation alone improve adherence and persistence: a comparison of ezetimibe fixed dose combination versus ezetimibe separate pill combination? Br J Clin Pharmacol. 2017 Jan;83(1):202-210.

[18] Kamat SA, Bullano MF, Chang CL, i wsp. Adherence to single-pill combination versus multiple-pill combination lipid-modifying therapy among patients with mixed dyslipidemia in a managed care population. Curr Med Res Opin. 2011 May;27(5):961-8.

[19] Ferrières J, Dallongeville J, Rossignol M i wsp. Model-observational bridging study on the effectiveness of ezetimibe on cardiovascular morbidity and mortality in France: A population-based study. J Clin Lipidol. 2016;10(6):1379-1388.

D. Badania nieopublikowane

[20] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03571087> (A Multi Center, Randomized, Double-blind, Parallel, Factorial Design, Therapeutic Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination of Rosuvastatin and Ezetimibe in Patients With Primary Hypercholesterolemia).

[21] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct03446261> (A Randomized, Multicenter, Open, Parallel, Phase 4 Study to Compare the Efficacy and Safety of Rosuvastatin/Ezetimibe Combination Therapy vs Rosuvastatin Monotherapy in Korean Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypercholesterolemia), sierpień 2018.

[22] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct01420549> (Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label, Comparative, Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin + Ezetimibe Versus Simvastatin + Ezetimibe in High Risk Patients With Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia), sierpień 2018.

E. Badania wykluczone z analizy klinicznej

[23] Min KL, Park MS, Jung J, i wsp. Comparison of Pharmacokinetics and Safety of a Fixed-dose Combination of Rosuvastatin and Ezetimibe Versus Separate Tablets in Healthy Subjects. Clin Ther. 2017 Sep;39(9):1799-1810.

[24] Kang WY, Seong SJ, Ohk B, i wsp. Pharmacokinetics and bioequivalence of a rosuvastatin/ezetimibe fixed-dose combination tablet versus single agents in healthy male subjects. Int J Clin Pharmacol Ther. 2018 Jan;56(1):43-52.

[25] Hwang I, Park S-I, Lee SH, i wsp. Pharmacokinetics of fixed-dose combination of rosuvastatin 20 mg and ezetimibe 10 mg compared to concurrent administration of individual tablets in healthy Korean subjects. Transl Clin Pharmacol 2018;26(1):16-24.

[26] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02730689> (A Randomized, Single-dose, Open, Crossover Clinical Trial to Compare the Pharmacokinetics of DP-R207 in Comparison to Each Component Administered Alone in Healthy Male Volunteers), sierpień 2018.

[27] Bhadoriya A, Sanyal M, Shah PA, i wsp. Simultaneous quantitation of rosuvastatin and ezetimibe in human plasma by LC-MS/MS: Pharmacokinetic study of fixed-dose formulation and separate tablets. Biomed Chromatogr. 2018 May 21:e4291.

[28] van Driel ML, Morledge MD, Ulep R, i wsp. Interventions to improve adherence to lipid-lowering medication. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 12. Art. No.: CD004371.

[29] Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med. 2007 Aug;120(8):713-9.

[30] Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, i wsp. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 6;3:CD009868.

[31] de Cates AN1, Farr MR, Wright N i wsp. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 16;(4):CD009868.

- [32] Fuller R.H., Perel P., Navarro-Ruan T i wsp. Improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: A systematic review. *Heart* 2018 104:15 (1238-1243).
- [33] Webster R, Patel A, Selak V i wsp. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: A prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol.* 2016 Feb 15;205:147-156.
- [34] Phan K, Gomez YH, Elbaz L, Daskalopoulou SS. Statin treatment non-adherence and discontinuation: clinical implications and potential solutions. *Curr Pharm Des.* 2014;20(40):6314-24.
- [35] Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bull World Health Organ.* 2004 Dec;82(12):935-9.
- [36] Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL i wsp. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *Journal of the american college of cardiology*, 2014, 64(20), 2071-2082.
- [37] Bates TR, Connaughton VM, Watts GF. Non-adherence to statin therapy: A major challenge for preventive cardiology. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2009 10:18 (2973-2985).
- [38] Ward S, Jones ML, Pandor A i wsp. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technology Assessment* 2007 11:14(iii-160).
- [39] Banerjee A, Werba JP, Neto JRF i wsp. Health system barriers to and facilitators of adherence to medications for the secondary prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *Global Heart* 2016 11:2 SUPPL.
- [40] Bartlett LE, Pratt NL, Roughead EE, i wsp. Prior experience with cardiovascular medicines predicted longer persistence in people initiated to combinations of antihypertensive and lipid-lowering therapies: findings from two Australian cohorts. *Patient Prefer Adherence.* 2018 May 16;12:835-843.
- [41] Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, i wsp. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis.* 2017 Aug;263:36-41.
- [42] Liberopoulos EN, Florentin M, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Compliance with lipid-lowering therapy and its impact on cardiovascular morbidity and mortality. *Expert Opin Drug Saf.* 2008 Nov;7(6):717-25.
- [43] De Vera MA, Bhole V, Burns LC, Lacaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Oct;78(4):684-98.
- [44] Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, i wsp. 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.
- [45] Descamps O, Tomassini JE, Lin J, i wsp. Variability of the LDL-C lowering response to ezetimibe and ezetimibe + statin therapy in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis.* 2015;240:482-9.
- [46] Nußbaumer B, Glechner A, Kaminski-Hartenthaler A, i wsp. Ezetimibe-Statin Combination Therapy. *Dtsch Arztebl Int.* 2016 Jul 1;113(26):445-53.
- [47] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
- [48] Tunceli K, Lawson RW, Sibbring GC, i wsp. Comparative efficacy of ezetimibe-statin combination therapy and statin monotherapy in patients with hypercholesterolemia: Systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *Value in Health* 2010 13:7 (A342).
- [49] Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R. i wsp. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014; 160(7): 468-476.
- [50] Monroe AK, Gudzone KA, Sharma R. i wsp. Combination Therapy Versus Intensification of Statin Monotherapy: An Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Feb. Report No.: 14-EHC013-EF.
- [51] Reiner Z. Combination therapy with prescription omega-3-acid ethyl esters and statin improves non-HDL-C more effectively than statin alone. *Clinical Lipidology* 2010; 5(3): 325-328.
- [52] Stein EA, Ose L, Retterstol K. i wsp. Further reduction of low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein with the addition of ezetimibe to maximum-dose rosuvastatin in patients with severe hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 2007; 1(4): 280-286.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetimib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



- [53] Fras Z, Mikhailidis DP. Statin plus ezetimibe treatment in clinical practice: The SI-SPECT (Slovenia (SI) Statin Plus Ezetimibe in Cholesterol Treatment) monitoring of clinical practice study. *Current Medical Research and Opinion* 2008; 24(9): 2467–2476.
- [54] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02772640> (The Impact of the Time of Drug Administration on the Effectiveness of Combined Treatment of Hypercholesterolemia With ROSuvastatin and EZEtimibe (ROSEZE) - A Single-center, Crossover, Open-label Study).
- [55] Obońska K, Kasprzak M, Sikora J, i wsp. The impact of the time of drug administration on the effectiveness of combined treatment of hypercholesterolemia with Rosuvastatin and Ezetimibe (RosEze): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017 Jul 11;18(1):316.
- [56] Roy A, Naik N, Srinath Reddy K. Strengths and Limitations of Using the Polypill in Cardiovascular Prevention. *Curr Cardiol Rep*. 2017 May;19(5):45.
- [57] Hennekens CH. Fixed-dose combination therapy with statins: strengths, limitations, and clinical and regulatory considerations. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8(3):155-60.
- [58] Rosenthal T. Can a polypill one single tablet combat different cardiovascular risk factors? *J Am Soc Hypertens*. 2018 May;12(5):335-339.
- [59] Morrone, Weintraub WS, Toth PP, i wsp. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012 Aug;223(2):251-61.
- [60] Suh DC, Griggs SK, Henderson ER, i wsp. Comparative effectiveness of lipid-lowering treatments to reduce cardiovascular disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018 Feb;18(1):51-69.
- [61] Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, i wsp. Changes in LDL-C levels and goal attainment associated with addition of ezetimibe to simvastatin, atorvastatin, or rosuvastatin compared with titrating statin monotherapy. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:719-27.
- [62] Torimoto K, Okada Y, Mori H, i wsp. Efficacy of combination of Ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 2.5 mg versus rosuvastatin 5 mg monotherapy for hypercholesterolemia in patients with type 2 diabetes. *Lipids Health Dis*. 2013 Sep 22;12:137.
- [63] Yamazaki D, Ishida M, Watanabe H, i wsp. Comparison of anti-inflammatory effects and high-density lipoprotein cholesterol levels between therapy with quadruple-dose rosuvastatin and rosuvastatin combined with ezetimibe. *Lipids Health Dis*. 2013 Feb 4;12:9.
- [64] Vaverkova H, Farnier M, Aversa M, i wsp. Switching from statin monotherapy to ezetimibe/simvastatin or rosuvastatin modifies the relationships between apolipoprotein B, LDL cholesterol, and non-HDL cholesterol in patients at high risk of coronary disease. *Clin Biochem*. 2011 Jun;44(8-9):627-34.
- [65] Farnier M, Jones P, Severance R, i wsp. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis*. 2016 Jan;244:138-46.
- [66] Pytel E, Jackowska P, Chwatko G, i wsp. Intensive statin therapy, used alone or in combination with ezetimibe, improves homocysteine level and lipid peroxidation to a similar degree in patients with coronary artery diseases. *Pharmacol Rep*. 2016 Apr;68(2):344-8.
- [67] Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, i wsp. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018 Apr 10;137(15):1571-1582.
- [68] Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, i wsp. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 21;69(11):1386-1395.
- [69] Maggioni AP, Calabria S, Rossi E, i wsp. Use of lipid lowering drugs in patients at very high risk of cardiovascular events: An analysis on nearly 3,000,000 Italian subjects of the ARNO Observatory. *Int J Cardiol*. 2017 Nov 1;246:62-67.

- [70] Kim H, Choi HY, Kim YH i wsp. Pharmacokinetic interactions and tolerability of rosuvastatin and ezetimibe: An open-label, randomized, multiple-dose, crossover study in healthy male volunteers. *Drug Design, Development and Therapy*, 2018; 12 (815-821).
- [71] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, i wsp. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–97.
- [72] Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, i wsp. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis*. 2014 Jan;232(1):86-93. 1.
- [73] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002810-20/LT>.
- [74] Deharo P, Pankert M, Quilici J, i wsp. Safety and effectiveness of the association ezetimibe-statin (E-S) versus high dose rosuvastatin after acute coronary syndrome: the SAFE-ES study. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2014; 63:222–7.
- [75] Kawashiri MA, Nohara A, Noguchi T, i wsp. Efficacy and safety of coadministration of rosuvastatin, ezetimibe, and colestimide in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2012; 109(3): 364–369.
- [76] Kouvelos GN, Arnaoutoglou EM, Milionis HJ i wsp. The effect of adding ezetimibe to rosuvastatin on renal function in patients undergoing elective vascular surgery. *Angiology*. 2015 Feb;66(2):128-35.
- [77] Madonna R, Renna FV, Lanuti P, i wsp. The acute impact of high-dose lipid-lowering treatment on endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease-The REMEDY-EPC early substudy. *PLoS One*. 2017 Apr 10;12(4):e0172800.
- [78] Briguori C, Madonna R, Zimarino M i wsp. Rosuvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Coronary Angioplasty - the Remedy Trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016 Oct;30(5):465-472.
- [79] Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, i wsp. 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.
- [80] Okada K, Kimura K, Iwahashi N i wsp. Clinical usefulness of additional treatment with ezetimibe in patients with coronary artery disease on statin therapy. From the viewpoint of cholesterol metabolism. *Circ J*. 2011;75(10):2496-504.
- [81] Okada K, Iwahashi N, Endo T, Himeno H, i wsp. 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.
- [82] Vavlukis M, Vavlukis A. Adding ezetimibe to statin therapy: Latest evidence and clinical implications. *Drugs in Context*, 2018 (7); Article Number 212534.
- [83] Pandey AS, Bissonnette S, Boukas S, i wsp. 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).

F. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [84] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. www.aotm.gov.pl, sierpień 2018.
- [85] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [86] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [87] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [88] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku.
- [89] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>, lipiec 2018.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



- [90] Shea BJ, Hamel C, Wells GA i wsp. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62: 1013.
- [91] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA i wsp. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007; 7: 10.
- [92] Biondi-Zoccai G, ed.: *Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies.* Springer 2016.
- [93] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology,* 1997; 50(6): 683–691.
- [94] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis.* Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [95] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal,* 2003; 326(7387): 472.
- [96] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care,* 2007; 45(10 Supl 2):166-172.
- [97] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice,* 2009; 63(6):841-854.
- [98] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine,* 2004; 23(20): 3105-3124.
- [99] Analiza problemu decyzyjnego opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa.
- [100] 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal* (2016) 37, 2999–3058. [Przedruk w *Kardiologia Polska* 2016; 74, 11: 1234–1318].
- [101] Wożakowska-Kapłon B, Filipiak K, Mamcarz A, i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — II Deklaracja Sopotcka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska* 2014; 72, 9: 847–853.

12. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo] dotyczących interwencji wnioskowanej (produktu złożonego: rozuwastatyna/ezetymib) oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej) w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią lub/ i zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym.... | 30 |
| Tabela 2. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego..... | 32 |
| Tabela 3. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach; procentowa redukcja stężenia LDL-C względem wartości wyjściowych – spulowane dawki (średnia, SD); [1], [3], [4]..... | 40 |
| Tabela 4. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (5/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 5 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; procentowa redukcja stężenia LDL-C względem wartości wyjściowych (średnia, SD); [3], [4]..... | 40 |
| Tabela 5. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (10/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 10 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; procentowa redukcja stężenia LDL-C względem wartości wyjściowych (średnia, SD); [3], [4]..... | 41 |
| Tabela 6. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (20/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 20 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; procentowa redukcja stężenia LDL-C względem wartości wyjściowych (średnia, SD); [3], [4]..... | 41 |
| Tabela 7. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach; procentowa redukcja stężenia TC względem wartości wyjściowych – spulowane dawki (średnia, SE); [1], [3], [4]. | 42 |
| Tabela 8. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach; procentowa redukcja stężenia TG względem wartości wyjściowych – spulowane dawki (średnia, SE); [1], [3], [4]. | 42 |
| Tabela 9. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach; procentowy wzrost stężenia HDL-C względem wartości wyjściowych – spulowane dawki (średnia, SE); [1], [3], [4]. | 43 |
| Tabela 10. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach; osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C – spulowane dawki (n, %); [1], [3], [4]. | 43 |
| Tabela 11. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (5/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 5 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C (n, %); [1], [3], [4]. | 44 |
| Tabela 12. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (10/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 10 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C (n, %); [1], [3], [4]. | 44 |
| Tabela 13. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (20/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 20 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C (n, %); [1], [3], [4]. | 45 |
| Tabela 14. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach; jakiegokolwiek działania niepożądane (n, %) – spulowane dawki; [1], [3], [4]. | 46 |
| Tabela 15. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (5/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 5 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; jakiegokolwiek działania niepożądane (n, %); [3], [4]. | 46 |
| Tabela 16. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (10/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 10 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; jakiegokolwiek działania niepożądane (n, %); [3], [4]. | 47 |
| Tabela 17. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (20/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 20 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; jakiegokolwiek działania niepożądane (n, %); [3], [4]. | 47 |
| Tabela 18. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach; ciężkie działania niepożądane (n, %) – spulowane dawki; [1], [3], [4]. | 48 |
| Tabela 19. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach; działania niepożądane związane z leczeniem (n, %) – spulowane dawki; [1], [3], [4]. | 49 |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



| | |
|--|-----|
| Tabela 20. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (5/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 5 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; działania niepożądane związane z leczeniem (n, %); [3], [4]. | 49 |
| Tabela 21. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (10/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 10 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; działania niepożądane związane z leczeniem (n, %); [3], [4]. | 50 |
| Tabela 22. Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (20/10 mg) w pośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny 20 mg i ezetymibu 10 mg w odrębnych produktach; działania niepożądane związane z leczeniem (n, %); [3], [4]. | 50 |
| Tabela 23. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem rozuwastatyny i ezetymibu [15]. | 55 |
| Tabela 24. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej). | 90 |
| Tabela 25. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2018 roku). | 91 |
| Tabela 26. Strategia i wyniki wyszukiwania badań w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dotyczących oceny zależności między stosowaniem preparatów złożonych zawierających m.in. statyny z ezetymibem, a stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych, jak i jego wpływu na redukcję ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń stanowiących pierwszorzędowe, istotne klinicznie punkty końcowe (data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2018 roku). | 92 |
| Tabela 27. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib (data ostatniego wyszukiwania: 10.08.2018 rok). | 94 |
| Tabela 28. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej). | 100 |
| Tabela 29. Randomizowane badania kliniczne dotyczące zastosowania rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej, potencjalnie przydatne do porównania pośredniego, które wykluczono po przeprowadzeniu analizy heterogeniczności. | 101 |
| Tabela 30. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib lub terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach w bezpośrednim porównaniu do stosowania rozuwastatyny w monoterapii. | 102 |
| Tabela 31. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kim 2016 [1] (populacja FAS) | 106 |
| Tabela 32. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Yang 2017 [2] (populacja FAS) | 106 |
| Tabela 33. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Hong 2018 [3] (populacja FAS) | 107 |
| Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kim 2018 [4] (populacja FAS) | 107 |
| Tabela 35. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Bartlett 2017 [17] | 108 |
| Tabela 36. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kamat 2011 [18] | 108 |
| Tabela 37. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Ferrières 2016 [18] | 109 |
| Tabela 38. Metody przeprowadzenia, wyniki i wnioski z badań obserwacyjnych włączonych do analizy | 110 |
| Tabela 39. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w leczeniu hipercholesterolemii | 115 |
| Tabela 40. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Kim 2016 [1] | 117 |
| Tabela 41. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Yang 2017 [2] | 117 |
| Tabela 42. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Hong 2018 [3] | 118 |
| Tabela 43. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Kim 2018 [4] | 118 |
| Tabela 44. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych [17], [18] na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE | 119 |
| Tabela 45. Ocena jakości badania Ferrières 2016 [19] zgodnie z kryteriami NICE [89] | 120 |
| Tabela 46. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* | 120 |
| Tabela 47. Klasyfikacja doniesień naukowych* | 135 |
| Tabela 48. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [85] | 135 |
| Tabela 49. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE | 136 |
| Tabela 50. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE | 137 |
| Tabela 51. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [89] | 137 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 52. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [90], [91]..... | 138 |
| Tabela 53. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*..... | 139 |
| Tabela 54. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*..... | 139 |
| Tabela 55. Formularz ekstrakcji danych z badań..... | 139 |
| Tabela 56. Dane z zakresu poziomu finansowania dla preparatów stanowiących komparator..... | 139 |

Spis schematów

| | |
|--|----|
| Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem oraz komparatora (rozuwastatyna i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej)..... | 95 |
| Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem oraz komparatora (rozuwastatyna i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej)..... | 96 |
| Schemat 3. Diagram selekcji opracowań (zgodny z PRISMA) oceniających wpływ stosowania produktów złożonych zawierających statyny z ezetymibem na stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych, jak i wpływ leczenia hipolipemicznego na redukcję ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych..... | 98 |

Spis wykresów

| | |
|---|-----|
| Wykres 1. Procentowa redukcja stężenia LDL-C; rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki..... | 122 |
| Wykres 2. Procentowa redukcja stężenia LDL-C; rozuwastatyna 5mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 5mg + ezetymib 10mg..... | 122 |
| Wykres 3. Procentowa redukcja stężenia LDL-C; rozuwastatyna 5mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 5mg + ezetymib 10mg..... | 123 |
| Wykres 4. Procentowa redukcja stężenia LDL-C; rozuwastatyna 20mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 20mg + ezetymib 10mg..... | 123 |
| Wykres 5. Procentowa redukcja stężenia TC; rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki... .. | 124 |
| Wykres 6. Procentowa redukcja stężenia TG; rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki. . | 125 |
| Wykres 7. Procentowy wzrost stężenia HDL-C; rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki. | 125 |
| Wykres 8. Osiągnięcie docelowego poziomu LDL-C we krwi według wytycznych NCEP ATP III; rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki..... | 125 |
| Wykres 9. Osiągnięcie docelowego poziomu LDL-C we krwi według wytycznych NCEP ATP III; rozuwastatyna 5mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 5mg + ezetymib 10mg..... | 126 |
| Wykres 10. Osiągnięcie docelowego poziomu LDL-C we krwi według wytycznych NCEP ATP III; rozuwastatyna 10mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 10mg + ezetymib 10mg..... | 126 |
| Wykres 11. Osiągnięcie docelowego poziomu LDL-C we krwi według wytycznych NCEP ATP III; Rozuwastatyna 20mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 20mg + ezetymib 10mg..... | 127 |
| Wykres 12. Jakikolwiek działania/ zdarzenia niepożądane; rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki. | 127 |
| Wykres 13. Jakikolwiek działania/ zdarzenia niepożądane; rozuwastatyna 5mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 5mg + ezetymib 10mg. | 128 |
| Wykres 14. Jakikolwiek działania/ zdarzenia niepożądane; rozuwastatyna 10mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 10mg + ezetymib 10mg. | 128 |
| Wykres 15. Jakikolwiek działania/ zdarzenia niepożądane; rozuwastatyna 20mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 20mg + ezetymib 10mg. | 128 |
| Wykres 16. Ciężkie (ang. serious) działania/ zdarzenia niepożądane; rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki..... | 129 |
| Wykres 17. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki..... | 129 |
| Wykres 18. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; rozuwastatyna 5mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 5mg + ezetymib 10mg..... | 129 |
| Wykres 19. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; rozuwastatyna 10mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 10mg + ezetymib 10mg..... | 130 |
| Wykres 20. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; rozuwastatyna 20mg/ezetymib 10 mg versus rozuwastatyna 20mg + ezetymib 10 mg..... | 130 |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



13. ANEKS

13.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ezehron Duo® (preparat złożony zawierający rozuwastatynę w połączeniu z ezetymibem, tabletki) w porównaniu do wybranego komparatora – rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w odrębnych produktach w ramach terapii skojarzonej, w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii, jako leczenie substytucyjne u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. *coronary heart disease*; CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [84] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań [86]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (A.M.M., K.Ś.), ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.08-13.08.2018 (data ostatniego wyszukania: 13.08.2018 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, oraz *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań wtórnych) szukano także w innych, niż wyżej wymienione, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w listach bibliograficznych odnalezionych opracowań.

13.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przebiegów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

W czasie przeszukiwania ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej (technologia opcjonalna zawiera takie same substancje czynne jak analizowana interwencja).

