

Mizetam[®] (ezetymib/atorwastatyna) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, czerwiec 2021

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Polpharma SA
ul. Bobrowiecka 6
00-728 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez firmę Polpharma SA.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
1 Cel pracy	8
2 Metodyka	10
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	10
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	10
2.3 Strategia ekstrakcji danych	13
2.4 Ocena jakości informacji	14
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)	14
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)	14
3 Wyniki przeglądu systematycznego	16
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych	16
3.1.1 Opracowania pierwotne	16
3.1.2 Badania efektywności praktycznej	17
3.1.3 Opracowania wtórne	18
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	19
3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy	19
3.4 Ocena jakości informacji	22
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	24
4 Analiza wyników badań pierwotnych	25
4.1 Skuteczność leczenia	26
4.1.1 Względna zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej	27
4.1.2 Względna zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej	27
4.2 Profil bezpieczeństwa	28
4.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem	29
4.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane	29
4.2.3 Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem	30
4.2.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	31
4.2.5 Próby wątrobowe	31
4.2.6 Zgony	32
4.2.7 Pozostałe zdarzenia niepożądane	32
5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa	34
5.1 VigAccess	34
5.2 ADRReports	34
6 Analiza wyników efektywności praktycznej	36

7	Dyskusja i ograniczenia	37
7.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	37
7.2	Zidentyfikowane ograniczenia	40
7.2.1	Ograniczenia analizy	40
7.2.2	Ograniczenia dostępnych danych	41
7.3	Wyniki innych analiz	42
7.4	Siła dowodów	42
8	Wnioski	44
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych		45
	Identyfikacja opracowań pierwotnych	45
	Identyfikacja badań efektywności praktycznej.....	46
	Identyfikacja opracowań wtórnych.....	48
Aneks 2. Prace włączone do opracowania		50
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania		51
	Badania pierwotne	51
	Badania efektywności praktycznej	68
	Opracowania wtórne.....	69
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych		79
	clinicaltrials.gov	79
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych		80
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych		81
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania		83
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania		84
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań		85
Aneks 10. Formularze ekstrakcji danych		86
Aneks 11. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne		87
Spis rysunków		92
Spis tabel		93
Bibliografia		95

Wykaz skrótów i akronimów

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

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Mizetam®) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, produkt leczniczy Mizetam® jest aktualnie zarejestrowany jako:

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Metody

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

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

Wyniki

Do dnia 18 maja 2021 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna 1 pracę (badanie Bays 2015) pełnotekstową opisującą 2 kontrolowane próby kliniczne. W zakresie badań efektywności praktycznej i opracowań wtórnych, żadna z prac nie spełniła wszystkich założonych kryteriów włączenia do niniejszej analizy. Zidentyfikowane badanie RCT (Bays 2015) oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu Bays 2015 była procentowa zmiana poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej. W ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, wykazano, że w przypadku hipercholesterolemii, zmiana poziomu LDL jest preferowaną oraz wiarygodną miarą efektywności, która w bezpośredni sposób związana jest z twardymi punktami

końcowymi, tj. udowodniono, że obniżenie poziomu LDL-C zapobiega zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Drugorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu Bays 2015 była procentowa zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych (TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteiny B) w odniesieniu do wartości wyjściowej.

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

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

W zakresie bezpieczeństwa:

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

Wnioski

Podsumowując, na podstawie wyników uzyskanych z badania Bays 2015, wykazano, że zastosowanie preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna stanowi równie skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu hipercholesterolemii w porównaniu z terapią skojarzoną za pomocą obecnie refundowanych produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna). Ponadto, należy podkreślić, że przyjmowanie preparatów złożonych zwiększa poziom dostosowywania się pacjentów do zaleceń lekarza (ang. *compliance*) oraz zwiększa wygodę pacjenta.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Mizetam®) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL [ChPL Mizetam], produkt leczniczy Mizetam® jest aktualnie zarejestrowany jako:

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Mizetam].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Wskazanie aktualnie zarejestrowane: leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą, u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu które są podawane w takich samych dawkach. [Redacted text block]
Interwencja (I)	Produkt złożony, zawierający ezetymib i atorwastatynę w jednej tabletkie (ezetymib/atorwastatyna):