Tabela 24. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatinę z ezetymibem oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej).

| Słowa kluczowe | |
|--|---|
| Problem zdrowotny (populacja) | <i>(hypercholesterolemia OR hypercholesterolemias OR hypercholesterinaemia OR hypercholesterolaemia OR hypercholesterinemia OR hypercholesteremia OR hypercholesteremias OR cholesterolemia OR cholesterinemia OR cholesterolemia OR elevated cholesterol OR "high cholesterol") OR (coronary heart disease OR ischemic heart disease OR ischaemic heart disease OR ischemic cardiac disease OR ischaemic cardiac disease OR coronary artery insufficiency OR ischemic cardiopathy OR ischaemic cardiopathy) OR acute coronary syndrome</i> |
| AND | |
| Interwencja wnioskowana (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) | <i>Ezehron Duo OR rosuvastatin + ezetimibe OR rosuvastatin/ezetimibe OR rosuvastatin-ezetimibe OR rosuvastatin and ezetimibe OR rosuvastatin plus ezetimibe OR rosuvastatin-ezetimibe combination OR rosuvastatin ezetimibe combination OR ezetimibe-rosvuastatin OR ezetimibe/rosvuastatin OR ezetimibe fixed-dose combination OR ezetimibe fixed dose combination OR ezetimibe single-pill combination OR ezetimibe single pill combination</i> |
| AND | |
| Komparator (technologia opcjonalna) | <i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora (technologii opcjonalnej) - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i> |
| AND | |
| Punkty końcowe | <i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i> |
| AND | |
| Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne] | <i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Word variations have been searched;</i> |
| Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne] | <i>Baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Observational study; Baza Embase: Humans AND [embase]/!im NOT [medline]/!im; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").</i> |
| AND | |
| Język | <i>English, Polish</i> |

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 25. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem (data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2018 roku).

| Zapytanie | Słowa kluczowe/ deskryptory | Wynik | | |
|--|---|---------------------|---------------------|-----------------------|
| | | PubMed ¹ | Embase ² | Cochrane ³ |
| Problem zdrowotny (populacja) | | | | |
| #1 | <i>hypercholesterolemia OR hypercholesterolemias OR hypercholesterinaemia OR hypercholesterolaemia OR hypercholesterinemia OR hypercholesteremia OR hypercholesteremias OR cholesteremia OR cholesterinemia OR cholesterolemia^{1,3} 'hypercholesterolemia'/exp OR hypercholesterolemia OR hypercholesterolemias OR 'hypercholesterinaemia'/exp OR hypercholesterinaemia OR 'hypercholesterolaemia'/exp OR hypercholesterolaemia OR 'hypercholesterinemia'/exp OR hypercholesterinemia OR 'hypercholesteremia'/exp OR hypercholesteremia OR hypercholesteremias OR 'cholesteremia'/exp OR cholesteremia OR 'cholesterinemia'/exp OR cholesterinemia OR 'cholesterolemia'/exp OR cholesterolemia²</i> | 43 011 | 76 391 | 6 198 |
| #2 | <i>Elevated Cholesterol^{1,3} elevated AND cholesterol²</i> | 57 367 | 32 670 | 2 569 |
| #3 | <i>'High cholesterol level'^{1,2,3}</i> | 142 | 228 | 7897 |
| #4 | <i>coronary heart disease OR ischemic heart disease OR ischaemic heart disease OR ischemic cardiac disease OR ischaemic cardiac disease OR coronary artery insufficiency OR ischemic cardiopathy OR ischaemic cardiopathy^{1,3} 'coronary heart disease' OR 'ischemic heart disease' OR 'ischaemic heart disease' OR 'ischemic cardiac disease' OR 'ischaemic cardiac disease' OR 'coronary artery insufficiency' OR 'ischemic cardiopathy' OR 'ischaemic cardiopathy'²</i> | 522 822 | 1 628 | 21 379 |
| #5 | <i>acute coronary syndrome^{1,3} acute AND coronary AND syndrome²</i> | 28 159 | 64 317 | 4 884 |
| #6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 572 710 | 168 272 | 36 754 |
| Interwencja wnioskowana (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) | | | | |
| #7 | <i>Ezehron Duo^{1,2,3}</i> | 0 | 0 | 0 |
| #8 | <i>rosuvastatin + ezetimibe OR rosuvastatin/ezetimibe OR rosuvastatin-ezetimibe¹ (('rosuvastatin'/exp OR rosuvastatin) AND ('ezetimibe'/exp OR ezetimibe) OR 'rosuvastatin'/exp OR rosuvastatin) AND ('ezetimibe'/exp OR ezetimibe) OR 'rosuvastatin ezetimibe'² rosuvastatin ezetimibe OR rosuvastatin-ezetimibe³</i> | 265 | 2 578 | 230 |
| #9 | <i>rosuvastatin and ezetimibe OR rosuvastatin plus ezetimibe^{1,3} (rosuvastatin AND ezetimibe) OR rosuvastatin AND plus AND ezetimibe)²</i> | 265 | 727 | 230 |
| #10 | <i>rosuvastatin-ezetimibe combination OR rosuvastatin ezetimibe combination^{1,3} ('rosuvastatin ezetimibe' AND combination) OR (rosuvastatin AND ezetimibe AND combination)²</i> | 148 | 1 584 | 140 |
| #11 | <i>ezetimibe-rosuvastatin OR ezetimibe/rosuvastatin¹ ('ezetimibe'/exp OR ezetimibe) AND ('rosuvastatin'/exp OR rosuvastatin) OR 'ezetimibe rosuvastatin'² ezetimibe-rosuvastatin OR ezetimibe rosuvastatin³</i> | 2 | 2 578 | 230 |
| #12 | <i>ezetimibe fixed-dose combination OR ezetimibe fixed dose combination^{1,3} (ezetimibe AND 'fixed dose' AND combination) OR (ezetimibe AND fixed AND dose AND combination)²</i> | 45 | 84 | 29 |
| #13 | <i>ezetimibe single-pill combination OR ezetimibe single pill combination^{1,3} (ezetimibe AND 'single pill' AND combination) OR (ezetimibe AND single AND pill AND combination)²</i> | 7 | 17 | 2 |
| #14 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13^{1,2,3} | 304 | 2 639 | 248 |
| Problem zdrowotny (populacja) + interwencja wnioskowana (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) | | | | |
| #15 | #6 AND #14 | 176 | 1 366 | 181 |
| Razem (opracowania wtórne) | | | | |
| #16 | #15* | 44 | 22 | 16 |
| #17 | #16^ | 41 | 21 | - |
| Razem (pierwotne badania kliniczne) | | | | |
| #18 | #15** | 104 | 424 | 164 |
| #19 | #18^ | 101 | 390 | - |

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/!im NOT [medline]/!im; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Word variations have been searched;

**zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Case Reports, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study; baza Embase = Humans AND [embase]/!im NOT [medline]/!im; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched;

^ język publikacji = English Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów nie zidentyfikowano żadnych badań, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w bezpośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu ale w odrębnych produktach.

Zidentyfikowano natomiast randomizowane badania kliniczne dotyczące zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib w bezpośrednim porównaniu do stosowania rozuwastatyny w monoterapii w leczeniu hipercholesterolemii i zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Odnaleziono również szereg pierwotnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne rozuwastatyny podawanej w skojarzeniu z ezetymibem (w postaci odrębnych produktów) względem rozuwastatyny w monoterapii w analizowanych wskazaniach.

Przeprowadzono dodatkowe przeszukiwanie medycznych baz danych w celu odnalezienia badań/opracowań dotyczących oceny nie tylko efektów klinicznych stosowania produktów złożonych w porównaniu do stosowania terapii skojarzonej (opartej na jednoczesnym podawaniu tych samych substancji czynnych co w preparacie złożonym ale w odrębnych produktach) u chorych z hipercholesterolemią, ale także badań, w których oceniano zależność/ wpływ stosowania preparatów złożonych na poziom współpracy pacjent-lekarz oraz stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (określany za pomocą takich parametrów jak *compliance*, *adherence*, *persistance*), a tym samym na skuteczność stosowanej terapii hipolipemicznej. Poszukiwano także badań, w których analizowano wpływ poziomu przestrzegania zaleceń lekarskich na zmniejszenie ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych stanowiących pierwszorzędowe, istotne klinicznie punkty końcowe obrazujące długoterminowe, rzeczywiste efekty terapii hipolipemicznej.

Tabela 26. Strategia i wyniki wyszukiwania badań w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących oceny zależności między stosowaniem preparatów złożonych zawierających m.in. statyny z ezetymibem, a stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych, jak i jego wpływu na redukcję ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń stanowiących pierwszorzędowe, istotne klinicznie punkty końcowe (data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2018 roku).

| Zapytanie | Słowa kluczowe/deskryptory | Wynik | | |
|-----------|--------------------------------------|---------|---------|----------|
| | | PubMed | Embase | Cochrane |
| #1 | Hypercholesterolemia OR dyslipidemia | 101 060 | 138 074 | 9113 |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



| Zapytanie | Słowa kluczowe/deskryptory | Wynik | | |
|--|--|-----------|-----------|----------|
| | | PubMed | Embase | Cochrane |
| #2 | <i>Coronary heart disease OR coronary artery disease OR acute coronary syndrome OR myocardial infarction OR cardiovascular disease OR vascular disease</i> | 2 487 731 | 1 105 363 | 73 626 |
| #3 | <i>Mortality OR fatal outcome OR survival rate OR death</i> | 1 777 935 | 1 517 105 | 118 188 |
| #4 | <i>Statin AND Ezetimibe</i> | 1876 | 3 136 | 566 |
| #5 | <i>Fixed-dose combination OR single-pill combination</i> | 4380 | 7 871 | 2 924 |
| #6 | <i>Compliance</i> | 164 101 | 284 817 | 36 390 |
| #7 | <i>Adherence</i> | 133 995 | 172 216 | 21 927 |
| #8 | <i>Persistence</i> | 80 302 | 102 268 | 3 963 |
| #9 | <i>(#1 OR #2) AND #3</i> | 401 256 | 172 977 | 26 721 |
| #10 | <i>#6 OR #7 OR #8</i> | 338 101 | 501 561 | 54 072 |
| Badania dotyczące zależności między stosowaniem preparatów złożonych zawierających statyny z ezetymibem, a stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych, jak i jego wpływu na redukcję ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń | | | | |
| #11 | <i>#4 AND #5 AND #9 AND #10</i> | 2 | 1 | 1 |
| Badania dotyczące zależności między stosowaniem preparatów złożonych zawierających statyny z ezetymibem, a stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych | | | | |
| #12 | <i>#4 AND #5 AND #10</i> | 8 | 9 | 2 |
| Badania dotyczące zależności między stosowaniem jakichkolwiek produktów złożonych a stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych, jak i jego wpływu na redukcję ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń | | | | |
| #13 | <i>#5 AND #9 AND #10</i> | 91 | 57 | 57 |
| #14 | <i>#5 AND #10*</i> | 69 | 30 | 97 |
| Badania dotyczące zależności między stosowaniem statyny z ezetymibem, a stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych, jak i jego wpływu na redukcję ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń | | | | |
| #15 | <i>#4 AND #9</i> | 276 | 299 | 116 |
| #16 | <i>#4 AND #9 AND #10</i> | 27 | 31 | 16 |

*zastosowane filtry: baza PubMed = Systematic reviews, Meta-analysis; baza Embase = [embase]/lim NOT [medline]/lim, Systematic Review, Meta-analysis; baza Cochrane = Cochrane Reviews.

Podsumowanie: W wyniki przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano badania, w których analizowano zależność między stosowaniem preparatów złożonych stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii a parametrami takimi jak: *compliance*, *adherence* lub/i *persistence*, obrazującymi stopień współpracy i przestrzeganie zaleceń lekarskich. Odnaleziono także opracowania oceniające wpływ postępowania zgodnego z zaleceniami medycznymi na redukcję ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

13.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących zastosowania połączenia rozuwastatyny z ezetymibem. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 27. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatinę i ezetymib (data ostatniego wyszukiwania: 10.08.2018 rok).

| Baza | Zapytanie | Słowa kluczowe | Wynik |
|---|-----------|---|------------|
| <i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i> | #1 | <i>Rosuvastatin AND ezetimibe</i> | 3 |
| <i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i> | #1 | <i>Rosuvastatin AND ezetimibe</i> | 10 |
| <i>European Medicines Agency (EMA)</i> | #1 | <i>Rosuvastatin AND ezetimibe combination</i> | 85 |
| <i>Food and Drug Administration (FDA)</i> | #1 | <i>Rosuvastatin AND ezetimibe combination</i> | 182 67* |
| <i>Health Canada (HC)</i> | #1 | <i>Rosuvastatin AND ezetimibe</i> | 72 |
| <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i> | #1 | <i>Rosuvastatin AND ezetimibe</i> | 0 |
| <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i> | #1 | <i>Rosuvastatin</i> | 9 |
| | #2 | <i>Ezetimibe</i> | 23 |
| <i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i> | #1 | <i>Rosuvastatin AND ezetimibe</i> | 7 |
| <i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i> | #1 | <i>Rosuvastatin AND ezetimibe</i> | 0 |
| <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> | #1 | <i>Rosuvastatin AND ezetimibe</i> | 0 |
| <i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i> | #1 | <i>Rosuvastatin AND ezetimibe</i> | 0 |
| <i>The Uppsala Monitoring Centre</i> | #1 | <i>Rosuvastatin AND ezetimibe</i> | 0 |
| <i>TriP Database</i> | #1 | <i>Rosuvastatin AND ezetimibe combination</i> | 152 |
| Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLiPB) | #1 | Rozuwastatina plus ezetymib | 0 |
| | #2 | Ezehron Duo lub Rosulip Plus | 0 |
| U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov | #1 | <i>Rosuvastatin AND ezetimibe combination</i> | 23 |
| EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu/ | #1 | <i>Rosuvastatin AND ezetimibe combination</i> | 8 |

*rzeczywista liczba wyników wyszukiwania.

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

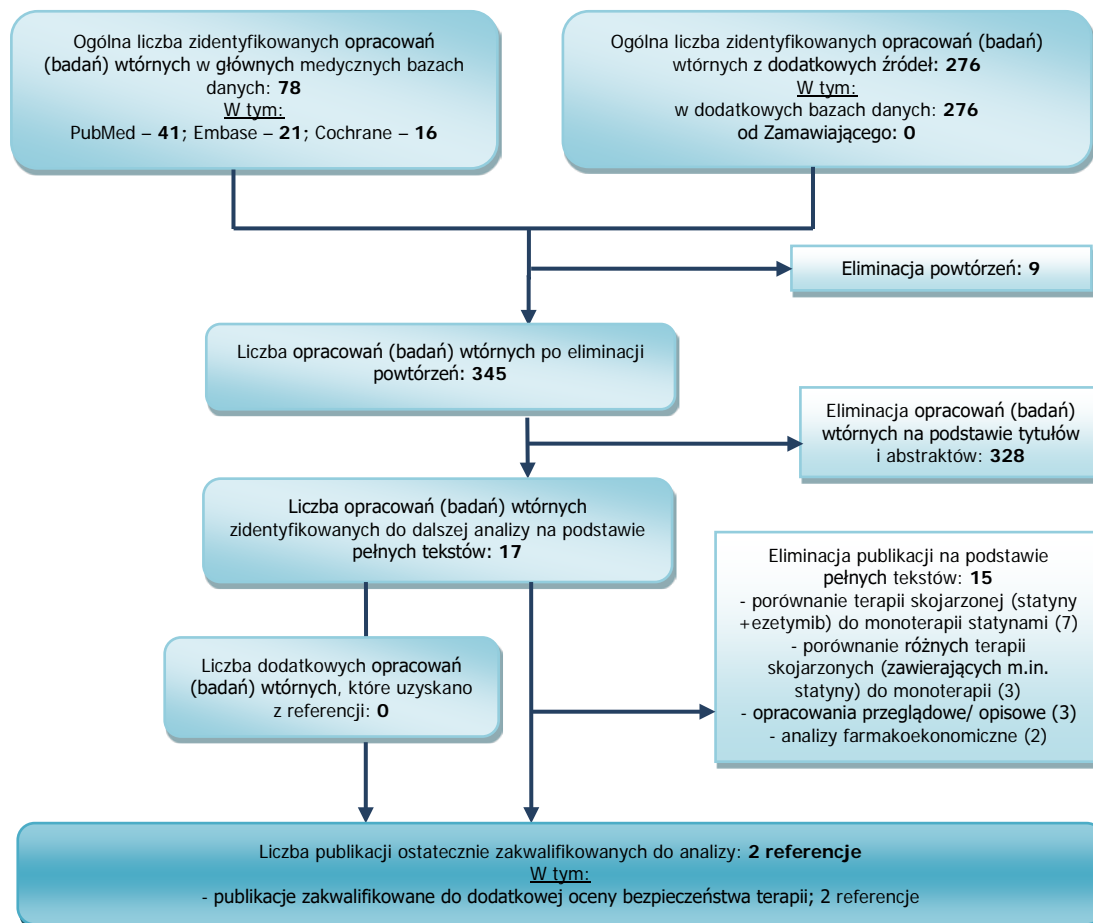
13.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych opcji terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań (badań) wtórnych) oraz materiały przesłane przez Zamawiającego niniejsze opracowanie.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



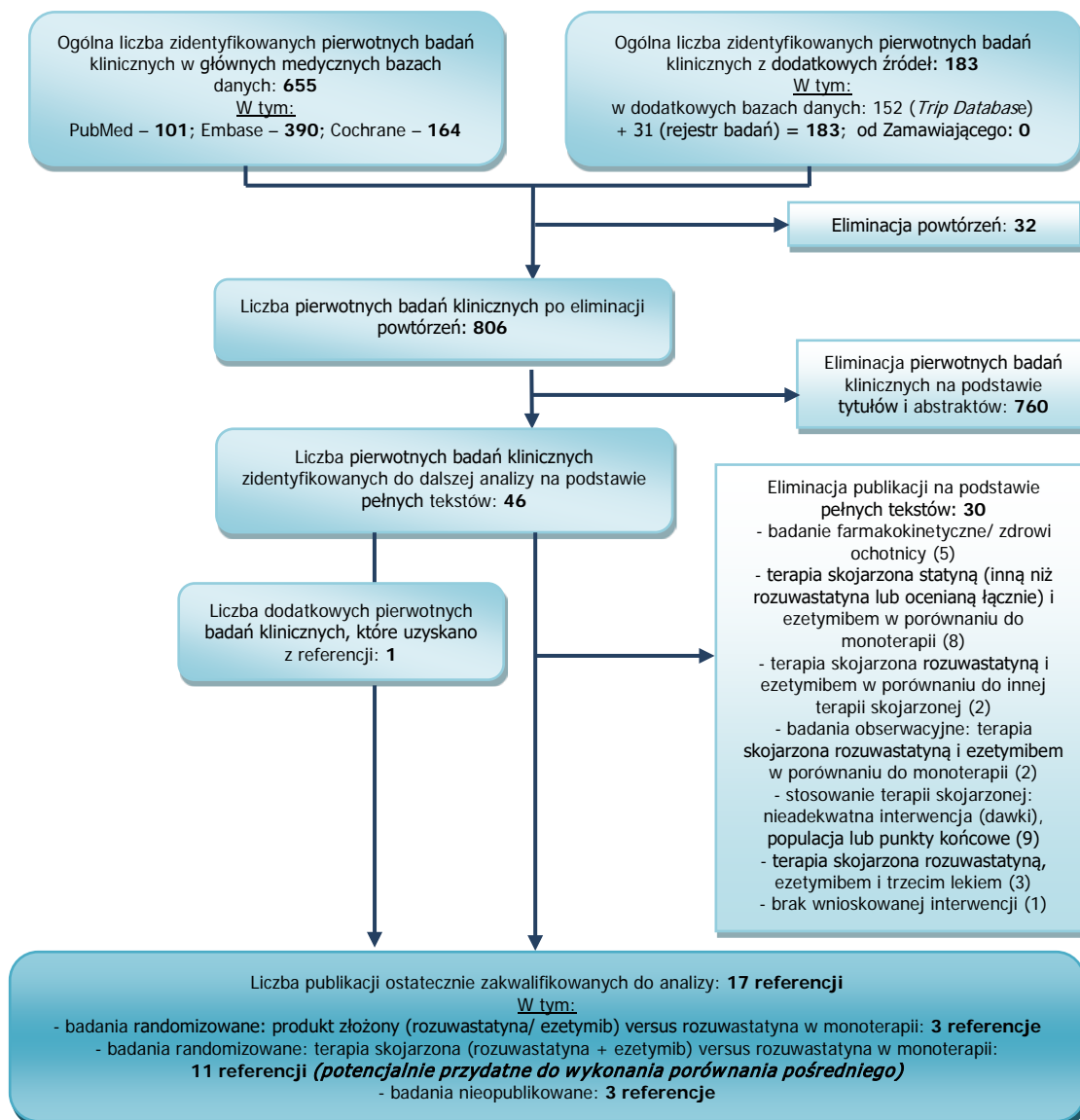
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Po analizie pełnotekstowych publikacji nie zidentyfikowano żadnych opracowań (badań) wtórnych o charakterze raportu HTA, przeglądu systematycznego, metaanalizy lub analizy zbiorczej, które dotyczyły wnioskowanego preparatu złożonego. W toku selekcji badań odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania statyn w skojarzeniu z ezetymibem w porównaniu do podawania statyn w monoterapii [16], który zdecydowano uwzględnić w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, podobnie jak dane z Charakterystyki produktu leczniczego Ezehron Duo® [15].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem i terapii skojarzonej opartej na stosowaniu rozuwastatyny i ezetymibu



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów, a następnie pełnych tekstów wyselekcjonowanych pierwotnych badań klinicznych nie zidentyfikowano żadnych badań, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w bezpośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu ale w odrębnych produktach.