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • ezetymib 10 mg/atorwastatyna 10 mg; • ezetymib 10 mg/atorwastatyna 20 mg; • ezetymib 10 mg/atorwastatyna 40 mg.
Komparator (C)	<p>Terapia skojarzona prowadzona jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi ezetymib i atorwastatynę (ezetymib + atorwastatyna), w dawkach adekwatnych jak te w preparacie złożonym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ezetymib 10 mg + atorwastatyna 10 mg; • ezetymib 10 mg + atorwastatyna 20 mg; • ezetymib 10 mg + atorwastatyna 40 mg.
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej. <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania pierwotne: randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną; • Opracowania z zakresu efektywności praktycznej; • Opracowania wtórne: przeglądy systematyczne i metaanalizy.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

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

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

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

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

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

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 18.05.2021.


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

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

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

względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Pacjenci z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu które są podawane w takich samych dawkach.</p> 	<p>Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.</p>
Interwencja	<p>Produkt złożony, zawierający ezetymib i atorwastatynę w jednej tabletkie (ezetymib/atorwastatyna). Nie stosowano ograniczenia co do dawek preparatu. Głównym kryterium włączenia były przede wszystkim badania w których porównano preparat złożony z terapią skojarzoną za pomocą dwóch oddzielnych tabletek ezetymibu i atorwastatyny podawanych w takich samych dawkach jak te w preparacie złożonym.</p>	<p>Brak pojedynczej tabletki, tj. stosowanie ezetymibu lub atorwastatyny w dwóch oddzielnych tabletkach.</p>
Komparatory	<p>Terapia skojarzona prowadzona jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi ezetymib i atorwastatynę (ezetymib + atorwastatyna), w dawkach adekwatnych jak te w preparacie złożonym.</p>	<p>Brak terapii skojarzonej, tj. ezetymib lub atorwastatyna stosowane w monoterapii. Ezetymib i atorwastatyna stosowane w innych dawkach niż w preparacie złożonym z jednej tabletki.</p>
Punkty końcowe	<p>W zakresie skuteczności leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej. <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem; • poważne zdarzenia niepożądane; 	<p>Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.</p>

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

Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

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

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 10). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełnotekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych^{*}. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełnotekstowej. W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

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

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

gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwił przeprowadzenie porównania.

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

2.4 Ocena jakości informacji

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

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

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

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

Do wykonania analiz użyto oprogramowania arkusza Excel 2016.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

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

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

mean difference, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania arkusza Excel 2016.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

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

W toku przeszukiwań baz danych 1500 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 103 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 1 pracę, która opisywała 2 badania RCT.

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

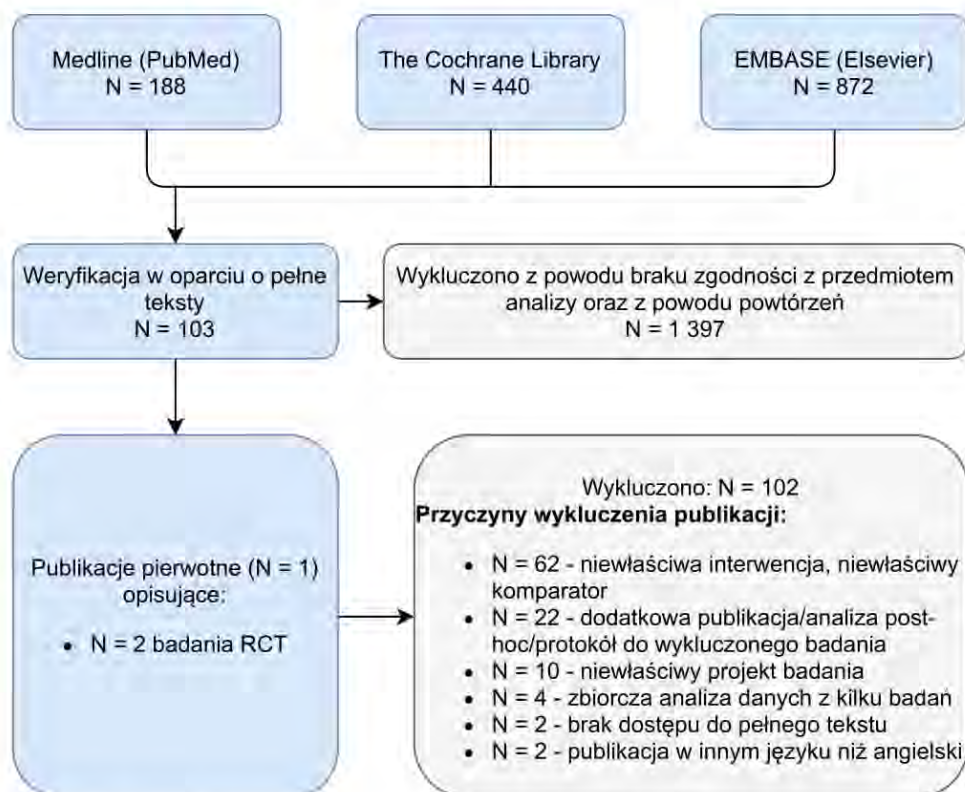
- 1 pracę dotyczącą dwóch randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych porównujących preparat złożony z terapią skojarzoną za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego [Bays 2015].

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

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

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

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



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

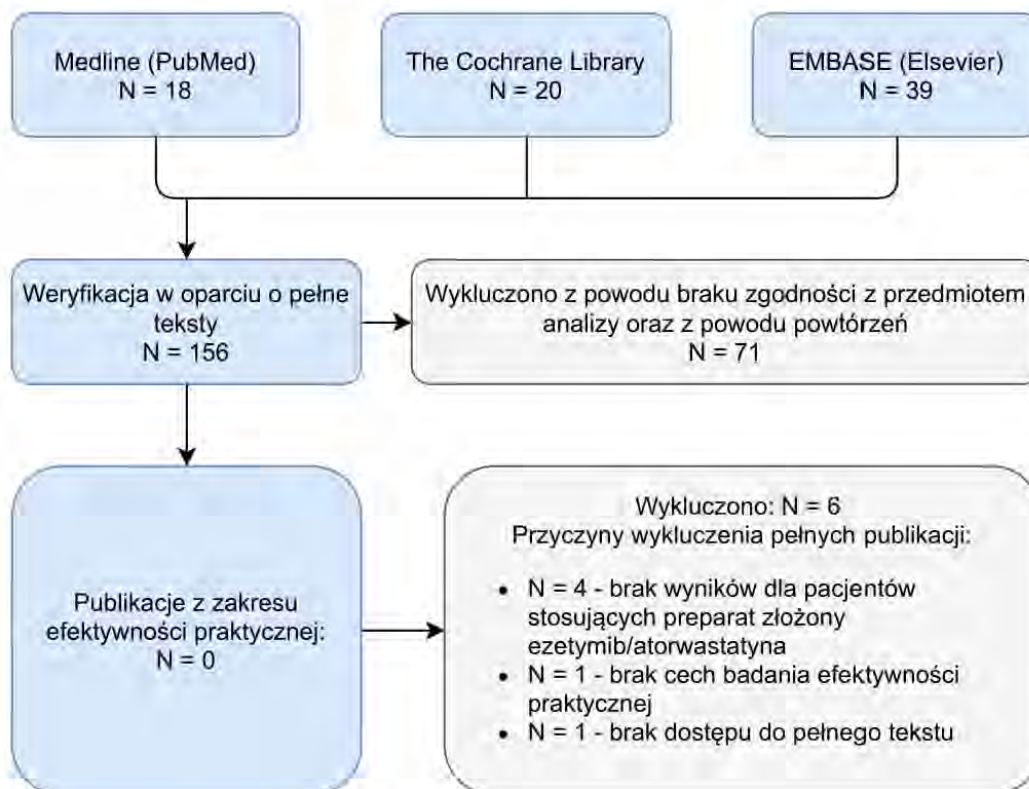
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 77 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 6 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Żadna ze zidentyfikowanych prac nie spełniła kryteriów włączenia do niniejszej analizy, tj. nie zidentyfikowano badania w którym oceniano stosowanie preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna (jedna tabletką) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