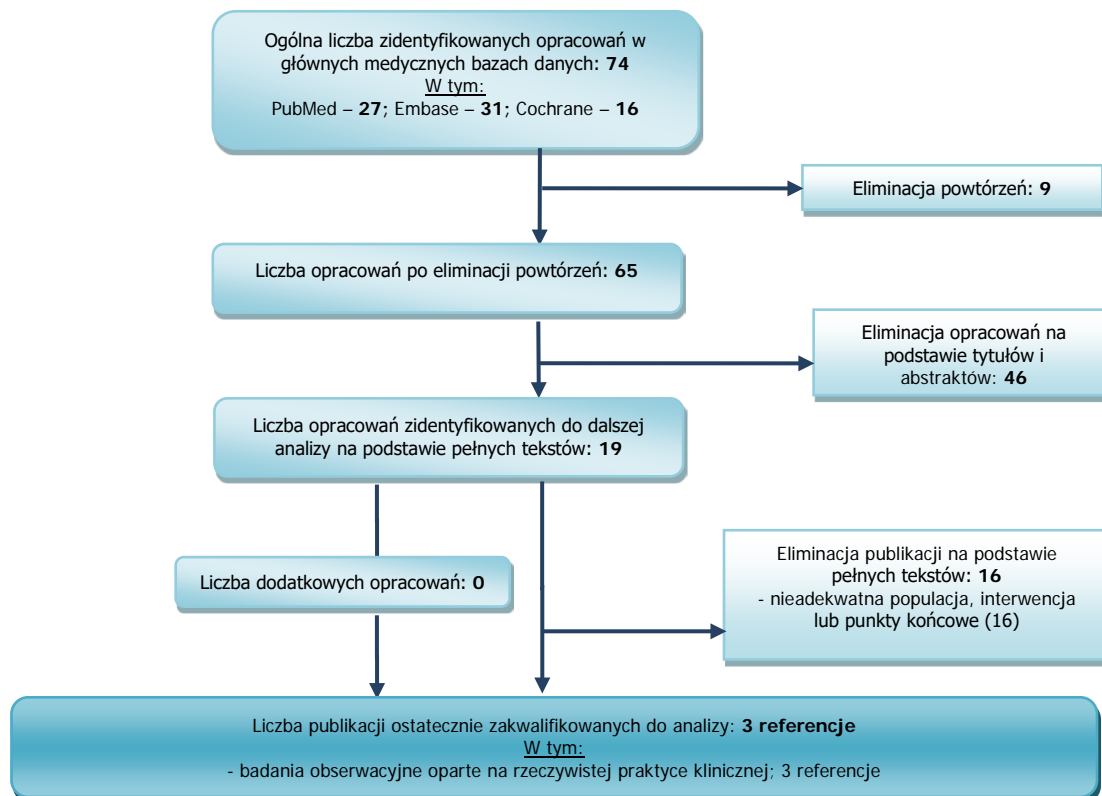
Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Ponieważ słowa kluczowe wykorzystane do wyszukiwania badań dotyczących interwencji wnioskowanej tj. produktu złożonego są takie same jak w przypadku komparatora (takie same składowe substancje czynne) na etapie selekcji odnalezionych publikacji wyodrębniono:

- 3 badania RCT, w których oceniano stosowanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w bezpośrednim porównaniu do rozuwastatyny w monoterapii [1], [2], [3],
- 11 badań RCT, w których oceniano stosowanie terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach w bezpośrednim porównaniu do rozuwastatyny w monoterapii [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14] – potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego produktu złożonego z terapią skojarzoną z wykorzystaniem wspólnego komparatora,
- 3 badania nieopublikowane dotyczące zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii [20], [21], [22].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań oceniających wpływ stosowania produktów złożonych zawierających statyny z ezetymibem na stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych, jak i wpływ leczenia hipolipemicznego na redukcję ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń



Schemat 3. Diagram selekcji opracowań (zgodny z PRISMA) oceniających wpływ stosowania produktów złożonych zawierających statyny z ezetymibem na stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych, jak i wpływ leczenia hipolipemicznego na redukcję ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych i selekcji odnalezionych publikacji wyodrębniono badania obserwacyjne oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w których analizowano zależność między stosowaniem preparatów złożonych zawierających statynę z ezetymibem i stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii a parametrami takimi jak: *compliance*, *adherence* lub/ *persistence*, obrazującymi stopień przestrzegania zaleceń lekarskich [17], [18], a także oceniające wpływ leczenia skojarzonego na redukcję ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych stanowiących pierwszorzędowe, istotne klinicznie punkty końcowe obrazujące długoterminowe, rzeczywiste efekty terapii hipolipemicznej w praktyce klinicznej [19].

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



13.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych jednocześnie ale w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii lub/ i zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

Do analizy klinicznej nie włączono publikacji:

- w których rozuwastatynę i ezetymib podawano:
 - w ramach terapii skojarzonej tj. jednocześnie ale w odrębnych produktach (gdy wstępnie nie spełniały kryteriów uwzględnienia w potencjalnym porównaniu pośrednim),
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
 - w połączeniu z innymi lekami,
 - w ramach monoterapii,
- które dotyczyły badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (które nie miały formy przeglądu systematycznego, metaanalizy, analizy zbiorczej lub raportu HTA),
- opracowań wtórnych, w tym przeglądów systematycznych i metaanaliz, w których porównywano zagregowane wyniki dla terapii skojarzonej opartej na podawaniu statyn z ezetymibem względem monoterapii statynami,
- opracowań wtórnych oceniających wpływ produktów złożonych, zawierających poza statyną i ezetymibem dodatkowe substancje czynne, jak i badań analizujących wpływ leczenia statynami monoterapii na stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 28. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej).

| Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej | Referencje |
|---|--|
| Badania oceniające właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne produktu złożonego (rozuwastatyna + ezetymib) przeprowadzone w grupie zdrowych ochotników | Min 2017 [23], Kang 2018 [24], Hwang 2018 [25], NCT02730689 [26], Bhadoriya 2018 [27] |
| Opracowania dotyczące wpływu produktów złożonych na parametry współpracy pacjent-lekarz (<i>compliance, adherence, persistence</i>) lub na redukcję ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń (istotnych klinicznie punktów końcowych) – nieadekwatna interwencja [produkt złożony zawierający substancje z różnych grup terapeutycznych, monoterapia], nieadekwatna populacja [np. mieszana lub obejmująca inne schorzenia] lub nieadekwatne punkty końcowe | Van Driel 2016 [28], Bangalore 2007 [29], Bahiru 2017 [30], de Cates 2014 [31], Fuller 2018 [32], Webster 2016 [33], Phan 2014 [34], Connor 2004 [35], Castellano 2014 [36], Bates 2009 [37], Banerjee 2016 [39], Bartlett 2018 [40], Guglielmi 2017 [41], Liberopoulos 2008 [42], De Vera 2014 [43], Maggioni 2017 [69] |
| Badania pierwotne, w których terapię skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny z ezetymibem porównywano z terapią skojarzoną za pomocą innej statyny z ezetymibem | Ballantyne 2014 [72], [73] |
| Badania, w których terapię skojarzoną opartą na podawaniu statyny (innej niż rozuwastatyna) z ezetymibem lub podawaniu rozuwastatyny lub innej statyny (ale ocenianych łącznie) z ezetymibem porównywano ze stosowaniem statyny w monoterapii | Vaverkova 2011 [64], Pytel 2016 [66], Giugliano 2018 [67], Cannon 2015 [71], Deharo 2014 [74], Okada 2011 [80], Okada 2012 [81], Pandey 2011 [83] |
| Badania pierwotne, w których stosowano terapię skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny, ezetymibu i trzeciej substancji czynnej | Farnier 2016 [65], Kawashiri 2012 [75], Robinson 2014 [79] |
| Pierwotne badania obserwacyjne, w których oceniano efekty kliniczne terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny z ezetymibem w porównaniu do stosowania rozuwastatyny w monoterapii | Stein 2007 [52], Fras 2008 [53] |
| Badania pierwotne dotyczące zastosowania terapii skojarzonej; nieadekwatne punkty końcowe/ populacja | NCT02772640 [54], Obońska 2017 [55], Serban 2017 [68], Kim 2018 [70], Kouvelos 2015 [76], Madonna 2017 [77], Briguori 2016 [78] |
| Badania pierwotne, w których w ramach terapii skojarzonej zastosowano dawkę rozuwastatyny niezarejestrowaną w Polsce | Torimoto 2013 [62], Yamazaki 2013 [63] |
| Opracowania wtórne, w których oceniano efekty kliniczne terapii skojarzonej opartej na podawaniu statyn (łącznie) z ezetymibem w porównaniu do stosowania statyn w monoterapii | Mikhailidis 2011 [44], Descamps 2015 [45], Nußbaumer 2015 [46], Tunceli 2010 [48], Morrone 2012 [59], Foody 2013 [61], Vavlukis 2018 [82] |
| Opracowania wtórne, w których oceniano efekty kliniczne różnych terapii skojarzonych zawierających m.in. statyny w porównaniu do monoterapii | Gudzune 2014 [49], Monroe 2014 [50], Reiner 2010 [51] |
| Opracowanie wtórne o charakterze przeglądowym/ opisowym dotyczące produktów złożonych/ leczenia skojarzonego | Roy 2017 [56], Hennekens 2008 [57], Rosenthal 2018 [58] |
| Opracowanie wtórne; efektywność kosztowa | Ward 2007 [38], Suh 2018 [60] |
| Badania pierwotne; brak wnioskowanej interwencji | Cholesterol Treatment Trialists 2010 [47] |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 29. Randomizowane badania kliniczne dotyczące zastosowania rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej, potencjalnie przydatne do porównania pośredniego, które wykluczono po przeprowadzeniu analizy heterogeniczności.

| Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej | Referencje |
|--|--|
| Badania RCT dotyczące zastosowania rozuwastatyny i ezetymibu w ramach terapii skojarzonej, których po przeprowadzeniu analizy heterogeniczności nie uwzględniono w porównaniu pośrednim | Joshi 2017 [5], Wang 2016 [6], Bays 2011 [7], Ballantyne 2007 [8], Ran 2017 [9], Ren 2017 [10], Masuda 2015 [11], Kouvelos 2013 [12], Saeedi 2015 [13], Kosoglou 2004 [14] |

13.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Informacje dotyczące: formy podania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, mechanizmu działania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem znajdują się w Charakterystyce produktu Leczniczego Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) przedstawione w dokumencie **Analiza problemu decyzyjnego (APD)** przygotowanym przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa w Krakowie [99].

13.4. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem lub terapii skojarzonej opartej na rozuwastatynie i ezetymibie w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną (ang. *critical appraisal*)



13.4. CHARAKTERYSTYKA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH ZASTOSOWANIA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO ROZUWASTATYNĘ Z EZETYMIBEM LUB TERAPII SKOJARZONEJ OPARTEJ NA ROZUWASTATYNIE I EZETYMIBIE W PORÓWNANIU DO MONOTERAPII ROZUWASTATYNĄ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*)

Tabela 30. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib lub terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach w bezpośrednim porównaniu do stosowania rozuwastatyny w monoterapii.

| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Osoby utracone z badania | Oceniane punkty końcowe | Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania |
|--|--|---|--|---|---|
| Produkt złożony (rozuwastatyna + ezetymib) vs rozuwastatyna w monoterapii | | | | | |
| Kim 2016; badanie o akronimie MRS-ROZE [1] | <p>Wieloośrodkowe (19 ośrodków klinicznych w Korei Płd.) badanie z randomizacją III fazy, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, typu IIA[^] (<i>superiority</i>).</p> <p>Czas badania: VI 2014 – IX 2015.</p> <p>Sponsor: Ministry of Health and Welfare; Korea Health Industry Development Institute, Korea Health Technology R&D Project.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> | <p>Pacjenci dorośli z pierwotną hipercholesterolemią.</p> <p><u>Schemat leczenia/ liczebność grup</u></p> <p>Grupa badana: rozuwastatyna i ezetymib w dawkach 5/10 mg; 10/10 mg; 20/10 mg/dobę; N=203. Grupa kontrolna: rozuwastatyna w dawkach 5 mg, 10 mg, 20 mg/dobę; N=204.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni.</p> <p>Populacja poddana randomizacji: 412. Populacja FAS (ang. <i>full analysis set population</i>): 407. Populacja włączona do analizy bezpieczeństwa (ang. <i>as-treated</i>): 410. Badanie ukończyło: 393.</p> | <p>Z populacji FAS, z dalszego udziału w badaniu wycofanych zostało łącznie 8 (3,9%) chorych otrzymujących preparat złożony oraz 5 (2,5%) chorych poddanych monoterapii ze względu na wycofanie zgody.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - procentowa redukcja stężenia LDL-C - procentowa redukcja stężenia TC - procentowa redukcja stężenia TG - procentowy wzrost stężenia HDL-C - redukcja stężenia apoB - redukcja stężenia non-HDL-C - zmiana stężenia apolipoproteiny A1 (apo A1) - uzyskanie docelowego stężenia LDL-C - profil bezpieczeństwa. <p>Analiza skuteczności: populacja FAS.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pierwotna hipercholesterolemia wymagająca leczenia hipolipemicznego, - wiek >19 lat, - LDL-C ≤250 mg/dL; triglicerydy <400 mg/dL w czasie 1. i 2. wizyty. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na statyny lub ezetymib w wywiadzie, - miopatia lub rhabdomyoliza indukowana statyną lub ezetymibem w wywiadzie, - niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, rewaskularyzacja naczyń wieńcowych, zabieg pomostowania tętnic wieńcowych, przemijający napad niedokrwienny, udar mózgu w czasie 3 miesięcy stosowania statyny w czasie <i>run-in period</i>, - ciężka niewydolność serca, - aktywna choroba wątroby (AspAT/ AlAT>3xGGN), - stężenie kinazy kreatynowej >5xGGN, - stężenie kreatyniny w osoczu ≥3xGGN, - jednoczesne stosowanie zabronionych/ przeciwwskazanych leków, - choroba nowotworowa w czasie ostatnich 5 lat, - zaburzenia trawienia, w tym nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp, zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy, - kobiety w ciąży, karmiące lub w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji. |
| Yang 2017 [2] | <p>Wieloośrodkowe (28 ośrodków klinicznych w Korei Płd.) badanie z randomizacją III fazy, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, typu IIA[^] (<i>superiority</i>).</p> | <p>Pacjenci dorośli z wysokim lub umiarkowanie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p> <p><u>Schemat leczenia/ liczebność grup</u></p> | <p>Z populacji chorych poddanych randomizacji, z badania wycofanych zostało łącznie 19 pacjentów, z powodu: wycofania zgody (11 chorych),</p> | <ul style="list-style-type: none"> - procentowa redukcja stężenia LDL-C - procentowa redukcja stężenia TC - procentowa redukcja stężenia TG - procentowy wzrost stężenia HDL-C | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek >19 lat, - wysokie lub umiarkowanie wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych (CVD): - choroba niedokrwienna serca lub jej ekwiwalent, 10-letnie ryzyko CVD >20% i LDL-C ≥100 mg/dL, - ≥2 czynniki ryzyka, 10-letnie ryzyko CVD 10-20% i LDL-C ≥130 mg/dL, |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Osoby utracone z badania | Oceniane punkty końcowe | Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania |
|--|--|--|--|---|--|
| Produkt złożony (rozuwastatyna + ezetymib) vs rozuwastatyna w monoterapii | | | | | |
| | <p>Czas badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: Alvogen Korea Co, Ltd.).</p> <p>Badanie opublikowane.</p> | <p>Grupa badana: rozuwastatyna i ezetymib w dawkach 5/10 mg; 10/10 mg; 20/10 mg/dobę; N=124.</p> <p>Grupa kontrolna: rozuwastatyna w dawkach 5 mg, 10 mg, 20 mg/dobę; N=121.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni.</p> <p>Populacja poddana randomizacji: 245.</p> <p>Badanie ukończyło: 226.</p> <p>Chorzy wycofani z dalszego udziału w badaniu: 19.</p> | <p>naruszenia protokołu badania (6 chorych) oraz działań niepożądanych (2 chorych).</p> | <ul style="list-style-type: none"> - uzyskanie docelowego stężenia LDL-C - profil bezpieczeństwa. | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ostry zespół wieńcowy, schorzenia naczyniowe mózgu, objawowa choroba tętnic obwodowych, zdiagnozowane w czasie 3 ostatnich miesięcy, - zabieg rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, - ciężka niewydolność serca lub arytmia, - źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze lub/i cukrzyca, - zaburzenia funkcji wątroby, - aktywne choroby wątroby i dróg żółciowych, - koagulopatia, - stężenie kinazy kreatynowej >2xGGN, - stężenie AIAT/AspAT >2xGGN, - stężenie kreatyniny w osoczu >2mg/dL, - choroba nowotworowa, - miopatia lub nadwrażliwość na badane leki w wywiadzie, - kobiety w ciąży, karmiące lub w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji. |
| <p>Hong 2018; badanie o akronimie I-ROSETTE [3]</p> | <p>Wieloośrodkowe (20 ośrodków klinicznych w Korei Płd.) badanie z randomizacją III fazy, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, typu IIA^ (<i>superiority</i>).</p> <p>Czas badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: firmy i organizacje związane z tematem badania (brak dokładnych danych).</p> <p>Badanie opublikowane.</p> | <p>Pacjenci dorośli z hipercholesterolemią i różnym poziomem ryzyka sercowo-naczyniowego.</p> <p><u>Schemat leczenia/ liczebność grup</u></p> <p>Grupa badana: rozuwastatyna i ezetymib w dawkach 5/10 mg; 10/10 mg; 20/10 mg/dobę; N=195.</p> <p>Grupa kontrolna: rozuwastatyna w dawkach 5 mg, 10 mg, 20 mg/dobę; N=194.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni.</p> <p>Populacja poddana randomizacji: 396</p> <p>Populacja FAS (ang. <i>full analysis set</i>): 389.</p> <p>Populacja włączona do analizy bezpieczeństwa (ang. <i>safety set</i>): 392.</p> <p>Populacja PPS (ang. <i>per protocol set</i>): 353.</p> | <p>Z populacji chorych poddanych randomizacji, z analizy bezpieczeństwa wycofanych zostało łącznie 4 chorych, z analizy FAS – 3 pacjentów, natomiast z analizy PPS wycofanych zostało 23 chorych stosujących preparat złożony oraz 14 chorych poddanych monoterapii.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - procentowa redukcja stężenia LDL-C - procentowa redukcja stężenia TC - procentowa redukcja stężenia TG - procentowy wzrost stężenia HDL-C - procentowa redukcja stężenia apoB, - procentowa redukcja stężenia non-HDL-C - zmiana stężenia apolipoproteiny A1 (apo A1) - zmiana stężenia białka c-reaktywnego - zmiany stosunków stężeń: LDL-C/HDL-C; TC/HDL-C; non-HDL-C/HDL-C oraz apo B/apo A1 - uzyskanie docelowego stężenia LDL-C - profil bezpieczeństwa. <p>Analiza skuteczności: populacja FAS.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek: 19-79 lat, - hipercholesterolemia wymagająca leczenia hipolipemicznego, - różny poziom ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD): - choroba niedokrwienności serca lub jej ekwiwalent, 10-letnie ryzyko CVD >20% i LDL-C ≥100 mg/dL, - ≥2 czynniki ryzyka, 10-letnie ryzyko CVD 10-20% i LDL-C ≥130 mg/dL, - ≥2 czynniki ryzyka, 10-letnie ryzyko CVD <10% i LDL-C ≥160 mg/dL, - ≤1 czynnik ryzyka i LDL-C ≥160 mg/dL, - triglicerydy <400 mg/dL. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na statyny lub ezetymib w wywiadzie, - miopatia lub rhabdomyoliza indukowana statyną lub ezetymibem w wywiadzie, - niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, przeszklone interwencje wieńcowe, schorzenia naczyniowe mózgu w czasie ostatnich 3 miesięcy, - ciężka niewydolność serca, - źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze lub/i cukrzyca, - stężenie kreatyniny w surowicy >2,0 mg/dL, - zaburzenia funkcji wątroby (AIAT, AspAT >2xGGN), - stężenie kinazy kreatynowej >2xGGN, - zaburzenia funkcji tarczycy, - zakażenie wirusem HIV, - choroba nowotworowa, choroba Crohna, - zaburzenia trawienia, w tym nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp, zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy, |

13.4. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem lub terapii skojarzonej opartej na rozuwastatynie i ezetymbie w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną (ang. *critical appraisal*)



| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Osoby utracone z badania | Oceniane punkty końcowe | Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania |
|---|--|--|---|---|--|
| Produkt złożony (rozuwastatyna + ezetymib) vs rozuwastatyna w monoterapii | | | | | |
| | | | | | <ul style="list-style-type: none"> - kobiety w ciąży, karmiące lub w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji - nadużywanie alkoholu. |
| Terapia skojarzona (rozuwastatyna i ezetymib) vs rozuwastatyna w monoterapii | | | | | |
| Kim 2018 [4] | <p>Wieloośrodkowe (20 ośrodków klinicznych w Korei Płd.) badanie z randomizacją III fazy, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, typu IIA[^] (<i>superiority</i>).</p> <p>Czas badania: X 2014–XI 2015.</p> <p>Sponsor: Sinpoong Pharma Korea Co, Ltd.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> | <p>Pacjenci dorośli z pierwotną hipercholesterolemią i różnym poziomem ryzyka sercowo-naczyniowego.</p> <p><u>Schemat leczenia/ liczebność grup</u></p> <p>Grupa badana: rozuwastatyna i ezetymib w dawkach 5/10 mg: 10/10 mg; 20/10 mg/dobę; N=188. Grupa kontrolna: rozuwastatyna w dawkach 5 mg, 10 mg, 20 mg/dobę; N=187.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni (następnie otwarta faza przedłużona badania [<i>extension study</i>]).</p> <p>Populacja poddana randomizacji: 382. Populacja FAS (ang. <i>full analysis set</i>): 375. Populacja PPS (ang. <i>per protocol set</i>): 350.</p> <p>Do fazy przedłużonej badania włącznie: 216 chorych (FAS: 213)</p> | Z populacji chorych poddanych randomizacji, z analizy wycofano 7 pacjentów, następnie z populacji FAS, z dalszego udziału w badaniu wycofanych zostało 14 chorych otrzymujących preparat złożony oraz 11 chorych poddanych monoterapii. | <ul style="list-style-type: none"> - procentowa redukcja stężenia LDL-C - procentowa redukcja stężenia TC - procentowa redukcja stężenia TG - procentowy wzrost stężenia HDL-C - procentowa redukcja stężenia apoB, - procentowa redukcja stężenia non-HDL-C - zmiana stężenia białka c-reaktywnego - zmiany stosunków stężeń: LDL-C/HDL-C; TC/HDL-C; non-HDL-C/ HDL-C oraz apo B/apo A1 - uzyskanie docelowego stężenia LDL-C - profil bezpieczeństwa. <p>Analiza skuteczności: populacja FAS.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 19 lat, - pierwotna hipercholesterolemia wymagająca leczenia hipolipemicznego, - LDL-C < 250 mg/dL; triglicerydy < 350 mg/dL, - poziomy ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD): - choroba niedokrwienna serca lub jej ekwiwalent, 10-letnie ryzyko CVD $> 20\%$, - ≥ 2 czynniki ryzyka, 10-letnie ryzyko CVD 10-20%, - ≥ 2 czynniki ryzyka, 10-letnie ryzyko CVD $< 10\%$ (6,7%), - ≤ 1 czynnik ryzyka. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na statyny lub ezetymib w wywiadzie, rabdomioliza lub miopatia w wywiadzie, - źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, - niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, przemijający napad niedokrwienny, schorzenia naczyniowe mózgu, zabieg pomostowania tętnic wieńcowych, rewaskularyzacja naczyń wieńcowych w czasie ostatnich 3 miesięcy, - choroby nowotworowe w czasie ostatnich 5 lat, - stężenie AlAT/AspAT $> 2 \times$GGN lub aktywne lub przewlekłe choroby wątroby, - stężenie kinazy kreatynowej $> 2 \times$GGN, - zaburzenia funkcji tarczycy, - stężenie kreatyniny w osoczu $> 2 \times$GGN, - jednoczesne stosowanie leków mogących wpływać na wyniki badania, - nadużywanie alkoholu, - stosowanie estrogenów w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania lub w czasie badania, - zaburzenia trawienia, w tym nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp, zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy, - kobiety w ciąży, karmiące lub w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji. |
| Badania obserwacyjne | | | | | |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia | Osoby utracone z badania | Oceniane punkty końcowe | Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania |
|--|---|--|--------------------------|---|---|
| Produkt złożony (rozuwastatyna + ezetymib) vs rozuwastatyna w monoterapii | | | | | |
| Bartlett 2017 [17] | Badanie obserwacyjne, retrospektywne z kohortą kontrolną, typu IIID [^] . Sponsor: Australian Government National Health and Medical Research Council. Badanie opublikowane. | Pacjenci (mieszkańcy Australii) stosujący analizowane terapie/ realizujący recepty na badane substancje czynne, wyodrębnieni z bazy danych <i>Australian Pharmaceutical Benefits Scheme</i> . Kohorta I: ezetymib + statyna w postaci produktu złożonego, N= 5 740. Kohorta II: ezetymib + statyna w postaci dwóch oddzielnych produktów, N=3 651. | Brak danych. | - stopień <i>adherence</i> (MPR - <i>medication possession ratio</i>), - stopień <i>persistence</i> . | <u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoczęcie terapii ezetymibem i statyną w postaci produktu złożonego lub w formie leczenia skojarzonego w okresie od 1 kwietnia do 30 września 2013 roku, - realizowanie co najmniej 3 recept na statyny w monoterapii w okresie wcześniejszych 12 miesięcy. |
| Kamat 2011 [18] | Badanie obserwacyjne, retrospektywne z kohortą kontrolną, typu IIID [^] . Sponsor: AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Badanie opublikowane. | Pacjenci (mieszkańcy USA) stosujący analizowane terapie/ realizujący recepty na badane substancje czynne, wyodrębnieni z bazy danych <i>HealthCore Integrated Research Database</i> . Kohorta I: ezetymib + statyna w postaci produktu złożonego, N= 35 240. Kohorta II: ezetymib + statyna w postaci dwóch oddzielnych produktów, N=2 768. | Brak danych. | - stopień <i>adherence</i> (PDC - <i>proportion-of-days coverage</i>). | <u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoczęcie terapii statyną i ezetymibem (lub statyną i kwasem nikotynowym) w postaci produktu złożonego lub w formie leczenia skojarzonego w okresie od 1 stycznia 2005 roku do 30 listopada 2008 roku, - wiek ≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia terapii, - brak wcześniejszego leczenia za pomocą produktu złożonego lub terapii skojarzonej, ale dopuszczalne było wcześniejsze stosowanie jednej z substancji czynnej w monoterapii, - podleganie temu samemu ubezpieczycielowi w zakresie opieki zdrowotnej w okresie ≥ 12 miesięcy przed i ≥ 3 miesiące po rozpoczęciu terapii. |
| Ferrières 2016 [19] | Badanie obserwacyjne, prospektywne, bez kohorty kontrolnej, typu IVC [^] . Sponsor: Amgen, Astra Zeneca, Merck oraz Sanofi. Badanie opublikowane. | Pacjenci z hipercholesterolemią, którzy rozpoczęli leczenie ezetymibem, w monoterapii lub w postaci produktu złożonego lub terapii skojarzonej. Grupa reprezentatywna w odniesieniu do populacji Francji. Kohorta badana: N=3 215, w tym terapia ezetymibem ze statyną – 2 150. Okres obserwacji: 48 miesięcy. | Brak danych. | - wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych, - wystąpienie zgonu z jakichkolwiek przyczyn, - oszacowanie parametru NNT, - ocena <i>adherence</i> i <i>persistence</i> . | <u>Kryteria włączenia:</u> - rekrutacja prospektywna przez lekarzy pierwszego kontaktu lub kardiologów w okresie od listopada 2008 do czerwca 2010, - wiek ≥ 18 lat, - znajomość języka francuskiego, - możliwość odbywania wizyt kontrolnych przez co najmniej 6 miesięcy, - brak uczestnictwa w innych badaniach klinicznych. |

[^]podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.