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

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

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



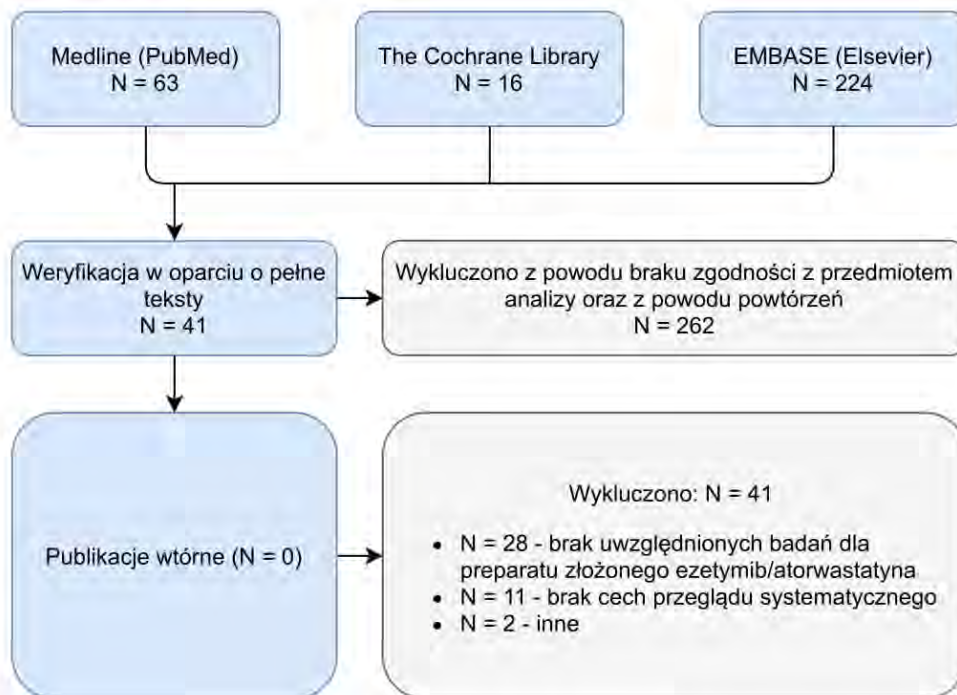
3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 303 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 41 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Żadne opracowanie nie spełniło kryteriów włączenia do analizy.

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

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

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



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

Poszukiwano opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego założone kryteria.

3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

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

Tab. 5. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Akronim badania: Bays 2015</p> <p>Źródło finansowania: badanie finansowane przez Merck & Co.</p>	<p>Badanie której fazy: wielośrodkowe, randomizowane badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby (pacjenci przyjmujący preparat złożony otrzymywali dodatkowo placebo celem zaślepienia). W Bays 2015 uwzględniono 2 badania w układzie naprzemiennym (<i>crossover studies</i>). Każde z badań miało po dwa okresy. Oba okresy dzielił 6-tygodniowy czas „wypłukania”, w trakcie którego pacjenci otrzymywali placebo.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie 1: ezetymib 10 mg/atorwastatyna 20 mg (preparat złożony) • Badanie 2: ezetymib 10 mg/atorwastatyna 40 mg (preparat złożony) <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie 1: ezetymib 10 mg + atorwastatyna 20 mg terapia skojarzone za pomocą dwóch oddzielnych tabletek; • Badanie 2: ezetymib 10 mg + atorwastatyna 40 mg terapia skojarzone za pomocą dwóch oddzielnych tabletek. <p>Czas obserwacji: 2 × 6 tygodni (każdą z interwencji stosowano 6 tygodni).</p> <p>Hipoteza: w badaniu sprawdzano równoważność testowanych grup.</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni wieku od 18 do 80 lat; • Hipercholesterolemia; • Pacjenci z niskim, umiarkowanym i umiarkowanym do wysokiego ryzykiem (ryzyko oceniane zgodnie z wytycznymi NCEP ATP III) nieleczeni statynami z LDL-C w zakresie od 130 do 300 mg/dL (pacjenci z niskim ryzykiem), od 100 do 300 mg/dL (pacjenci z umiarkowanym ryzykiem) oraz od 100 do 275 mg/dL (pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego ryzykiem) lub pacjenci przyjmujący obecnie statyny lub ezetymib w skojarzeniu ze statynami z LDL-C w przedziale zdefiniowanym dla pacjentów naiwnych, mogący przerwać dotychczasowe leczenie. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Co najmniej 2-krotne przekroczenie prawidłowego poziomu aminotransferaz wątrobowych (ALT, AST); • Kinaza kreatyninowa (CK) \geq 3 razy powyżej poziomu prawidłowego; • TG >400 mg/dL; • Miopatia lub rabdomioliza w wyniku leczenia statynami lub ezetymibem; • Nadwrażliwość lub nietolerancja atorwastatyny lub ezetymibu; • Zastoinowa niewydolność serca (klasa III NYHA), niekontrolowane zaburzenia rytmu serca, homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna lub afereza LDL; • Częściowe obejście jelita krętego, bypass żołądka, lub inne istotne zaburzenia wchłaniania jelitowego; 	<p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia. <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych (TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteiny B) w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia; • Analiza bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; • Istotna klinicznie choroba nerek. <p>Liczba pacjentów</p> <p>Analiza skuteczności: <i>per protocol</i> (PP)</p> <p>Analiza bezpieczeństwa: wszyscy, którzy dostali co najmniej 1 dawkę leku</p> <p>Badanie 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • E/A 10/20 mg: 203, pacjenci z tego ramienia w II okresie przyjmowali terapię skojarzoną Ezetymib + Atorwastatyna • E + A 10 + 20 mg: 203, pacjenci z tego ramienia w okresie II przyjmowali Ezetymib /Atorwastatyna FDC (<i>fixed doses combination</i>) <p>Badanie 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • E/A 10/40 mg: 164, pacjenci z tego ramienia w II okresie przyjmowali terapię skojarzoną Ezetymib + Atorwastatyna • E + A 10 + 40 mg: 164, pacjenci z tego ramienia w okresie II przyjmowali Ezetymib /Atorwastatyna FDC (<i>fixed doses combination</i>) 	