13.4. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem lub terapii skojarzonej opartej na rozuwastatynie i ezetymibie w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną (ang. *critical appraisal*)



Tabela 31. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kim 2016 [1] (populacja FAS).

| Parametr/ cecha | Grupa badana: rozuwastatyna/ezetymib N=203 | Grupa kontrolna: rozuwastatyna N=204 |
|---|--|--|
| Wiek; średnia ± SD | 64.2±7.9 | 64.3±9.3 |
| Odsetek mężczyzn (n, %) | 113 (55.7) | 118 (57.8) |
| BMI; kg/m² ± SD | 24.7±2.9 | 25.2±2.8 |
| Choroba niedokrwienna w rodzinie (n, %) | 28 (13.8) | 22 (10.8) |
| Aktywne palenie tytoniu (n, %) | 35 (17.3) | 28 (13.7) |
| Cukrzyca (n, %) | 63 (31.3) | 72 (35.3) |
| Zespół metaboliczny (n, %) | 66 (32.5) | 69 (33.8) |
| Cukrzyca i zespół metaboliczny (n, %) | 37 (18.2) | 40 (19.6) |
| Nadciśnienie tętnicze (n, %) | 147 (72.4) | 141 (69.1) |
| Choroba niedokrwienna serca w przeszłości (n, %) | 171 (84.2) | 166 (81.4) |
| Stężenie LDL-C [mg/dL] ± SD | 147.7±31.3 | 147.7±30.6 |
| Stężenie cholesterol całkowitego [mg/dL] ± SD | 221.0±36.5 | 221.2±35.6 |
| Stężenie triglicerydów [mg/dL] ± SD | 152.5±69.4 | 152.7±73.1 |
| Stężenie HDL-C [mg/dL] ± SD | 49.6±12.9 | 50.1±11.9 |
| Stężenie non-HDL-C [mg/dL] ± SD | 171.5±35.2 | 171.0±35.0 |
| Stężenie apolipoproteiny B [mg/dL] ± SD | 124.1±23.3 | 124.1±23.3 |
| Stężenie apolipoproteiny A1 [mg/dL] ± SD | 142.1±24.5 | 142.6±22.0 |
| Stężenie lipoproteiny(a) [mg/dL] ± SD | 38.2±35.3 | 39.3±34.1 |
| Wcześniejsze stosowanie statyn (n, %) | 111 (54.7) | 119 (58.3) |
| Wcześniejsze stosowanie fibratów (n, %) | 2 (1.0) | 1 (0.5) |
| Wcześniejsze stosowanie związków wiążących kwasy żółciowe (n,%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Wcześniejsze stosowanie kwasu nikotynowego (n,%) | 2 (1.0) | 0 (0,0%) |
| Wcześniejsze stosowanie połączenia statyn z innymi lekami (n, %) | 14 (6.9) | 16 (7.8) |
| Stosowanie innych leków (n, %) | 9 (4.4) | 3 (1.5) |

Tabela 32. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Yang 2017 [2] (populacja FAS).

| Parametr/ cecha | Grupa badana: rozuwastatyna 5/ezetymib N=38 | Grupa kontrolna: rozuwastatyna 5 N=39 | Grupa badana: rozuwastatyna 10/ezetymib N=38 | Grupa kontrolna: rozuwastatyna 10 N=40 | Grupa badana: rozuwastatyna 20/ezetymib N=42 | Grupa kontrolna: rozuwastatyna 20 N=39 |
|---|--|---|---|--|---|--|
| Wiek; średnia ± SD | 64.8 (8.2) | 66.1 (7.8) | 62.1 (9.5) | 64.0 (8.9) | 64.7 (8.8) | 62.7 (9.6) |
| Mężczyźni (n, %) | 21 (55.3) | 17 (43.6) | 24 (63.2) | 26 (65.0) | 29 (69.0) | 26 (66.7) |
| BMI; kg/m² ± SD | 25.0 (2.4) | 25.6 (2.8) | 24.6 (2.3) | 25.3 (2.3) | 25.1 (3.5) | 25.5 (2.6) |
| Choroba niedokrwienna a serca (n, %) | 10 (26.3) | 10 (25.6) | 6 (15.8) | 12 (30.0) | 17 (40.5) | 8 (20.5) |
| Palenie tytoniu (n, %) | 7 (18.4) | 9 (23.1) | 8 (21.1) | 4 (10.0) | 9 (21.4) | 7 (17.9) |
| Cukrzyca (n, %) | 14 (36.8) | 18 (46.2) | 12 (31.6) | 17 (42.5) | 16 (38.1) | 22 (56.4) |
| Nadciśnienie tętnicze (n, %) | 27 (71.1) | 30 (76.9) | 23 (60.5) | 24 (60.0) | 26 (61.9) | 29 (74.4) |
| Stężenie LDL-C [mg/dL] ± SD | 157 (32) | 157 (30) | 149 (27) | 156 (30) | 148 (30) | 150 (38) |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



| | | | | | | |
|--|----------------|----------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
| Stężenie cholesterol całkowitego [mg/dL] ± SD | 236 (33) | 234 (38) | 225 (30) | 229 (36) | 219 (38) | 224 (39) |
| Stężenie triglicerydów mediana ()* | 152 (117, 223) | 161 (106, 190) | 146 (96, 194) | 136 (99, 173) | 143 (107, 177) | 148 (104, 217) |
| Stężenie HDL-C [mg/dL] ± SD | 50.1 (13.3) | 50.1 (16.9) | 50.6 (12.8) | 48.2 (13.4) | 46.3 (12.5) | 47.5 (9.) |

* zakres percentylowy 25-75

Tabela 33. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Hong 2018 [3] (populacja FAS).

| Parametr/ cecha | Grupa badana: rozuwastatyna/ezetymib N=195 | Grupa kontrolna: rozuwastatyna N=194 |
|---|---|---|
| Wiek; średnia ± SD | 62.5 (9.5) | 63.3 (8.7) |
| Odsetek mężczyzn (n, %) | 119 (61.0%) | 126 (65.0%) |
| BMI; kg/m² ± SD | 25.5 (3.4) | 25.4 (3.3) |
| Cukrzyca (n, %) | 59 (30.3%) | 71 (36.6%) |
| Niestabilna dławica piersiowa (n, %) | 36 (18.5%) | 19 (9.8%) |
| Nadciśnienie tętnicze (n, %) | 127 (65.1%) | 138 (71.1%) |
| Zawał mięśnia sercowego (n, %) | 22 (11.3%) | 33 (17.0%) |
| Stężenie LDL-C [mg/dL] ± SD | 153.5 (34.1) | 151.6 (32.9) |
| Stężenie cholesterol całkowitego [mg/dL] ± SD | 227.1 (39.3) | 225.0 (37.6) |
| Stężenie triglicerydów [mg/dL] ± SD | 159.5 (67.9) | 155.8 (73.3) |
| Stężenie HDL-C [mg/dL] ± SD | 48.1 (12.4) | 49.3 (12.5) |
| Stężenie non-HDL-C [mg/dL] ± SD | 179.1 (36.7) | 175.6 (35.6) |
| Stężenie apolipoproteiny B [mg/dL] ± SD | 128.5 (25.7) | 126.9 (24.4) |
| Stężenie apolipoproteiny A1 [mg/dL] ± SD | 136.9 (22.6) | 138.2 (22.2) |
| Wcześniejsze stosowanie statyn (n, %) | 129 (66.2%) | 136 (70.1%) |
| Wcześniejsze stosowanie fibratów (n, %) | 3 (1.5%) | 2 (1.0%) |
| Wcześniejsze stosowanie związków wiążących kwasy żółciowe (n, %) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Wcześniejsze stosowanie kwasu nikotynowego (n, %) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Wcześniejsze stosowanie połączenia statyn z innymi lekami (n, %) | 11 (5.6%) | 8 (4.1%) |
| Stosowanie innych leków (n, %) | 6 (3.1%) | 5 (2.6%) |
| 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe >20%, choroba niedokrwienna serca lub jej ekwiwalent (n, %) | 163 (83.6%) | 162 (83.5%) |
| 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe 10-20%; ≥2 czynniki ryzyka (n, %) | 8 (4.1%) | 8 (4.1%) |
| 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe <10%; ≥2 czynniki ryzyka (n, %) | 5 (2.6%) | 6 (3.1%) |
| 0-1 czynniki ryzyka (n, %) | 19 (9.7%) | 18 (9.3%) |

Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kim 2018 [4] (populacja FAS).

| Parametr/ cecha | Grupa badana: rozuwastatyna/ezetymib N=188 | Grupa kontrolna: rozuwastatyna N=187 |
|--------------------------------|---|---|
| Wiek; średnia ± SD | 62.06 (9.03) | 61.26 (9.22) |
| Odsetek mężczyzn (n, %) | 105 (55.9%) | 110 (58.8%) |
| Cukrzyca (n, %) | 41 (21.8%) | 40 (21.4%) |

13.4. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem lub terapii skojarzonej opartej na rozuwastatynie i ezetymibie w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną (ang. *critical appraisal*)



| | | |
|--|----------------|----------------|
| Niestabilna dławica piersiowa (n, %) | 10 (5.3%) | 11 (5.9%) |
| Nadciśnienie tętnicze (n, %) | 35 (18.6%) | 43 (23.0%) |
| Zawał mięśnia sercowego (n, %) | 10 (5.3%) | 15 (8.0%) |
| Choroby naczyń obwodowych | 4 (2.1%) | 1 (0.5%) |
| Stężenie LDL-C [mg/dL] ± SD | 160.61 (30.97) | 160.03 (31.19) |
| Stężenie cholesterol całkowitego [mg/dL] ± SD | 228.78 (34.85) | 227.51 (34.30) |
| Stężenie triglicerydów [mg/dL] ± SD | 153.34 (65.88) | 158.17 (65.90) |
| Stężenie HDL-C [mg/dL] ± SD | 50.69 (13.52) | 48.90 (11.29) |
| Stężenie non-HDL-C [mg/dL] ± SD | 178.10 (32.07) | 178.60 (31.80) |
| Stężenie apolipoproteiny B [mg/dL] ± SD | 135.99 (23.23) | 136.39 (24.58) |
| Stężenie białka C-reaktywnego o wysokiej czułości [mg/L] ± SD | 1.85 (4.61) | 1.66 (3.50) |
| Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe (n, %) | 109 (58.0%) | 108 (57.8%) |
| Umiarkowanie wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe (n, %) | 20 (10.6%) | 20 (10.7%) |
| Umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe (n, %) | 12 (6.4%) | 13 (7.0%) |
| Niskie ryzyko sercowo-naczyniowe (n, %) | 47 (25.0%) | 46 (24.6%) |

Tabela 35. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Bartlett 2017 [17].

| Parametr/ cecha | Ezetymib SPC N= 3651 | Ezetymib FDC N= 5740 |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Wiek w chwili rozpoczęcia analizy; mediana (IQR) | 65 (57, 72) | 63 (55, 70) |
| Odsetek mężczyzn (n, %) | 2182 (59.8) | 3196 (55.7) |
| Liczba chorób współistniejących; mediana (IQR) | 4 (3, 6) | 4 (2, 5) |
| Preferencyjni beneficjenci ubezpieczenia zdrowotnego* (n, %) | 2312 (63.3) | 3507 (61.1) |
| Rozpoczęcie terapii ezetymibem na zlecenie lekarza pierwszego kontaktu (n, %) | 2727 (74.7) | 5194 (90.5) |
| Liczba wystawionych recept na statyny przed rozpoczęciem analizy; mediana (IQR) | 11 (9, 12) | 10 (7, 12) |
| Wskaźnik MPR dla stosowania statyn w okresie roku przed rozpoczęciem analizy; mediana (IQR) | 0.96 (0.84, 1.01) | 0.93 (0.76, 1.0) |
| Liczba współwydawanych leków; mediana (IQR) | 4 (3, 7) | 4 (2, 6) |
| Pacjenci, którym współwydawano leki stosowane w chorobach psychicznych (n, %) | 888 (24.3) | 1359 (23.7) |

* emeryci, renciści, seniorzy >65 r.ż., weterani wojenni. MPR (ang. *medication possession ratio*) - wskaźnik posiadania leku. IQR – zakres międzykwartylowy.

Tabela 36. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kamat 2011 [18].

| Parametr/ cecha | SPC N=38 847 | MPC N=36 13 |
|--|-----------------|----------------|
| Wiek; średnia ± SD [lata] | 56.35 (12.27) | 54.82 (11.57) |
| Odsetek mężczyzn (n, %) | 21,442 (55.20%) | 2251 (62.30%) |
| Okres obserwacji; średnia ± SD [miesiące] | 18.63 (12.65) | 16.58 (10.64) |
| Analizowana terapia: simwastatyna/ ezetymib (n, %) | 35,240 (90.71%) | 2768 (76.61%) |
| Analizowana terapia: simwastatyna/ kwas nikotynowy (n, %) | 275 (0.71%) | 608 (16.83%) |
| Analizowana terapia: lowastatyna/ kwas nikotynowy (n, %) | 3332 (8.58%) | 237 (6.56%) |
| Nadciśnienie tętnicze (n, %) | 22,769 (58.61%) | 2274 (62.94%) |
| Choroba niedokrwienności serca (n, %) | 5041 (12.98%) | 656 (18.16%) |
| Zawał mięśnia sercowego (n, %) | 767 (1.97%) | 192 (5.31%) |
| Choroba wieńcowa (n, %) | 6625 (17.05%) | 768 (21.26%) |
| Cukrzyca (n, %) | 7882 (20.29%) | 862 (23.86%) |
| Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe według NCEP ATP III Risk (n, %) | 12,740 (32.80%) | 1426 (39.47%) |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



| | | |
|--|-----------------|---------------|
| Umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe według NCEP ATP III Risk (n, %) | 19,065 (49.08%) | 1573 (43.54%) |
| Niskie ryzyko sercowo-naczyniowe według NCEP ATP III Risk (n, %) | 7042 (18.13%) | 614 (16.99%) |

NCEP ATP III: wytyczne opracowane przez *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*.

Tabela 37. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Ferrières 2016 [18].

| Parametr/ cecha | Grupa badana: ezetymib + statyna N=2150 |
|--|---|
| Wiek; średnia ± SD | 61.3 (10.7) |
| Odsetek mężczyzn (n, %) | 1258 (58.5) |
| Wykształcenie średnie (n, %) | 921 (42.9) |
| Palenie tytoniu lub zerwanie z nałogiem w okresie <1 roku | 502 (23.4) |
| Wskaźnik masy ciała ≥30 | 610 (28.4) |
| Choroby sercowo-naczyniowe w rodzinie (n, %) | 627 (29.2) |
| Nadciśnienie tętnicze (n, %) | 1439 (66.9) |
| Stosowanie leków hipotensyjnych (n, %) | 1360 (63.3) |
| Cukrzyca typu 2 (n, %) | 444 (21.3) |
| Cukrzyca typu 1 (n, %) | 63 (3.0) |
| Stosowanie leków hipoglikemicznych (n, %) | 429 (20.0) |
| Stosowanie leków przeciwzakrzepowych, przeciwplatekcyjnych | 836 (38.9) |
| Zawał mięśnia sercowego w wywiadzie (n, %) | 260 (12.1) |
| Dławica piersiowa w wywiadzie (n, %) | 240 (11.2) |
| Angioplastyka wieńcowa (n, %) | 314 (14.6) |
| Pomostowanie tętnic wieńcowych (n, %) | 97 (4.5) |
| Udar niedokrwienny (n, %) | 119 (5.5) |
| Miażdżyca kończyn dolnych (n, %) | 196 (9.1) |
| Prewencja pierwotna; wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe (n, %) | 542 (25.2) |
| Prewencja pierwotna; umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe (n, %) | 641 (29.8) |
| Prewencja pierwotna; niskie ryzyko sercowo-naczyniowe (n, %) | 266 (12.4) |
| Prewencja wtórna (n, %) | 701 (32.6) |

13.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 badania o niższej wiarygodności tj. badania obserwacyjne oparte na rzeczywistej praktyce klinicznej, w których analizowano zależność między stosowaniem preparatów złożonych zawierających statynę z ezetymibem i stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii a parametrami takimi jak: *compliance*, *adherence* lub/i *persistence*, obrazującymi stopień przestrzegania zaleceń lekarskich [17], [18], a także badanie oceniające wpływ leczenia ezetymibem w połączeniu ze statynami (produkt złożony lub terapia skojarzona) na redukcję ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych stanowiących pierwszorzędowe, istotne klinicznie punkty końcowe obrazujące długoterminowe, rzeczywiste efekty terapii hipolipemicznej w praktyce klinicznej [19].

Charakterystyka i wyniki uwzględnionych badań obserwacyjnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 7. niniejszego opracowania.

Tabela 38. Metody przeprowadzenia, wyniki i wnioski z badań obserwacyjnych włączonych do analizy.

| Wyniki | Wnioski |
|---|--|
| Bartlett 2017 [17] | |
| <p>Celem badania obserwacyjnego [17] było porównanie parametrów określanych jako <i>adherence</i> oraz <i>persistence</i> u pacjentów, którzy stosowali ezetymib wraz ze statyną w postaci preparatu złożonego (w formie pojedynczej tabletki, co określano jako <i>fixed-dose combination; FDC</i>) lub w postaci terapii skojarzonej (w formie dwóch odrębnych produktów i tabletek, co określano jako <i>separate pill combination; SPC</i>).</p> <p>Termin <i>adherence</i> określa zakres/ stopień, do jakiego zachowanie pacjenta w zakresie przyjmowania leków (w odniesieniu do dawki i czasu leczenia) jest zgodne z zleceniami medycznymi. Natomiast określenie <i>persistence</i> można zdefiniować jako wytrwałość w realizacji schematu dawkowania, określającą długość okresu, w którym pacjent nadal realizuje zaleconą terapię.</p> <p>Niniejsze retrospektywne badanie kohortowe oparte zostało na danych z australijskiego systemu monitorującego przepisywanie i realizowanie recept nadzorowanego przez agencję <i>Australian Pharmaceutical Benefits Scheme</i> (PBS). Baza danych prowadzona przez PBS obejmuje informacje o pacjentach realizujących recepty, w zakresie: wieku, płci, a także specjalizacji lekarzy wypisujących monitorowane recepty.</p> | <p>Terapia statyną i ezetymibem w postaci preparatu złożonego tzw. FDC miała nieznaczny wpływ na stopień dostosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich/ wymogów terapii (<i>adherence</i>), jak i wytrwałość w realizacji</p> |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



| | |
|--|---|
| <p>Poziom <i>adherence</i> porównywano za pomocą m.in. wskaźnika posiadania leku – MPR (ang. <i>medication possession ratio</i>) oszacowanego dla indywidualnych pacjentów w czasie 6 miesięcy obserwacji, począwszy od rozpoczęcia terapii ezetymibem ze statyną w formie FDC lub SPC. Wskaźnik MPR oznacza liczbę dni, w czasie których chory posiadał niezbędny dla terapii lek, w stosunku do całkowitego czasu trwania terapii.</p> <p><i>Persistence</i> w stosunku do rozpoczętej terapii ezetymibem i statyną w postaci FDC lub SPC analizowano za pomocą krzywych Kaplan-Meiera oraz modeli hazardów proporcjonalnych Coxa w oparciu o dane dotyczące wszystkich leków hipolipemizujących z przepisywanych i realizowanych recept po rozpoczęciu terapii ezetymibem w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 12 miesięcy.</p> <p>Na potrzeby badania z bazy danych wyodrębniono 2 kohorty pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie ezetymibu wraz ze statyną w postaci FDC albo SPC w okresie od 1 kwietnia do 30 września 2013 roku. Łącznie dane te obejmowały 20 328 pacjentów, z których mniej niż połowa (n=9391) rozpoczęła leczenie skojarzone za pomocą ezetymibu i statyny po realizacji 3 lub więcej recept na statyny w czasie 12 wcześniejszych miesięcy. Kohorta pacjentów, którzy rozpoczęli terapię ezetymibem SPC (n=3651) różniła się istotnie od tej, która rozpoczęła leczenie ezetymibem FDC (n=5740); różnice te dotyczyły m.in. starszego wieku, większego odsetka mężczyzn oraz większej częstości chorób współistniejących.</p> <p>W odniesieniu do parametru <i>adherence</i> mierzonego za pomocą współczynnika MPR wyniki porównania wykazały brak istotnych statystycznie różnic między stosowaniem preparatu złożonego (FDC; średnia MPR=0,97 [95% CI: 0,95; 0,99]), a stosowaniem leczenia skojarzonego (SPC; średnia MPR=0,99 [95% 0,98; 1,01]). Większość pacjentów w obu kohortach wykazywała dobry poziom <i>adherence</i> (MPR ≥0,80) w odniesieniu do rozpoczętej terapii preparatem złożonym (FDC; 79,1%) lub terapii skojarzonej (SPC; 83,6%).</p> <p>W przypadku oceny parametru <i>persistence</i>, wykazano że w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy wskaźnik ten był wyższy u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię ezetymibem i statyną w postaci FDC czyli preparatu złożonego w porównaniu do SPC. Roczny wskaźnik <i>persistence</i> dla FDC wyniósł 64,4%, a w przypadku SPC - 49,1%, (HR=1,81; 95% CI: 1,76; 1,90). Z drugiej strony jednak, poziom <i>persistence</i> w odniesieniu do jakiegokolwiek dwulekowej terapii hipolipemizującej w czasie 12 miesięcy obserwacji był wyższy dla SPC niż w przypadku FDC (odpowiednio: 84,9% oraz 76,0%). Podobny odsetek chorych w obu kohortach (FDC – 65,0%; SPC – 65,2%) stosował co najmniej 2 leki obniżające stężenie lipidów we krwi przez cały okres 12 miesięcy.</p> | <p>schematu leczenia (<i>persistence</i>) w porównaniu do leczenia statyną i ezetymibem podawanych w postaci odrębnych produktów/ tabletek (SPC).</p> |
| <p>Kamat 2011 [18]</p> | |
| <p>Celem retrospektywnego badania obserwacyjnego [18] było oszacowanie wpływu terapii hipolipemizujących podawanych w formie preparatu złożonego (pojedyncza tabletki – <i>single pill combination</i>; SPC) lub w postaci odrębnych produktów w ramach leczenia skojarzonego (wiele różnych tabletek – <i>multiple pill combination</i>; MPC) na poziom <i>adherence</i>, a więc zakres, do jakiego zachowanie pacjenta w zakresie przyjmowania leków (w odniesieniu do dawki i czasu leczenia), jest zgodne z zleceniami medycznymi.</p> | <p>W badaniu obserwowano ogólnie niski poziom <i>adherence</i> w stosunku</p> |

| | |
|--|--|
| <p>Poziom <i>adherence</i> w odniesieniu do terapii hipolipemizujących oceniano za pomocą parametru PDC (ang. <i>proportion-of-days coverage</i>), który w przypadku idealnej adherencji wynosił 1,00, a dobry <i>adherence</i> tj. stopień, do jakiego zachowanie pacjenta było zgodne z zaleceniami medycznymi definiowano jako PDC $\geq 80\%$.</p> <p>Badanie oparto na danych gromadzonych w internetowym systemie odnotowującym wystawianie i realizację recept – <i>HealthCore Integrated Research Database</i> (HIRD). W bazie tej znajduje się 32,1 milionów osób objętych pełnym ubezpieczeniem zdrowotnym w USA.</p> <p>Z bazy danych wyodrębniono pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie dyslipidemii za pomocą preparatów złożonych – SPC (zawierających: simwastatynę/ezetymib, simwastatynę/kwas nikotynowy lub lowastatynę/kwas nikotynowy) lub odpowiednią terapię skojarzoną, wielotabletkową – MPC (simwastatyna + ezetymib, simwastatyna + kwas nikotynowy lub lowastatyna + kwas nikotynowy) w okresie od stycznia 2005 roku do listopada 2008 roku. Kryteria włączenia obejmowały wiek ≥ 18 lat, posiadanie tego samego ubezpieczenia medycznego lub aptecznego w okresie ≥ 12 miesięcy przed i ≥ 3 miesięcy po rozpoczęciu monitorowania.</p> <p>Łącznie 42 460 pacjentów spełniło kryteria włączenia do badania; 38 847 chorych otrzymywało preparat złożony (SPC), a 3 613 – terapię skojarzoną. Wyjściowa charakterystyka pacjentów wskazała na brak istotnych różnic między kohortami, niemniej w grupie stosującej SPC obserwowano nieco starszy wiek chorych, większy odsetek kobiet, mniejszą częstość chorób współistniejących, a także rzadsze hospitalizacje i wizyty na oddziałach ratunkowych, jak i generowanie mniejszych kosztów opieki zdrowotnej, w porównaniu do kohorty MPC. Podstawowym lekiem modyfikującym profil lipidowy w obu grupach były statyny.</p> <p>Do dostosowania do wyjściowych różnic między grupami, średni wskaźnik PDC w czasie pierwszych 3 miesięcy wynosił: 0,76 ($\pm 0,26$) oraz 0,70 ($\pm 0,27$), odpowiednio w kohorcie SPC oraz kohorcie MPC; 0,54 ($\pm 0,40$) oraz 0,45 ($\pm 0,40$) w czasie kolejnych 3 miesięcy leczenia oraz 0,50 ($\pm 0,41$) oraz 0,41 ($\pm 0,43$) w czasie pozostałych 30 miesięcy obserwacji. Za wyjątkiem pierwszego kwartału, średnia wartość parametru PDC w obu grupach była dużo niższa niż optymalny poziom <i>adherence</i> wynoszący 0,80. Niemniej, średni wskaźnik PDC był istotnie statystycznie wyższy w kohorcie stosującej preparat złożony (SPC) niż w grupie chorych poddanych terapii MPC (0,56\pm0,34 vs 0,47\pm0,33; $p < 0,0001$).</p> <p>Pacjenci stosujący terapię SPC wykazywali o 32% większą adherencję w stosunku do leczenia niż chorzy z kohorty MPC, w średnim okresie obserwacji wynoszącym odpowiednio 18,63 oraz 16,58 miesięcy (OR=1,32; 95% CI: 1,27; 1,36; $p=0,01$). Do czynników, które związane były ze zwiększoną adherencją należały: terapia zawierająca ezetymib, dłuższy czas leczenia oraz hospitalizacje w okresie początkowym (<i>baseline</i>). Również pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wykazywali wyższy stopień <i>adherence</i> niż chorzy z kategorii niskiego ryzyka.</p> | <p>do leczenia hipolipemizującego, niemniej wykazano, że pacjenci otrzymujący terapię SPC tj. preparaty złożone wykazywali istotnie statystycznie większy stopień adherencji niż pacjenci w kohorcie poddanej terapii skojarzonej – MPC.</p> |
| Ferrières 2016 [19] | |
| <p>Badanie obserwacyjne, którego celem było oszacowanie wpływu terapii za pomocą ezetymibu (także w skojarzeniu ze statynami) na chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową obserwowaną w praktyce klinicznej we Francji.</p> | <p>Wyniki niniejszego badania stanowią potwierdzenie</p> |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



W badaniu oceniano liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych, zakończonych lub niezakończonych zgonem, którym można było zapobiec, jak parametr NNT (needed to treat) tj. liczbę pacjentów, jak powinna być leczona ezetymibem (w skojarzeniu ze statynami) w celu uniknięcia 1 zdarzenia sercowo-naczyniowego w czasie 5 lat obserwacji.

Pacjentów stosujących ezetymib w rzeczywistej praktyce klinicznej rekrutowano prospektywnie w okresie od listopada 2008 roku do czerwca 2010 roku w oparciu o dane uzyskane przez lekarzy pierwszego kontaktu oraz kardiologów w ośrodkach ambulatoryjnej opieki zdrowotnej. Pacjenci musieli mieć ukończone 18 lat, rozumieć język francuski, mogli być monitorowani przez okres co najmniej 6 miesięcy i nie mogli uczestniczyć w innym badaniu klinicznym. Okres obserwacji trwał do czerwca 2012 roku. Przypadki hospitalizacji z powodu jakichkolwiek incydentów sercowo-naczyniowych zgłaszane były przez lekarzy i pacjentów w czasie każdej wizyty kontrolnej w okresie obserwacji. Raportowano każdy przypadek incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak: zawał mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, niestabilna dławica piersiowa, konieczność angioplastyki wieńcowej w trybie nagłym, zabieg pomostowania tętnic wieńcowych oraz udar mózgu, a także zgon z jakichkolwiek przyczyn.

W analizie uwzględniono łącznie 3 215 pacjentów tj. 9 314 osobo-lat dla okresu obserwacji wynoszącego średnio 2,9 lat. Średnia wieku wynosiła 61,5 lat, 54,6% kohorty stanowili mężczyźni, a 27,0% doświadczyło choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Dwie trzecie całej kohorty tj. 66,9% stosowało ezetymib w połączeniu ze statynami. Wyjściowe stężenie cholesterolu LDL wynosiło średnio 159 mg/dL. Stężenie cholesterolu LDL uległo największemu zmniejszeniu w czasie pierwszych 12 miesięcy leczenia zarówno w przypadku chorych stosujących ezetymib w monoterapii, jak i w czasie terapii skojarzonej lub w przypadku przyjmowania produktu złożonego, przy czym stopień redukcji LDL-C względem wartości wyjściowych był większy u chorych stosujących połączenie leków (-29,1 ± 27,7%).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ezetymibu w skojarzeniu ze statynami lub w postaci preparatu złożonego może zapobiec wystąpieniu 12 zdarzeń sercowo-naczyniowych (zakończonych lub niezakończonych zgonem) na 1000 pacjentów leczonych przez okres 5 lat, porównaniu do stosowania statyn w monoterapii.

Parametr NNT wyniósł 83, co oznacza, że stosowanie ezetymibu wraz ze statyną u 83 pacjentów zamiast statyny w monoterapii zapobiega wystąpieniu 1 niekorzystnego zdarzenia sercowo-naczyniowego w danym okresie obserwacji. W przypadku monoterapii ezetymibem, od którego rozpoczęto leczenie hipolipemizujące, oszacowano że przez okres 5 lat może zapobiec ono wystąpieniu 8 zdarzeń sercowo-naczyniowych u 1000 leczonych pacjentów (parametr NNT wyniósł 125).

Stopień *persistence* czyli wytrwałości w stosowaniu zalecanej terapii został określony przez autorów badania jako znakomity. Rodzaj ekspozycji na ezetymib pozostał prawie niezmienny w czasie 48 miesięcy obserwacji, przy czym obserwowano zmniejszenie jego zastosowania w monoterapii, a tym samym zwiększenie w terapii

zależności między redukcją stężenia LDL-C, a zmniejszeniem chorobowości i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych w rzeczywistej praktyce klinicznej, którą raportowano w badaniach klinicznych, m.in. w badaniu RCT o akronimie IMPROVE-IT [71] oraz metaanalizie [47].

13.5. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności



| | |
|---|--|
| skojarzonej lub w postaci preparatu złożonego. Stopień <i>adherence</i> raportowany przez pacjentów w kwestionariuszu wynosił ponad 90% i odnosił się do przyjmowania leków określonego jako „codzienne” lub „regularne” w okresie obserwacji wynoszącym około 4 lat. | |
|---|--|

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



13.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono łącznie 3 badania nieopublikowane, dotyczące zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Ezehron Duo® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym jego charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 39. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w leczeniu hipercholesterolemii.

| Ref. | Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania | Rodzaj badania (metodyka) | Status badania | Populacja | Wielkość próby | Schemat leczenia | Data rozpoczęcia/zakończenia badania |
|------|---|---|--------------------------------------|--|----------------|---|--------------------------------------|
| [20] | <p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03571087</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multi Center, Randomized, Double-blind, Parallel, Factorial Design, Therapeutic Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination of Rosuvastatin and Ezetimibe in Patients With Primary Hypercholesterolemia.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Hanlim Pharm. Co., Ltd.</p> | Interwencyjne, randomizowane, z potrójnym zamaskowaniem, fazy III, grupy równoległe, cel: leczenie. | Badanie zakończone (nieopublikowane) | Pacjenci w wieku ≥ 19 lat z pierwotną hipercholesterolemią (LDL-C ≤ 250 mg/dl oraz TG ≤ 400 mg/dl w czasie 1. i 2. wizyty). | 374 | <p><u>Grupa badana:</u> produkt złożony (HL 140) zawierający rozuwastatynę i ezetymib w dawkach: 5/10 mg, 10/10 mg lub 20/10 mg.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> rozuwastatyna w dawkach 5 mg, 10 mg lub 20 mg.</p> <p>Okres leczenia: 8 tygodni + faza przedłużona od 9. do 20. tygodnia.</p> | Wrzesień 2014/ wrzesień 2015 |
| [21] | <p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03446261.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Randomized, Multicenter, Open, Parallel, Phase 4 Study to Compare the Efficacy and Safety of Rosuvastatin/Ezetimibe Combination Therapy vs Rosuvastatin Monotherapy in Korean Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypercholesterolemia.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Yuhan Corporation.</p> | Interwencyjne, randomizowane, bez zamaskowania (otwarte), grupy równoległe, cel: leczenie. | Przed rozpoczęciem rekrutacji. | Pacjenci w wieku: 19-70 lat z hipercholesterolemią i cukrzycą typu 2. | 140 | <p><u>Grupa badana:</u> produkt złożony (Rosuvamibe® Tab) zawierający rozuwastatynę i ezetymib w dawce: 5/10 mg.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> rozuwastatyna w dawce 10 mg.</p> <p>Okres leczenia: 8 tygodni.</p> | Kwiecień 2018/ kwiecień 2019 |



| Ref. | Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania | Rodzaj badania (metodyka) | Status badania | Populacja | Wielkość próby | Schemat leczenia | Data rozpoczęcia/ zakończenia badania |
|------|---|--|---|--|----------------|---|---------------------------------------|
| [22] | <p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01420549.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label, Comparative, Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin + Ezetimibe Versus Simvastatin + Ezetimibe in High Risk Patients With Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Ache Laboratorios Farmaceuticos S.A.</p> | <p>Interwencyjne, randomizowane, bez zamaskowania (otwarte), fazy III, grupy równoległe, cel: leczenie.</p> <p>Akronim LANCE</p> | <p>Badania zakończone (nieopublikowane)</p> | <p>Pacjenci w wieku: 18-70 lat z pierwotną hipercholesterolemią (LDL-C >160 mg/dl oraz <220 mg/dl; TG <350 mg/dl) lub mieszaną dyslipidemią, bez istotnych klinicznie chorób współistniejących oraz schorzeń wątroby.</p> | 129 | <p>Grupa badana: produkt złożony (Lance) zawierający rozuwastatynę i ezetymib w dawkach: 10/10 mg lub 20/10 mg.</p> <p>Grupa kontrolna: produkt złożony (Vytorin) zawierający simwastatynę i ezetymib w dawkach: 20/10 mg lub 40/10 mg.</p> <p>Okres leczenia: 9 tygodni.</p> | <p>Marzec 2013/ listopad 2014</p> |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



13.7. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 40. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Kim 2016 [1].

| Kategoria | Decyzja | Komentarz |
|---|---|--|
| Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby) | Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja centralna 1:1. |
| Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby) | Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: randomizacja w systemie <i>on-line</i> . |
| Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: podwójne zamaskowanie (<i>double-blind</i>); zamaskowanie obejmowało badaczy, uczestników (pacjentów), personel medyczny ośrodka i monitorów klinicznych. |
| Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: zamaskowanie obejmowało także personel centralnego laboratorium analitycznego. |
| Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane. |
| Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem) | Niejasne ryzyko błędu systematycznego | Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego. |

Tabela 41. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Yang 2017 [2].

| Kategoria | Decyzja | Komentarz |
|---|---------------------------------------|---|
| Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby) | Niejasne ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: badanie randomizowane; brak informacji dotyczących zastosowanej metody randomizacji. |
| Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby) | Niejasne ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: brak danych. |
| Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów) | Niejasne ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: podwójne zamaskowanie (<i>double-blind</i>); brak danych odnośnie zamaskowania osób związanych z badaniem |
| Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów) | Niejasne ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: brak danych odnośnie zamaskowania osób związanych z badaniem. |
| Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane. |
| Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem) | Niejasne ryzyko błędu systematycznego | Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego. |



Tabela 42. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Hong 2018 [3].

| Kategoria | Decyzja | Komentarz |
|---|---|--|
| Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby) | Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja komputerowa, blokowa ze stratyfikacją |
| Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: randomizacja w systemie <i>on-line</i> ; sekwencja alokacji wygenerowana została przez niezależnego statystyka. |
| Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: podwójne zamaskowanie (<i>double-blind</i>); zamaskowanie obejmowało badaczy, uczestników (pacjentów), personel medyczny ośrodka i monitorów klinicznych. |
| Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: zamaskowanie obejmowało także personel centralnego laboratorium analitycznego. |
| Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane. |
| Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem) | Niejasne ryzyko błędu systematycznego | Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego. |

Tabela 43. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Kim 2018 [4].

| Kategoria | Decyzja | Komentarz |
|---|---|---|
| Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby) | Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja komputerowa, blokowa ze stratyfikacją |
| Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby) | Niejasne ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: brak danych. |
| Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów) | Niejasne ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: podwójne zamaskowanie (<i>double-blind</i>); brak danych odnośnie zamaskowania osób związanych z badaniem. |
| Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów) | Niejasne ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: brak danych odnośnie zamaskowania osób związanych z badaniem. |
| Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane. |
| Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem) | Niejasne ryzyko błędu systematycznego | Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego. |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



13.8. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 44. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych [17], [18] na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

| Pytanie | | Bartlett 2017 [17] | Kamat 2011 [18] | |
|---|--|--|-----------------|---|
| Wybór badania | Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik | W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji | * | * |
| | | Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji | | |
| | | Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp. | | |
| | | Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej | | |
| | Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik | Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna | * | * |
| | | Wybrana z odmiennej populacji | | |
| | | Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej | | |
| | Ustalenie ekspozycji | Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny) | * | * |
| | | Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej | | |
| | | Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup | | |
| | | Raportowanie przez samego chorego | | |
| | Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy) | Tak | * | * |
| Nie | | | | |
| Porównywalność | Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy | Wybór kontroli ze względu na (podać najbardziej istotny czynnik): <u>stosowanie takich samych substancji czynnych jak w badanym preparacie złożonym ale w odrębnych produktach</u> | * | * |
| | | Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki | | |
| Wyniki | Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji) | Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny | * | * |
| | | Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny | | |
| | | Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego | | |
| | | Brak opisu | | |
| | Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić | Tak | * | * |
| | | Nie | | |
| | Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty) | Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji | * | * |
| | | Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty” | | |
| Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80% oraz brak charakterystyki osób utraconych | | | | |
| Brak informacji | | | | |

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.Iri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

13.9. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE

Tabela 45. Ocena jakości badania Ferrieres 2016 [19] zgodnie z kryteriami NICE [89].

| Oceniane kryterium | Odpowiedź/Punkty | Ferrieres 2016 [19] |
|--|-----------------------------------|---------------------|
| Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe). | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) |
| Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) |
| Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) |
| Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) |
| Czy dane zbierane były prospektywnie? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) |
| Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania (rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny)? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) |
| Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) |
| Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) | TAK (1 punkt) |
| Ocena maksymalna | 0-8 punktów | 8 punktów |

13.10. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

Tabela 46. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.

| Oceniane kryterium | Odpowiedź/Punkty | Luo i wsp. 2014 [16] |
|---|--|---|
| Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | TAK |
| Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | TAK |
| Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | TAK (przeszukano 3 medyczne bazy danych: <i>PubMed</i> , <i>EMBASE</i> oraz <i>Cochrane Library</i> ; podano słowa kluczowe i czas przeszukiwania) |
| Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | TAK (wyszukiwano badań RCT w języku angielskim) |
| Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | TAK (zapewniono dostęp do badań włączonych; przedstawiono diagram PRISMA) |
| Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? | Tak Nie | TAK |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



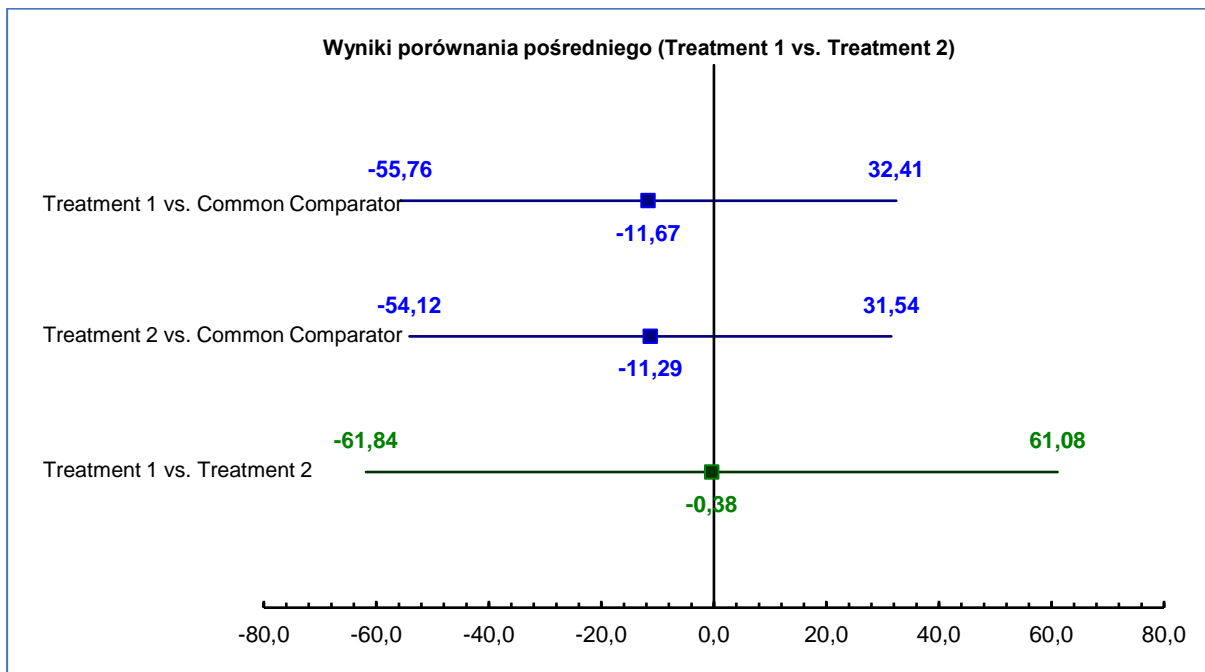
| Oceniane kryterium | Odpowiedź/ Punkty | Luo i wsp. 2014 [16] |
|--|--|---|
| W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń. | Brak możliwości oceny Nie dotyczy | |
| Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | TAK (ocena ryzyka błędu systematycznego za pomocą narzędzia <i>Cochrane Risk of Bias</i> ; wyniki przedstawiono graficznie) |
| Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | TAK |
| Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu χ^2 do oceny homogeniczności, I^2). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | TAK (zbadano homogeniczność badań; agregacji danych dokonano w oparciu o model efektów stałych [<i>fixed-effects model</i>]) |
| Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera). | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | Brak możliwości oceny |
| Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań. | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy | TAK (brak konfliktu interesów) |
| Ocena maksymalna | 0-11 punktów | 10 punktów |
| Jakość przeglądu systematycznego | - | WYSOKA |

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

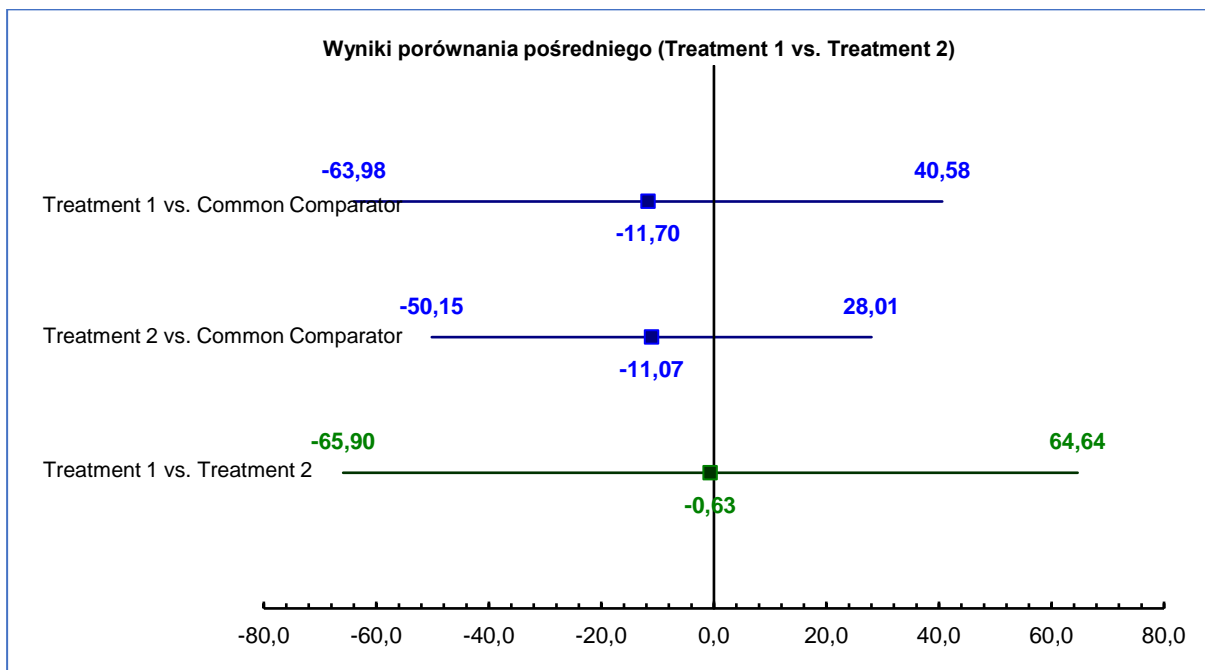
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego z metaanalizą Luo i wsp., 2014 [16] według skali AMSTAR oceniona została jako wysoka.

13.11. WYKRESY DOTYCZĄCE WYNIKÓW PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO

Redukcja stężenia cholesterolu LDL

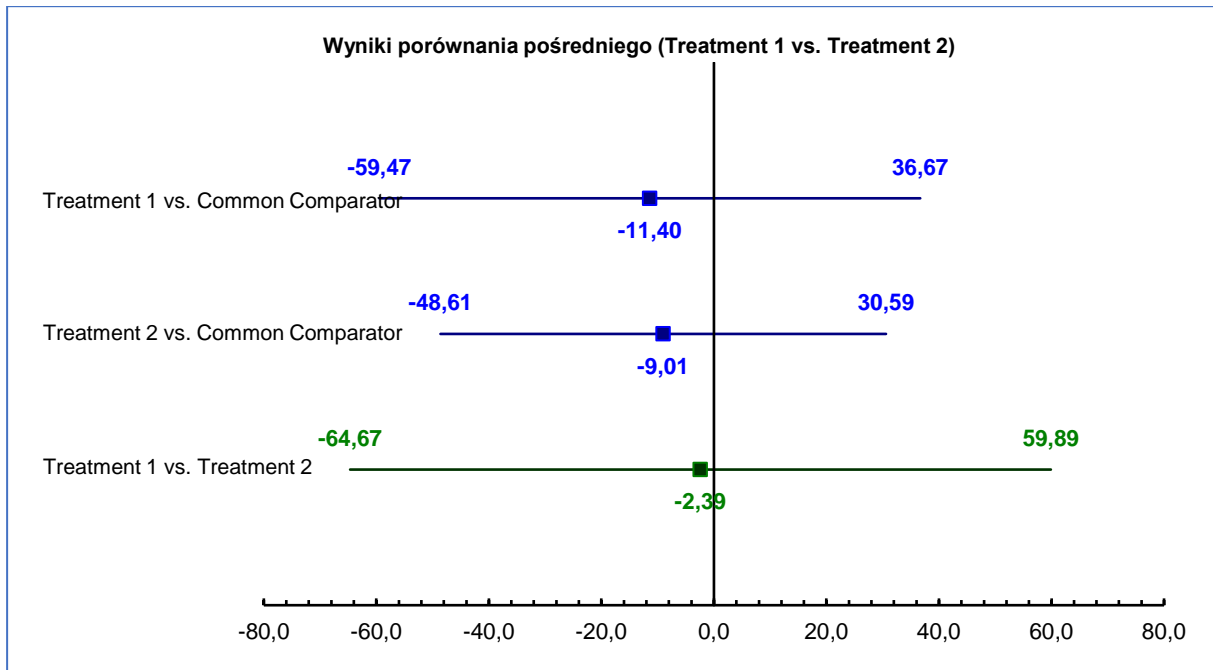


Wykres 1. Procentowa redukcja stężenia LDL-C; rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki.

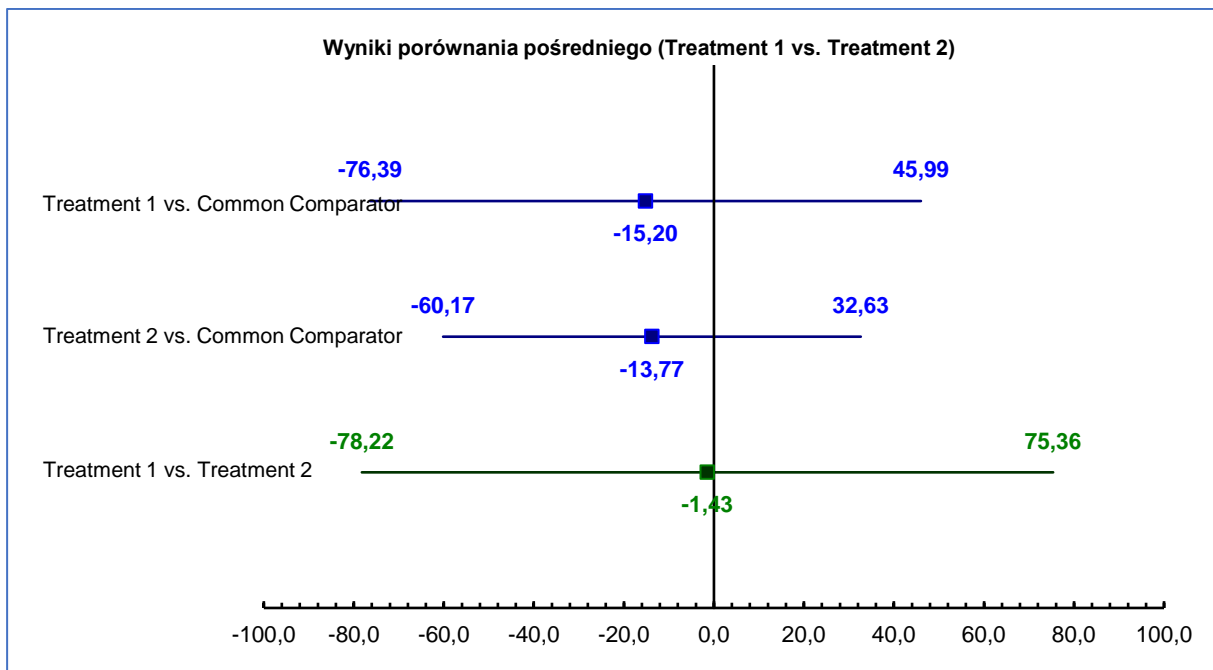


Wykres 2. Procentowa redukcja stężenia LDL-C; rozuwastatyna 5mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 5mg + ezetymib 10mg.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.

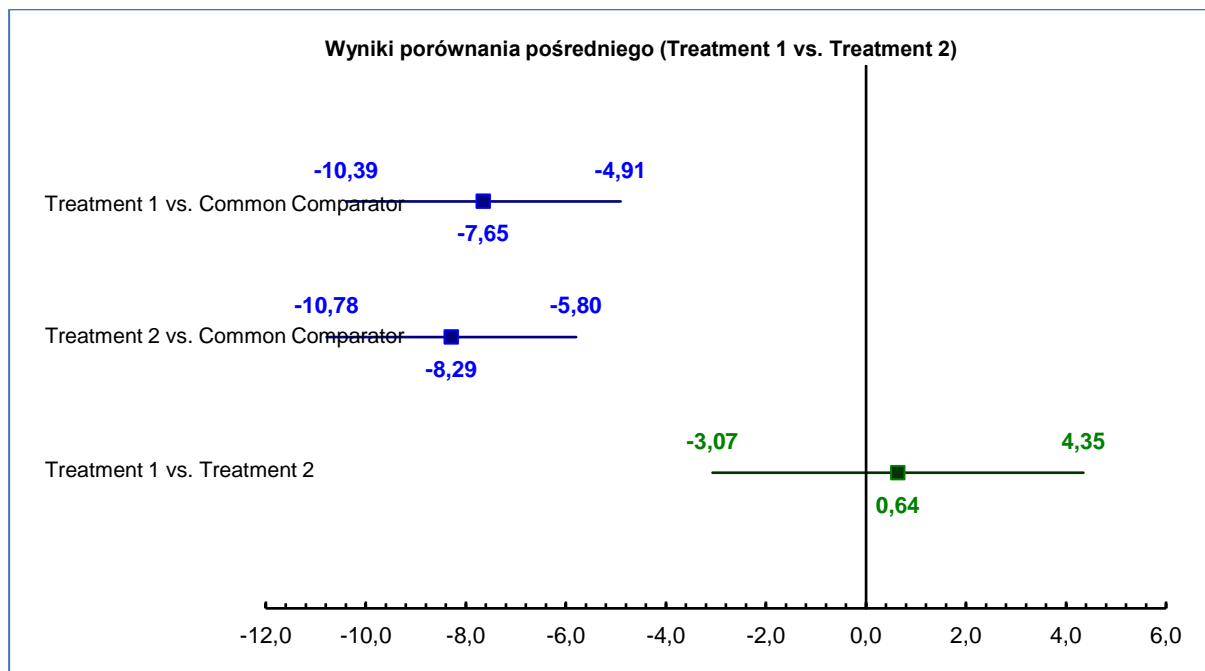


Wykres 3. Procentowa redukcja stężenia LDL-C; rozuwastatyna 5mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 5mg + ezetymib 10mg



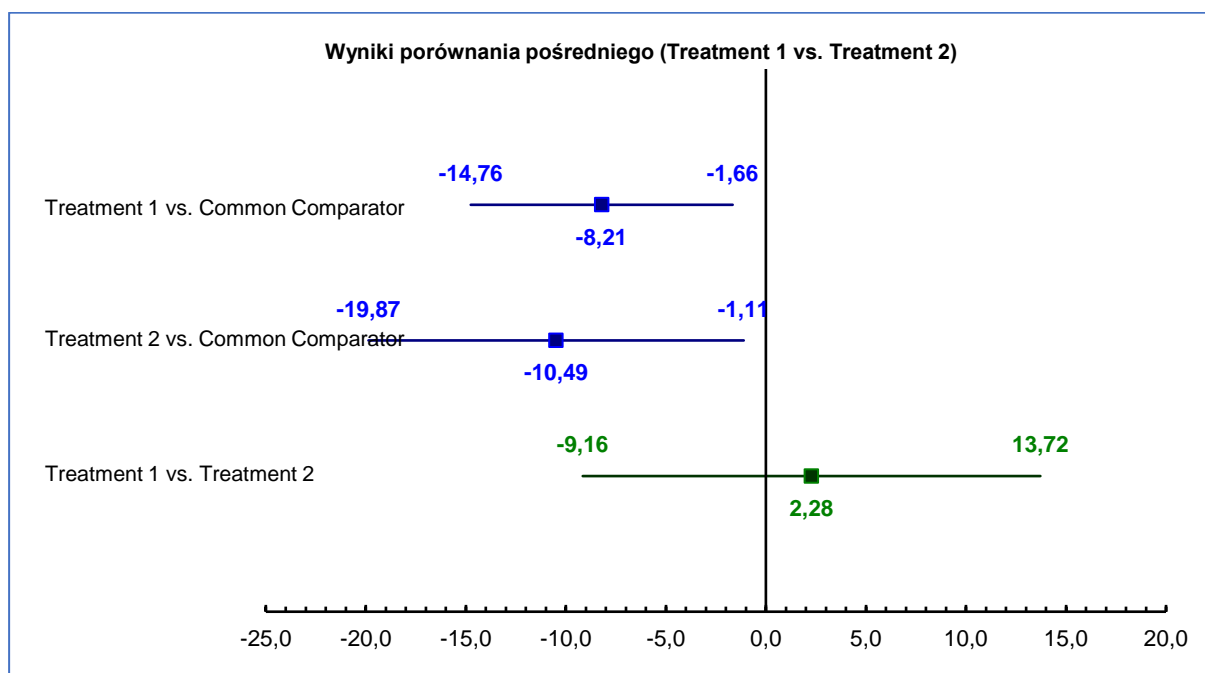
Wykres 4. Procentowa redukcja stężenia LDL-C; rozuwastatyna 20mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 20mg + ezetymib 10mg.

Redukcja stężenia cholesterolu całkowitego (TC)



Wykres 5. Procentowa redukcja stężenia TC; rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki.

Redukcja stężenia triglicerydów

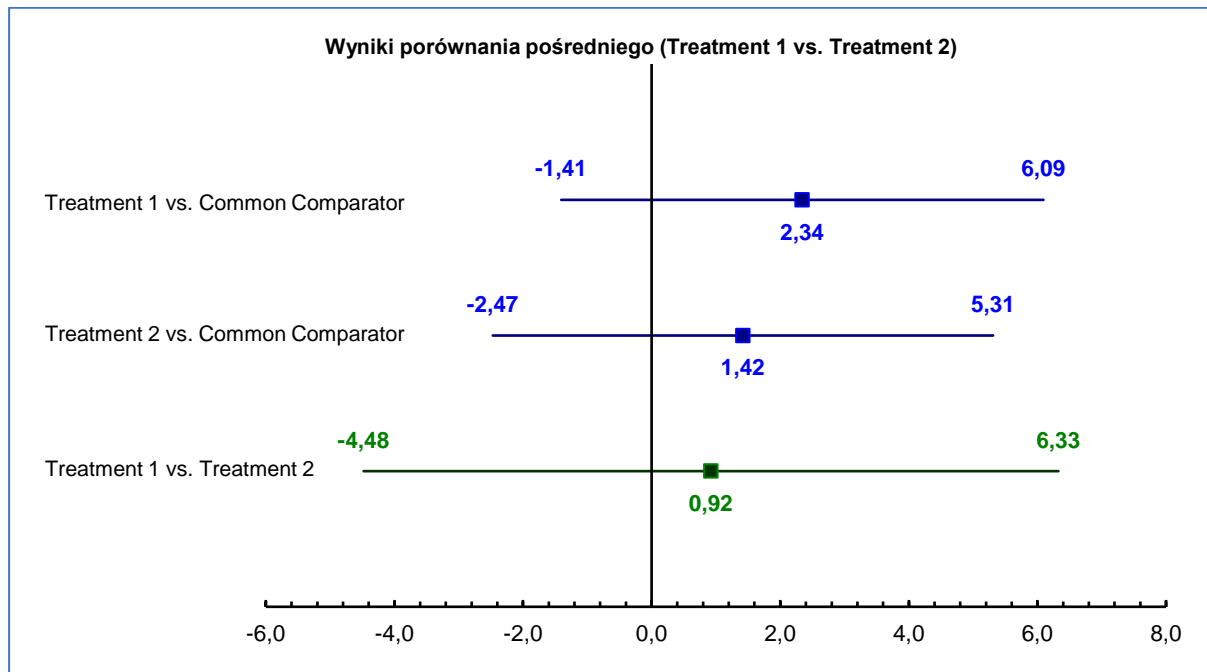


Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Wykres 6. Procentowa redukcja stężenia TG; rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki.

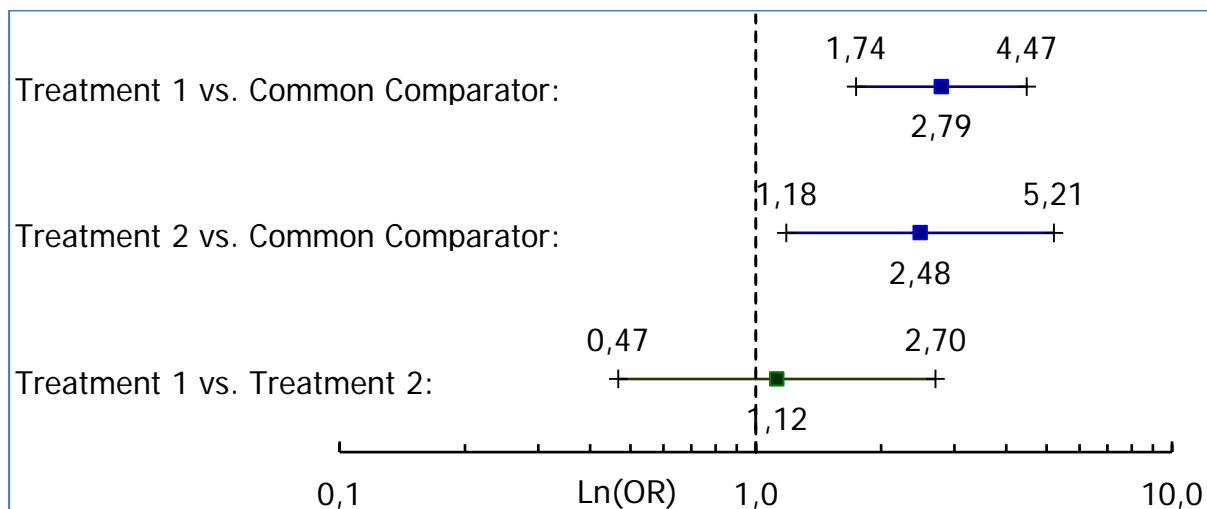
Wzrost stężenia cholesterolu HDL



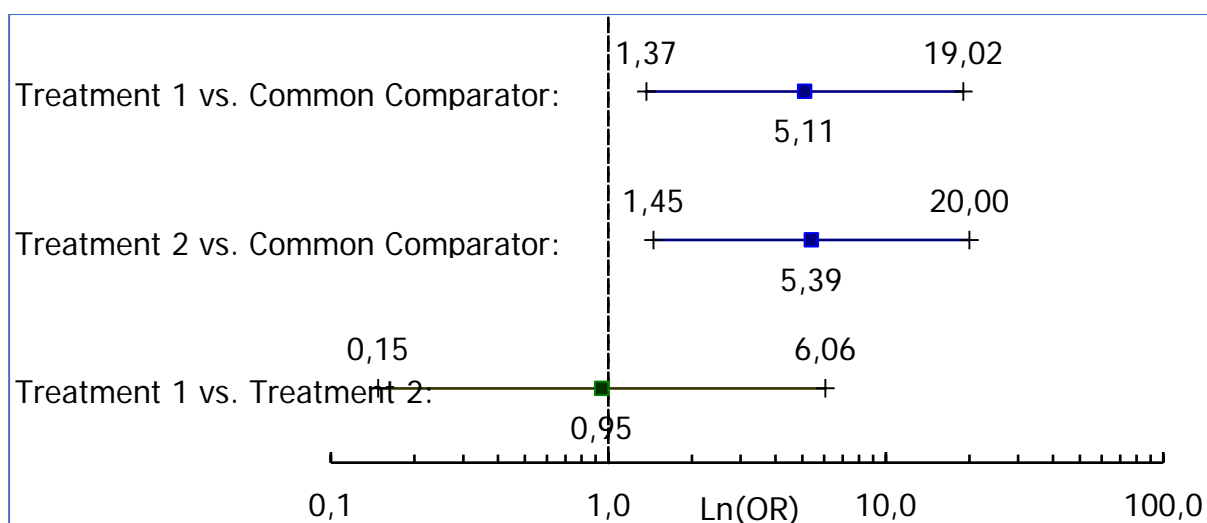
Wykres 7. Procentowy wzrost stężenia HDL-C; rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki.

Osiągnięcie docelowego poziomu LDL-C we krwi (celu terapeutycznego) według wytycznych NCEP ATP

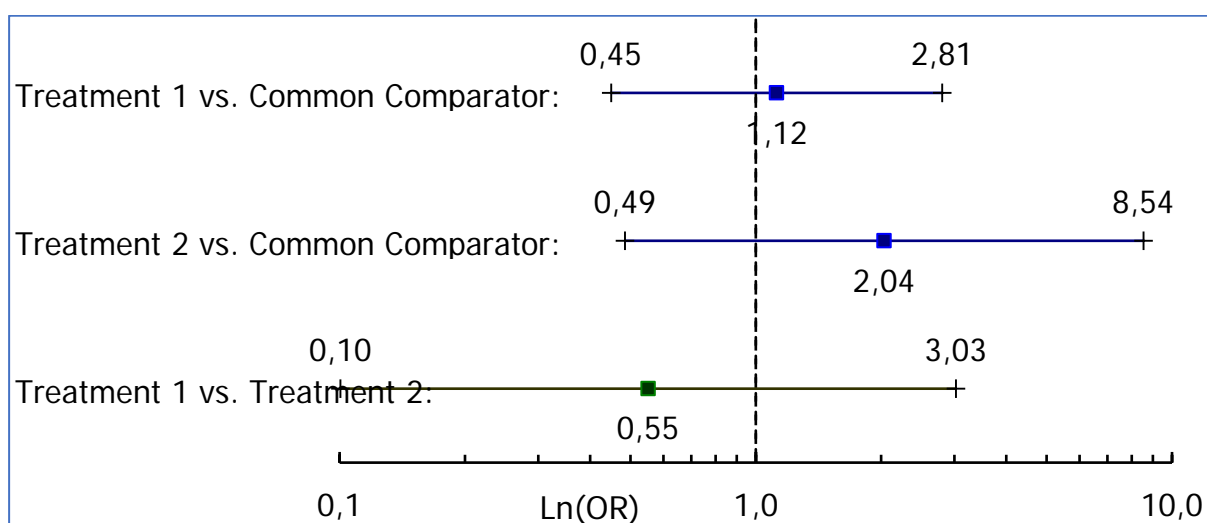
III



Wykres 8. Osiągnięcie docelowego poziomu LDL-C we krwi według wytycznych NCEP ATP III; rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki.

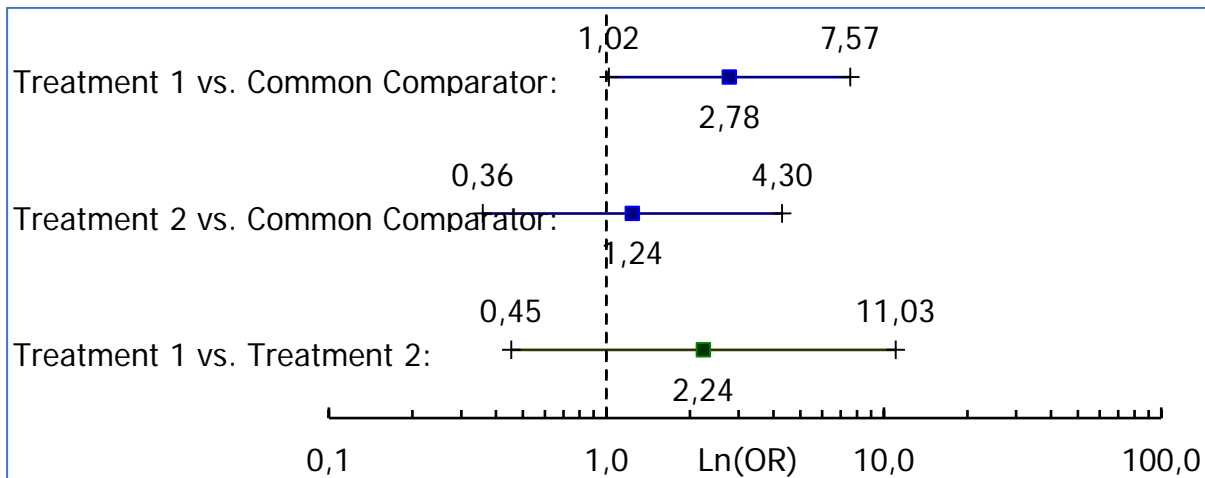


Wykres 9. Osiągnięcie docelowego poziomu LDL-C we krwi według wytycznych NCEP ATP III; rozuwastatyna 5mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 5mg + ezetymib 10mg.

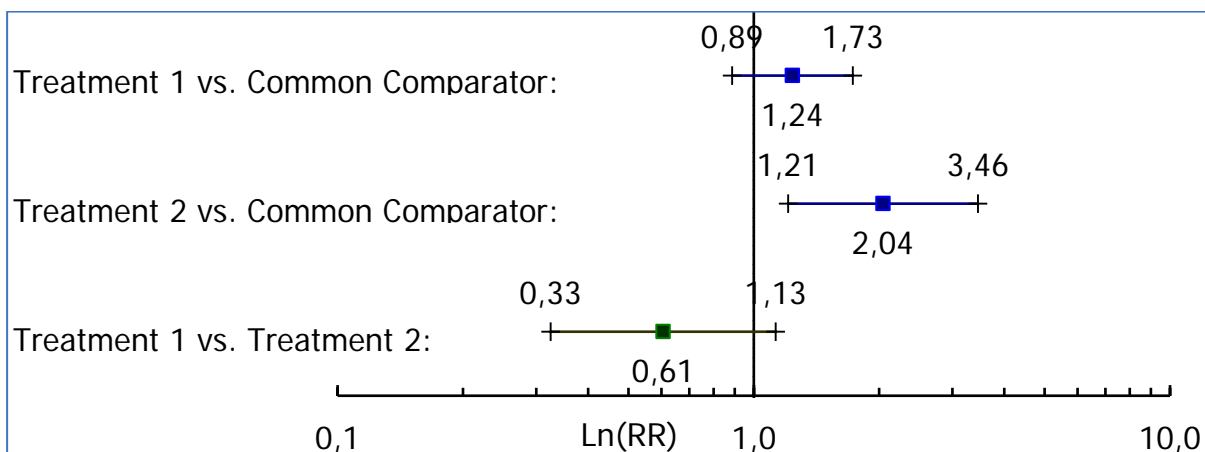


Wykres 10. Osiągnięcie docelowego poziomu LDL-C we krwi według wytycznych NCEP ATP III; rozuwastatyna 10mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 10mg + ezetymib 10mg.

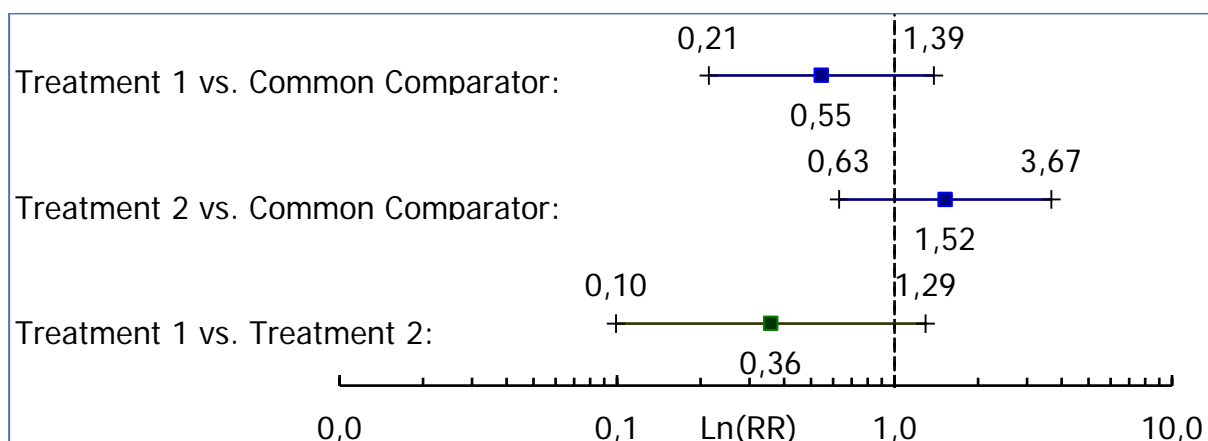
Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



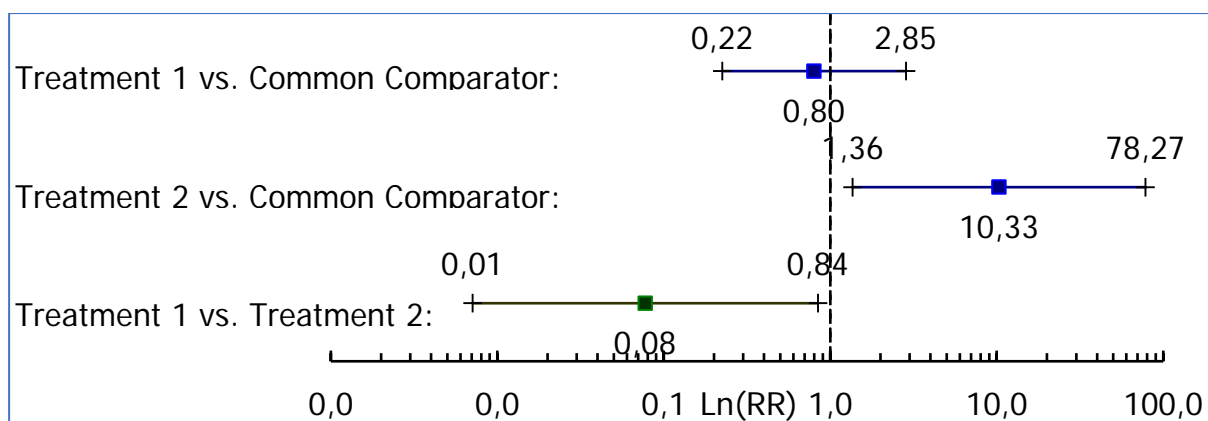
Wykres 11. Osiągnięcie docelowego poziomu LDL-C we krwi według wytycznych NCEP ATP III; Rozuwastatyna 20mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 20mg + ezetymib 10mg.



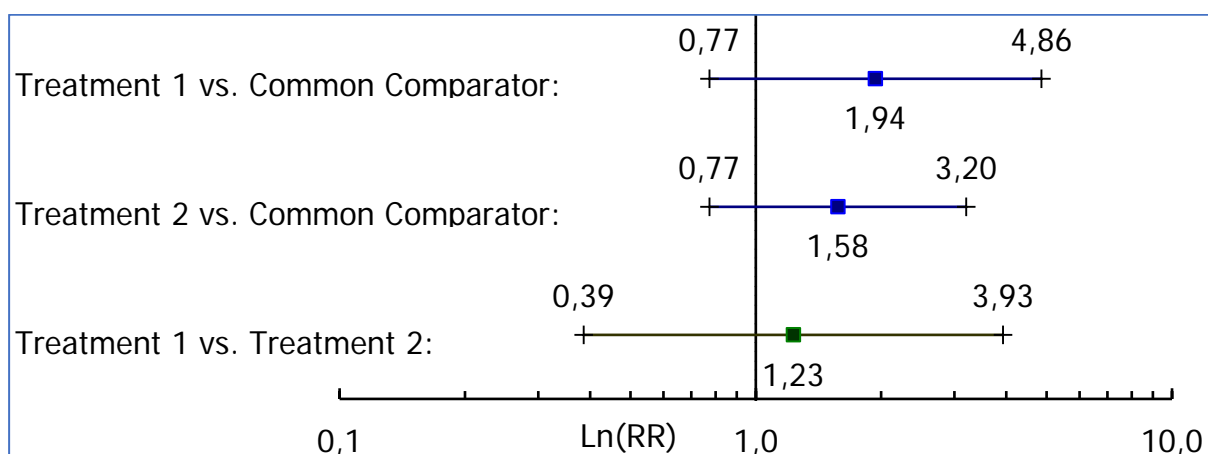
Wykres 12. Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane; rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki.



Wykres 13. Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane; rozuwastatyna 5mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 5mg + ezetymib 10mg.

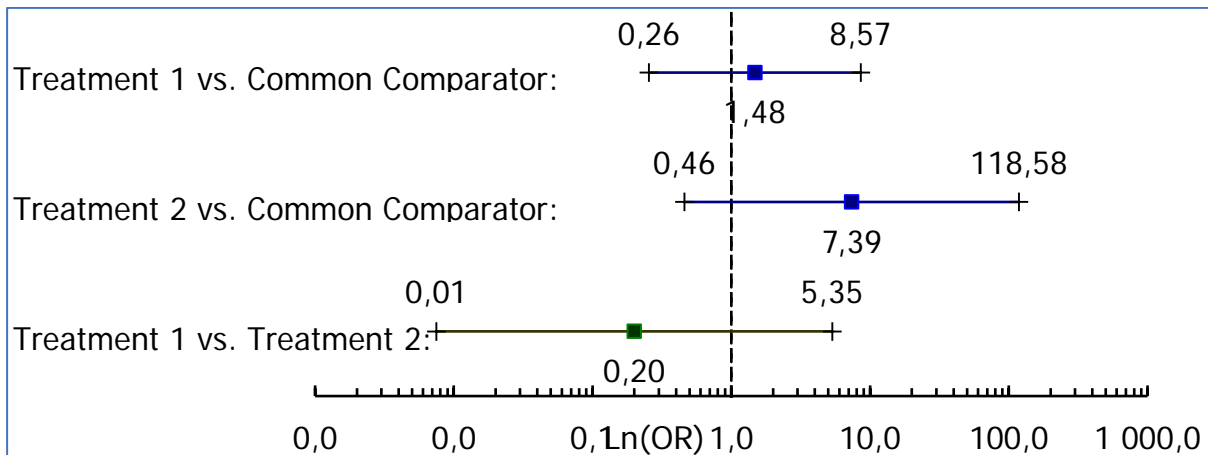


Wykres 14. Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane; rozuwastatyna 10mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 10mg + ezetymib 10mg.

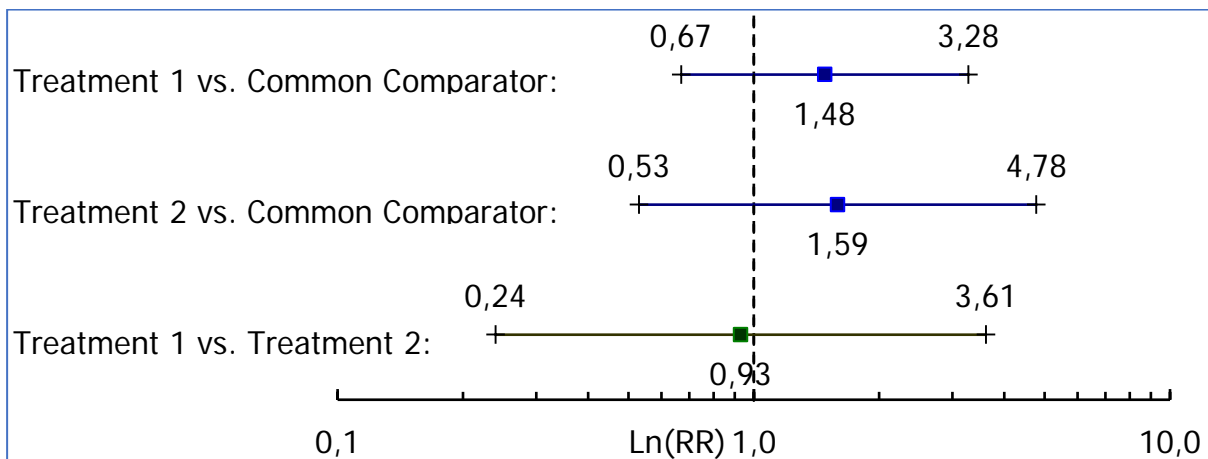


Wykres 15. Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane; rozuwastatyna 20mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 20mg + ezetymib 10mg.

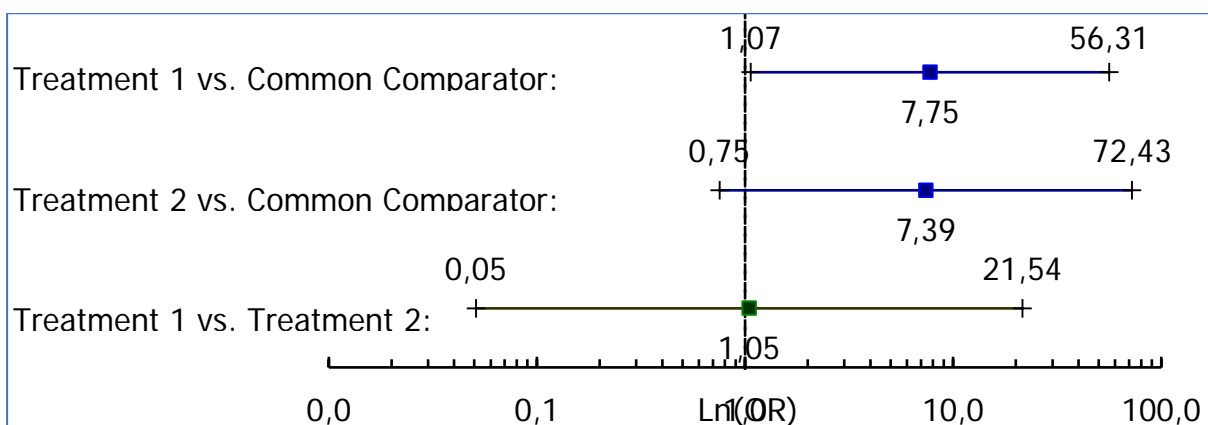
Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



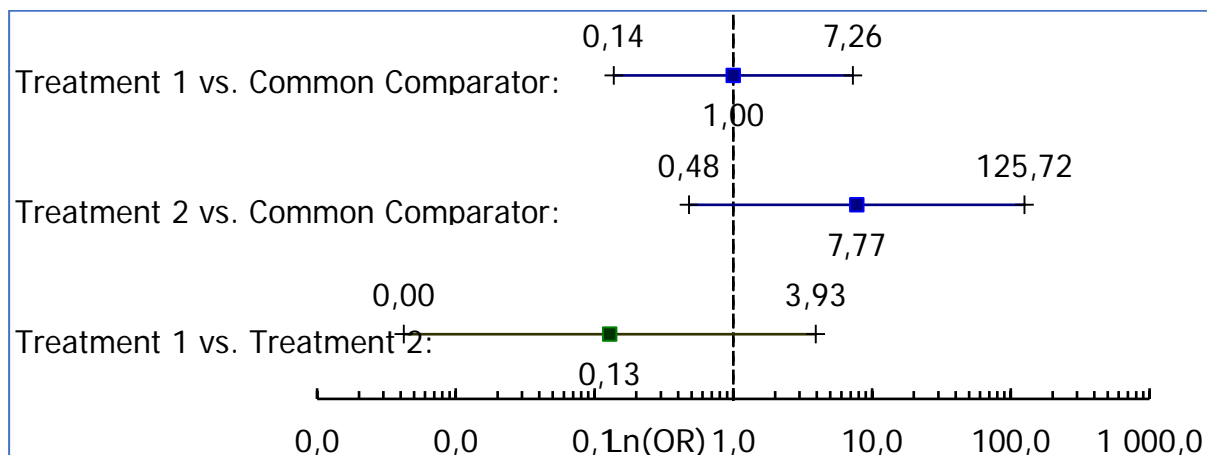
Wykres 16. Ciężkie (ang. serious) działania/ zdarzenia niepożądane; rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki.



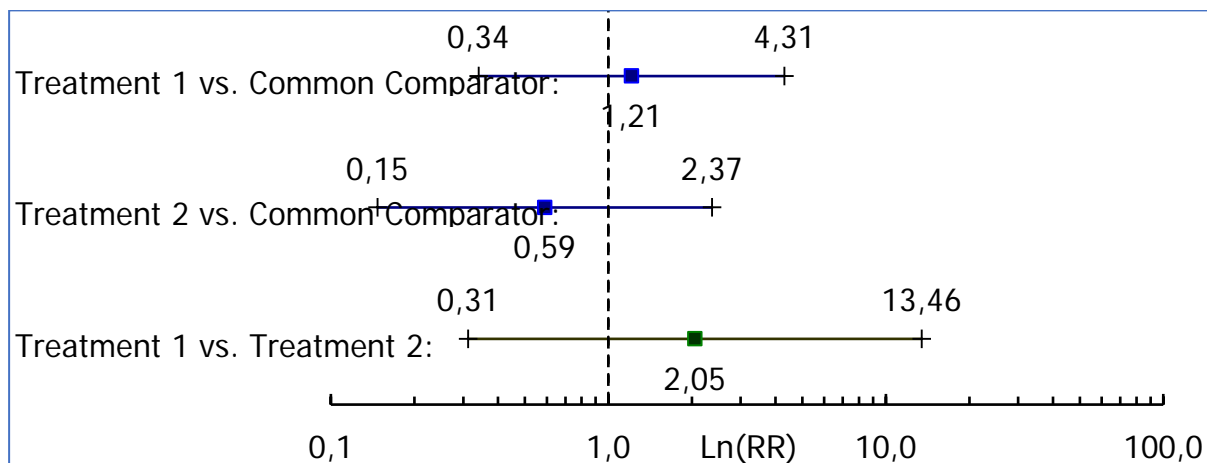
Wykres 17. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; rozuwastatyna/ezetymib versus rozuwastatyna+ezetymib - spulowane dawki.



Wykres 18. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; rozuwastatyna 5mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 5mg + ezetymib 10mg.



Wykres 19. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; rozuwastatyna 10mg/ezetymib 10mg versus rozuwastatyna 10mg + ezetymib 10mg.



Wykres 20. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; rozuwastatyna 20mg/ezetymib 10 mg versus rozuwastatyna 20mg + ezetymib 10 mg.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



13.12. DODATKOWE INFORMACJE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO Z ZAKRESU BEZPIECZEŃSTWA

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazania

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i cyklosporyny wartości AUC dla rozuwastatyny były średnio 7-krotnie większe niż obserwowane u zdrowych ochotników. Jednoczesne stosowanie nie wpływało na stężenie cyklosporyny w osoczu.

Podawanie produktu leczniczego Ezehron Duo jednocześnie z cyklosporyną jest przeciwwskazane.

W badaniu przeprowadzonym u ośmiu pacjentów po przeszczepieniu nerki (z klirensiem kreatyniny >50 ml/min), otrzymujących ustaloną dawkę cyklosporyny, podanie ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg spowodowało 3,4-krotne (w zakresie od 2,3 do 7,9 raza) zwiększenie średniej wartości AUC ezetymibu całkowitego w porównaniu z kontrolną populacją zdrowych osób otrzymujących sam ezetymib w ramach innego badania (n=17). W innym badaniu wykazano, że w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej otrzymujących sam ezetymib, ekspozycja na całkowity ezetymib u pacjenta po przeszczepieniu nerki, z ciężką niewydolnością nerek, otrzymującego cyklosporynę i szereg innych leków była 12-krotnie większa. W krzyżowym badaniu prowadzonym w układzie naprzemiennym w 2 okresach czasu, obejmującym 12 zdrowych osób, codzienne podawanie 20 mg ezetymibu przez 8 dni wraz z pojedynczą dawką 100 mg cyklosporyny w dniu 7. powodowało zwiększenie wartości AUC cyklosporyny średnio o 15% (zakres od zmniejszenia o 10% do zwiększenia o 51%) w porównaniu z podaniem samej cyklosporyny w pojedynczej dawce 100 mg. Nie przeprowadzono kontrolowanego badania oceniającego wpływ jednoczesnego podawania ezetymibu na ekspozycję na cyklosporynę u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Połączenia niezalecane

Inhibitory proteaz

Jednoczesne stosowanie z inhibitorem proteaz może znacznie zwiększyć ekspozycję na rozuwastatynę, choć dokładny mechanizm tej interakcji nie jest znany. Przykładowo, w badaniu farmakokinetyki u zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i złożonego produktu leczniczego zawierającego dwa inhibitory proteazy (300 mg atazanawiru i 100 mg rytonawiru) powodowało około trzykrotne zwiększenie AUC i siedmiokrotne zwiększenie C_{max} rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i niektórych połączeń inhibitorów proteazy można rozważać po starannie przemyślanej modyfikacji dawki rozuwastatyny z uwzględnieniem oczekiwanego zwiększenia ekspozycji na

rozuwastatynę. Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Włączenie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są konieczne, należy przeprowadzać wyłącznie stosując substancje czynne w postaci oddzielnych produktów leczniczych i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można przejść na produkt leczniczy złożony o odpowiedniej mocy.

Inhibitory białek transportowych

Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportowych, w tym dla transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1 i transportera wypływu BCRP. Jednoczesne stosowanie produktu Ezechron Duo i produktów leczniczych będących inhibitorami tych białek transportowych może spowodować zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i zwiększenie ryzyka miopatii.

Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powodowało dwukrotne zwiększenie C_{max} i AUC rozuwastatyny. Na podstawie danych ze specyficznych badań interakcji nie oczekuje się istotnej farmakokinetycznej interakcji z fenofibratem, jednak może wystąpić interakcja farmakodynamiczna.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz gemfibrozylu, fenofibratu, innych fibratów i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (1 g na dobę lub większych) zwiększa ryzyko miopatii prawdopodobnie dlatego, że leki te same mogą powodować miopatię.

U pacjentów otrzymujących fenofibrat i ezetymib należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej i choroby pęcherzyka żółciowego. Jeśli u pacjenta otrzymującego ezetymib i fenofibrat istnieje podejrzenie kamicy żółciowej, wskazane jest przeprowadzenie badania pęcherzyka żółciowego i przerwanie leczenia. Jednoczesne stosowanie fenofibratu lub gemfibrozylu umiarkowanie zwiększa stężenie ezetymibu całkowitego (odpowiednio około 1,5- oraz 1,7-krotnie). Nie badano jednoczesnego stosowania ezetymibu z innymi fibratami. Fibraty mogą zwiększać wydzielanie cholesterolu do żółci, co prowadzi do kamicy żółciowej. Czasami w badaniach na zwierzętach ezetymib zwiększał zawartość cholesterolu w żółci w pęcherzyku żółciowym, choć nie u wszystkich gatunków. Nie można wykluczyć ryzyka działania przyspieszającego powstawanie złożeń, związanego z leczeniem ezetymibem.

Kwas fusydowy

Jednoczesne stosowanie kwasu fusydowego o działaniu ogólnoustrojowym i statyn może zwiększać ryzyko miopatii, włącznie z rabdomiolizą. Mechanizm tej interakcji (niezależnie od tego, czy jest farmakodynamiczna, farmakokinetyczna, czy i farmakodynamiczna, i farmakokinetyczna) nie został dotychczas wyjaśniony. Istnieją doniesienia o występowaniu rabdomiolizy (również przypadkach zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących takie leczenie skojarzone.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Jeśli stosowanie działającego ogólnie kwasu fusydowego jest konieczne, podawanie rozuwastatyny należy na ten czas przerwać.

Inne interakcje

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i zawiesiny zobojętniającej sok żołądkowy, zawierającej wodorotlenek glinu i magnezu, powodowało zmniejszenie o około 50% stężenia rozuwastatyny w osoczu. Działanie to było mniejsze, gdy lek zobojętniający był podawany 2 godziny po podaniu rozuwastatyny. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie było badane.

Jednoczesne stosowanie leków zobojętniających zmniejsza szybkość wchłaniania ezetymibu, ale nie wpływa na jego biodostępność. Zmniejszonej szybkości wchłaniania nie uznaje się za klinicznie istotną.

Erytromycyna

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powodowało zmniejszenie o 20% wartości AUC_{0-t} i o 30% wartości C_{max} rozuwastatyny. Przyczyną tej interakcji może być zwiększenie motoryki jelita przez erytromycynę.

Enzymy cytochromu P450

Badania in vivo i in vitro wykazały, że rozuwastatyna nie hamuje i nie pobudza izoenzymów układu cytochromu P450, a ponadto jest dla nich słabym substratem. Dlatego nie są spodziewane interakcje wynikające z wpływu na metabolizm zależny od układu enzymatycznego cytochromu P450. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji z flukonazolem (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ani z ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

W badaniach nieklinicznych wykazano, że ezetymib nie indukuje enzymów cytochromu P450, uczestniczących w metabolizmie leków. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między ezetymibem a lekami metabolizowanymi przez izoenzymy cytochromu P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 lub N-acetylotransferazę.

Antagoniści witaminy K

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia rozuwastatyną lub zwiększenie jej dawki u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innymi antykoagulantami z grupy kumaryny) może powodować zwiększenie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (*International Normalised Ratio*; INR). Odstawienie lub zmniejszenie dawki rozuwastatyny może powodować zmniejszenie INR. W takich sytuacjach pożądane jest odpowiednie monitorowanie jego wartości.

W badaniu z udziałem 12 zdrowych dorosłych mężczyzn jednoczesne stosowanie ezetymibu (10 mg raz na dobę) nie wpływało znacząco na biodostępność warfaryny ani na czas protrombinowy. Istnieją jednak doniesienia z okresu po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu o zwiększeniu wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u pacjentów otrzymujących ezetymib razem z warfaryną lub fluindionem. Jeśli produkt leczniczy Ezechron Duo jest dodawany do warfaryny, innego leku przeciwzakrzepowego z grupy kumaryny lub fluindionu, należy odpowiednio monitorować wartość INR.

Doustna antykoncepcja/ hormonalna terapia zastępcza

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie wartości AUC dla etynyloestradiolu o 26%, a dla norgestrelu o 34%. Zwiększone stężenie w osoczu należy uwzględnić przy wyborze dawki środka antykoncepcyjnego. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i leków do HTZ, dlatego nie można wykluczyć podobnego działania. Połączenie to było jednak szeroko stosowane u kobiet w badaniach klinicznych i było dobrze tolerowane.

W badaniach interakcji klinicznych ezetymib nie wpływał na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradol i lewonorgestrel).

Kolestyramina

Jednoczesne stosowanie kolestyraminy zmniejsza o około 55% średnią wartość pola pod krzywą (AUC) dla ezetymibu całkowitego (ezetymib + glukuronid ezetymibu). Interakcja ta może osłabiać skuteczność łącznego działania ezetymibu i kolestyraminy zmniejszającego stężenie cholesterolu frakcji LDL.

Ezetymib

U osób z hipercholesterolemią jednoczesne zastosowanie 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu spowodowało 1,2-krotne zwiększenie wartości AUC dla rozuwastatyny. Nie można wykluczyć możliwości interakcji farmakodynamicznej w postaci działań niepożądanych między rozuwastatyną a ezetymibem. Ryzyko takich zdarzeń może być więc zwiększone u pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i rozuwastatynę. Zaleca się odpowiednie kontrolowanie stanu tych pacjentów.

Inne produkty lecznicze

Na podstawie danych z badań nie należy oczekiwać istotnych klinicznie interakcji rozuwastatyny z digoksyną.

W klinicznych badaniach interakcji ezetymib nie wpływał na farmakokinetykę podawanego jednocześnie dapsonu, dekstrometorfanu, digoksyny, glipizydu, tolbutamidu lub midazolamu. Cymetydyna nie wpływała na biodostępność jednocześnie podawanego ezetymibu.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



13.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 47. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

| Typ badania | Podtyp badania | Opis podtypu |
|--|----------------|---|
| Przegląd systematyczny RCT | IA | Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT. |
| | IB | Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy. |
| Badanie eksperymentalne | IIA | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT). |
| | IIB | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją. |
| | IIC | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT). |
| | IID | Badanie jednoramienne. |
| Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną | IIIA | Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych. |
| | IIIB | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną. |
| | IIIC | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną. |
| | IIID | Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną. |
| | IIIE | Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne). |
| Badanie opisowe | IVA | Seria przypadków – badanie pretest/posttest. |
| | IVB | Seria przypadków – badanie posttest. |
| | IVC | Inne badanie grupy pacjentów. |
| | IVD | Opis przypadku. |
| Opinia ekspertów | V | Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów. |

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*: ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 48. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [85].

| Kategoria | Opis | Komentarz |
|--|--|--|
| Błąd systematyczny doboru próby | | |
| Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji) | Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne. | Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji). |
| Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji) | Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników. | Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji. |
| Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów | | |
| Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i> | Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne. | Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny. |
| Błąd systematyczny z diagnozowania | | |
| Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i> | Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności. | Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego. |
| Błąd systematyczny z wycofania | | |
| Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i> | Należy opisać kompletność danych wyników dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej | Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych. |

| | | |
|---|---|---|
| | randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania. | |
| Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem | | |
| Wybiórcze raportowanie wyników | Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane. | Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia. |
| Inny błąd systematyczny | | |
| Inne źródło błędu systematycznego | Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach. | Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach. |

Tabela 49. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

| | | Pytanie |
|--|---|---|
| Wybór badania | Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik | W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji |
| | | Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji |
| | | Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp. |
| | Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik | Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej |
| | | Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna |
| | | Wybrana z odmiennej populacji |
| | Ustalenie ekspozycji | Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej |
| | | Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny) |
| | | Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej |
| | | Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup |
| Raportowanie przez samego chorego | | |
| Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy) | Tak | |
| | Nie | |
| Porównywalność | Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy | Wybór kontroli ze względu na ___ (podać najbardziej istotny czynnik): |
| | | Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki |
| Wyniki | Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji) | Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny |
| | | Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny |
| | | Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego |
| | Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić | Brak opisu |
| | | Tak |
| | Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty) | Nie |
| | | Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji |
| Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty” | | |
| | Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych | |
| | Brak informacji | |

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.Iri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 50. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

| Pytanie | | Referencja |
|--|---|--|
| Wybór badania | Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób | Tak, niezależna walidacja kryteriów |
| | | Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)^^^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów |
| | | Brak opisu |
| | Reprezentatywność grupy przypadków | Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków |
| | | Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona |
| | Wybór grupy kontrolnej | Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej |
| | | Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej |
| | | Brak opisu |
| Zdefiniowanie grupy kontrolnej | Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana | |
| | Brak opisu | |
| Porównywalność | Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? | Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby |
| | | Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających |
| Ekspozycja | Ustalenie ekspozycji | Wiarygodna dokumentacja medyczna |
| | | Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy |
| | | Wywiad, bez zamaskowania |
| | | Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwerifikowanej dokumentacji medycznej |
| | | Brak opisu |
| | Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej? | Tak |
| | | Nie |
| Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik | Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach | |
| | Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu | |

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 51. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [89].

| Oceniane kryterium | Odpowiedź/Punkty |
|---|-----------------------------------|
| Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe). | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy dane zbierane były prospektywnie? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Ocena maksymalna | 0-8 punktów |

Tabela 52. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [90], [91].

| Oceniane kryterium | Odpowiedź/Punkty |
|---|--|
| <p>Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| <p>Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| <p>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i>, artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| <p>Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| <p>Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| <p>Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| <p>Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| <p>Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| <p>Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu χ^2 do oceny homogeniczności, I^2). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| <p>Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| <p>Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.</p> | Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy |
| Ocena maksymalna | 0-11 punktów |

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 53. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

| Poziom dowodów | Opis poziomu dowodów |
|----------------|---|
| A | Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz |
| B | Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych |
| C | Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki |

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 54. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

| Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników | Opis jakości | |
|--|---|---|
| | Metod przeprowadzenia badań | Wyników |
| Wysoka | Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane. | Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji. |
| Średnia | Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane. | Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie. |
| Niska | Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane). | Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie |
| Bardzo niska | - | Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne |

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 55. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: A.M.M., K.Ś.

| Szczegóły badania | | |
|---|--------------|-------------------|
| Kod badania: | | |
| Autorzy: | | |
| Tytuł: | | |
| Szczegóły dotyczące publikacji: | | |
| Ocena jakości badania | | |
| Na podstawie skali odpowiedniej dla rodzaju badania | | |
| Uczestnicy | | |
| Liczba pacjentów włączonych do badania: | | |
| Liczba i lokalizacja ośrodków: | | |
| <u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u> | | |
| <u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u> | | |
| Interwencja | | |
| | Rodzaj: | Liczba pacjentów: |
| Grupa badana: | | |
| Grupa kontrolna: | | |
| Charakterystyka pacjentów | | |
| Poszczególne cechy | Grupa badana | Grupa kontrolna |
| | | |
| Wyniki | | |
| Oceniany parametr | Grupa badana | Grupa kontrolna |
| | | |

Tabela 56. Dane z zakresu poziomu finansowania dla preparatów stanowiących komparator.

W skład produktu leczniczego Ezehron Duo® wchodzi dwie substancje czynne: rozuwastatyna i ezetymib (zawierające 10 mg ezetymibu oraz 5 mg, 10 mg lub 20 mg rozuwastatyny).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 lipca 2018 roku [88], aktualnie (sierpień 2018 rok) na rynku leków refundowanych w Polsce znajdują się następujące produkty lecznicze zawierające:

| Substancja czynna [grupa limitowa] | Nazwa, postać i dawka | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności |
|---|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> rozuwastatinę w dawce od 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg lub 40 mg (Ridlip[®], Roswera[®], Suwardio[®], Zahron[®], Zaranta[®], Rosutrox[®], Astrium[®], Crosuvo[®], Romazic[®], Rosugen[®]) [grupa limitowa: 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA], ezetymib w dawce 10 mg (Ezetrol[®], Ezetimibe Mylan[®], Ezoleta[®], Symezet[®], Ezen[®], Ezehron[®], Ezolip[®], Mizetib[®]) [grupa limitowa: 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego]. | | | |
| <p>Ezetimibum [grupa limitowa: 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego]</p> | <p><i>Ezehron, tabletki, 10 mg; Ezen, tabletki, 10 mg; Ezetimibe Mylan, tabl., 10 mg; Ezetrol, tabl., 10 mg; Ezoleta, tabletki, 10 mg; Ezolip, tabletki, 10 mg; Mizetib, tabletki, 10 mg; Symezet, tabletki w blistrze, 10 mg</i></p> | <p><i>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</i></p> | <p>30% do wysokości limitu finansowania</p> |
| <p>Rosuvastatinum [grupa limitowa: 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA]</p> | <p><i>Astrium, tabletki powlekane, 10 mg; Astrium, tabletki powlekane, 10 mg; Astrium, tabletki powlekane, 20 mg; Astrium, tabletki powlekane, 20 mg; Astrium, tabletki powlekane, 40 mg; Astrium, tabletki powlekane, 40 mg; Astrium, tabletki powlekane, 5 mg; Astrium, tabletki powlekane, 5 mg; Crosuvo, tabl. powl., 10 mg; Crosuvo, tabl. powl., 20 mg; Crosuvo, tabl. powl., 40 mg; Ridlip, tabl. powl., 10 mg; Ridlip, tabl. powl., 20 mg; Ridlip, tabl. powl., 40 mg; Ridlip, tabl. powl., 5 mg; Romazic, tabl. powl., 10 mg; Romazic, tabl. powl., 20 mg; Romazic, tabl. powl., 40 mg; Romazic, tabl. powl., 5 mg; Rosugen, tabl. powl., 10 mg; Rosugen, tabl. powl., 20 mg; Rosugen, tabl. powl., 40 mg; Rosugen, tabl. powl., 5 mg; Rosutrox, tabl. powl., 10 mg; Rosutrox, tabl. powl., 20 mg; Rosutrox, tabl. powl., 20 mg; Rosutrox, tabl. powl., 40 mg; Rosutrox, tabl. powl., 5 mg; Rosutrox, tabl. powl., 5 mg; Roswera, tabl., 10 mg; Roswera, tabletki powlekane, 10 mg; Roswera, tabl., 15 mg; Roswera, tabl. powl., 15 mg; Roswera, tabletki powlekane, 15 mg; Roswera, tabl., 20 mg; Roswera, tabletki powlekane, 20 mg; Roswera, tabl., 30 mg; Roswera, tabl. powl., 30 mg; Roswera, tabletki powlekane, 30 mg; Roswera, tabl., 40 mg; Roswera, tabletki powlekane, 40 mg; Roswera, tabl., 5 mg; Roswera, tabletki powlekane, 5 mg; Suwardio, tabl. powl., 10 mg; Suwardio, tabl. powl., 20 mg; Suwardio, tabletki powlekane, 40 mg; Suwardio, tabletki powlekane, 5 mg; Zahron, tabl. powl., 10 mg; Zahron, tabl. powl., 10 mg; Zahron, tabl. powl., 15 mg; Zahron, tabl. powl., 15 mg; Zahron, tabl. powl., 20 mg; Zahron, tabl. powl., 20 mg; Zahron, tabl. powl., 30 mg; Zahron, tabl. powl., 30 mg; Zahron, tabl. powl., 40 mg; Zahron, tabl. powl., 40 mg; Zahron, tabl. powl., 5 mg; Zahron, tabl. powl., 5 mg; Zaranta, tabl. powl., 10 mg; Zaranta, tabletki powlekane, 15 mg; Zaranta, tabletki powlekane, 15 mg; Zaranta, tabl. powl., 20 mg; Zaranta, tabletki powlekane, 30 mg; Zaranta, tabletki powlekane, 30 mg</i></p> | <p><i>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</i></p> | <p>30% do wysokości limitu finansowania</p> |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



13.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

Dane podstawowe

| | |
|--|--|
| Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego: | Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). |
| Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego: | [REDACTED] |
| Tytuł Analizy klinicznej: | Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań. |
| Autor/ autorzy Analizy klinicznej: | [REDACTED] |
| Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr): | <u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 24.08.2018 <u>Analiza kliniczna:</u> 24.08.2018 |

| Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku | |
|--|---|
| Badanie pierwotne | Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych. |
| Badanie wtórne | Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych. |
| Porównanie | Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby. |
| Przegląd systematyczny | Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań. |
| Refundowana technologia opcjonalna | Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. |
| Technologia | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy. |
| Technologia opcjonalna | Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. |

Proszę uzupełnić tabelkę

13.14. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



| Pytanie | Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje) |
|--|---|
| <p>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</p> | <p>Analiza Problemu Decyzyjnego: Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: sierpień 2018)</p> <p>Analiza kliniczna: Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych: 13.08.2018)</p> |
| <p>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</p> | |
| <p>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</p> | <p>Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.</p> |
| <p>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</p> | <p>Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3., a bardziej szczegółowe informacje znajdują się w oddzielnym dokumencie pt. <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4.</p> |
| <p>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4 oraz rozdz. 13.1.</p> |
| <p>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4. • metodyki badań: rozdz. 2.4. |
| <p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p> | <p>Nie odnaleziono przeglądów systematycznych, w których oceniano produkt złożony zawierający rozuwastatynę z ezetymibem. W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono 1 przegląd systematyczny dotyczący terapii skojarzonej.</p> |
| <p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 5., rozdz. 8 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 2. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 8 (Dyskusja). |
| <p>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p> | |
| <p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 5.1 oraz rozdz. 5.2; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 4.</p> |
| <p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2.; rozdz. 13.1.3.</p> |
| <p>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 13.1.</p> |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



| | |
|---|---|
| <p><i>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</i></p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 13.1.3.; 13.2.</p> |
| <p><i>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</i></p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 13.4. • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 13.4. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5.; rozdz. 13.4. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 13.4. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 13.4. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 13.4. • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 13.4. • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 13.4. |
| <p><i>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</i></p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5.</p> |
| <p><i>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</i></p> | <p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 6.1., rozdz. 13.12.</p> |
| <p><i>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</i></p> | <p>Nie dotyczy.</p> |
| <p><i>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</i></p> | <p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 11.</p> |
| <p><i>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</i></p> | <p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: nie dotyczy. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: nie dotyczy.</p> |

13.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

| | |
|---|--|
| Tytuł analizy klinicznej: | Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań. |
| Autorzy analizy klinicznej: | [REDAKOWANE] |
| Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr): | 24.08.2018 |

Proszę uzupełnić tabelkę

| Pytanie | Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje) |
|--|--|
| 1. Informacje wstępne | |
| <i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i> | Tak, str. 2. |
| <i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i> | Tak, str. 2. |
| <i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i> | Tak, str. 2. |
| <i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i> | Tak, str. 2. |
| <i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i> | Tak, rozdz. 1. |
| 2. Analiza kliniczna | |
| 2.1. Dane | |
| <i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i> | Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 13.1. |
| <i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i> | Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3. |
| <i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i> | Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 13.1.; protokół w Aneksie (13.13 Tabele pomocnicze) |
| 2.1.1. Źródła danych | |
| <i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMBASE?</i> | Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 13.1. |
| <i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i> | Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 13.1. |
| <i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i> | Tak, rozdz. 13.1.2. |
| <i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i> | Tak, rozdz. 13.1.2. |
| <i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> | Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 13.1. |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. | |
| 2.1.2. Strategia wyszukiwania | |
| <i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i> | Tak, rozdz. 13.1.1 i rozdz. 13.1.2. |
| <i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategię różniącą się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i> | Tak, rozdz. 13.1. |
| <i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i> | Tak, rozdz. 13.1. |
| <i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania. | Tak, rozdz. 13.1. |
| 2.1.3. Selekcja informacji | |
| <i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i> | Tak, rozdz. 13.1.3. |
| <i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i> | Tak, rozdz. 2.6.; rozdz. 5.; rozdz. 7. |
| <i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i> | Tak, rozdz. 13.1. |
| <i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i> | Tak, rozdz. 13.1. |
| <i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i> | Tak, rozdz. 13.1.; rozdz. 2.2 i 2.3 . |
| <i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i> | Tak, rozdz. 13.1.; rozdz. 2.6. |
| <i>Czy w analizie przejrzystość podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i> | Tak, rozdz. 13.1.; rozdz. 13.1.3. |
| <i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i> | Tak, rozdz. 13.1.3. |
| <i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i> | Tak, rozdz. 13.13. |
| 2.1.4. Ocena jakości informacji | |
| <i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy</i> | Tak, rozdz. 8 (Dyskusja). |

| | |
|---|--|
| <i>wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i> | |
| <i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i> | Tak, rozdz. 13.7. |
| <i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i> | Tak, rozdz. 13.8. |
| <i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i> | Tak, rozdz. 13.9. |
| <i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i> | Tak, rozdz. 13.10. |
| <i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i> | Nie dotyczy. |
| 2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych | |
| <i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i> | Nie odnaleziono badań wtórnych, w których oceniano wnioskowany produkt złożony. Opisano dodatkowo 2 metaanalizy - w rozdz. 6.2. (Dodatkowa ocena bezpieczeństwa) oraz 8. (Dyskusja). |
| <i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej ?</i> | Tak, rozdz. 5.; rozdz. 7. |
| <i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i> | Tak, rozdz. 8 (Dyskusja). |
| <i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i> | Tak, rozdz. 8 (Dyskusja). |
| <i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i> | Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 13.4. |
| <i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i> | Tak, rozdz. 13.4. |
| <i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i> | Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 13.4. |
| <i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i> | Tak, rozdz. 5. |
| <i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i> | Tak, rozdz. 8 (Dyskusja), rozdz. 13.4. |
| <i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i> | Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 13.13 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych). |
| 2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności | |
| <i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i> | Tak, rozdz. 5. |
| <i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i> | Nie dotyczy. |
| <i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i> | Tak, rozdz. 5.; Streszczenie (tabelaryczne zestawienie). |
| 2.2.1. Synteza jakościowa | |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



| | |
|---|------------------------------|
| <i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i> | Tak, rozdz. 5. |
| <i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i> | Tak, Streszczenie. |
| <i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i> | Tak, rozdz. 5. |
| <i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i> | Nie dotyczy. |
| <i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i> | Tak, Streszczenie. |
| <i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). | Tak, rozdz. 5. |
| 2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa) | |
| <i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i> | Nie dotyczy. |
| <i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i> | Nie dotyczy. |
| <i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i> | Nie dotyczy. |
| 2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe | |
| <i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i> | Tak, rozdz. 5.1.; 5.2. |
| <i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i> | Tak, rozdz. 5. |
| <i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i> | Tak, rozdz. 5. |
| <i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i> | Tak, rozdz. 5.; rozdz. 13.1. |
| <i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network metaanalysis), • metaregresję. | Zastosowano metodę Buchera. |
| <i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednio pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). | Nie dotyczy. |

| | |
|--|--|
| <i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i> | Nie dotyczy; możliwe było wykonanie porównania metodą Buchera |
| <i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i> | Tak, rozdz. 5.; rozdz. 9 (Ograniczenia). |
| 2.3. Ocena bezpieczeństwa | |
| <i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i> | Tak, rozdz. 5.2.; rozdz. 6. |
| <i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i> | Tak, rozróżnienie na ciężkie i o jakimkolwiek nasileniu |
| <i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i> | Tak |
| <i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i> | Tak, rozdz. 6.2. |
| <i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i> | Nie dotyczy. |
| <i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i> | Tak, rozdz. 6.1. |
| <i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i> | Nie uzyskano dostępu do PSUR |
| <i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i> | Ocena dotyczy bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu złożonego, jak i leczenia skojarzonego. |
| <i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i> | Zawężenie takie podyktowane było ograniczeniami związanymi z porównaniem pośrednim. |
| 2.4. Przedstawienie wyników | |
| <i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i> | Tak, rozdz. 5. |
| <i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i> | Nie dotyczy |
| <i>Czy wyniki metaanalizy zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i> | Nie dotyczy. |
| <i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i> | Nie dotyczy. |
| <i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i> | Nie dotyczy. |
| <i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i> | Nie dotyczy. |
| <i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i> | Nie dotyczy. |
| <i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i> | Tak, rozdz. 5.; rozdz. 7. |
| <i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i> | Tak, Streszczenie. |
| <i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i> | Nie dotyczy |
| 2.5. Ograniczenia | |

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



| | |
|---|---------------------|
| <i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i> | Tak, rozdz. 9. |
| <i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i> | Tak, rozdz. 9. |
| <i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i> | Tak, rozdz. 9. |
| <i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i> | Tak, rozdz. 9. |
| 2.6. Dyskusja | |
| <i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i> | Tak, rozdz. 8. |
| <i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i> | Nie dotyczy. |
| <i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i> | Tak, rozdz. 8. |
| <i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i> | Tak, rozdz. 8. |
| <i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i> | Dodatkowo rozdz. 6. |
| 2.7. Wnioski końcowe | |
| <i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i> | Tak, rozdz. 10. |
| <i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i> | Tak, rozdz. 10. |
| <i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i> | Tak, rozdz. 10. |
| <i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i> | Tak, rozdz. 10. |
| <i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i> | Tak, rozdz. 10. |