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

3.4 Ocena jakości informacji

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

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

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

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

- procentową zmianę poziomu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej.

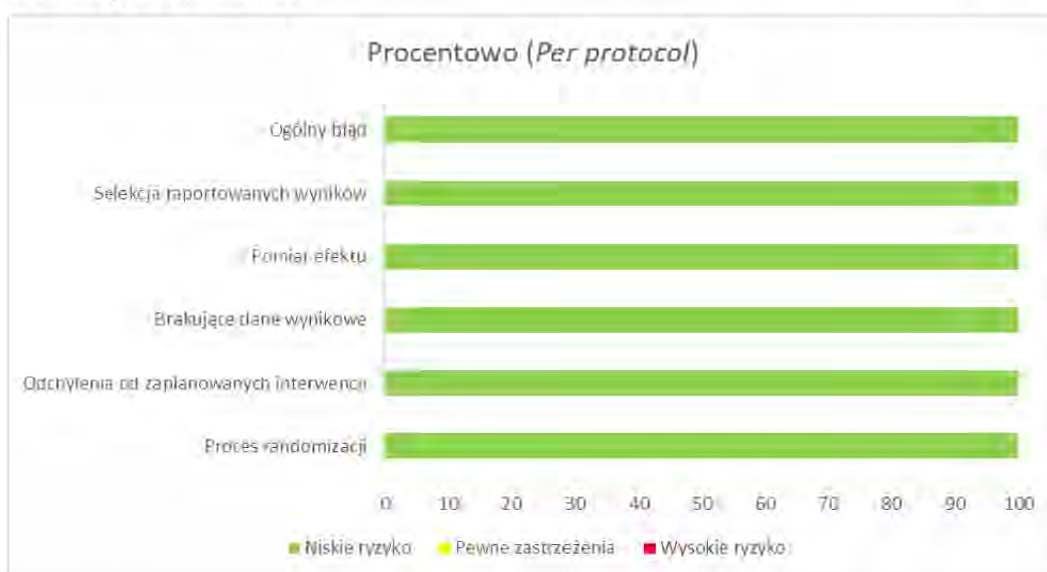
W przypadku Badania Bays 2015, dla wszystkich analizowanych domen uzyskano niskie ryzyko popętnienia błędu systematycznego, a tym samym uzyskano ogólne niskie ryzyko popętnienia błędu systematycznego.

W badaniu Bays 2015 randomizacja była przeprowadzona w sposób prawidłowy (randomizacja blokowa), a jej kod poprawnie ukryty [autorzy badania podali, że na etapie alokacji pacjentów do grup nikt z personelu medycznego (badacz, monitor, personel w ośrodku regionalnym i centralnym, pacjent) nie wiedział do której z dwóch grup trafił pacjent]. Wyjściowe dane demograficzne były porównywalne dla wszystkich ramion leczenia uwzględnionych w Bays 2015. Badanie Bays 2015 opisano jako podwójnie zaślepienie. W badaniu zastosowano także podwójne maskowanie (ang. *double dummy*), polegające na podaniu pacjentom dodatkowej tabletki (placebo) w grupach pacjentów otrzymujących preparat złożony. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji *per protocol* (PP) –

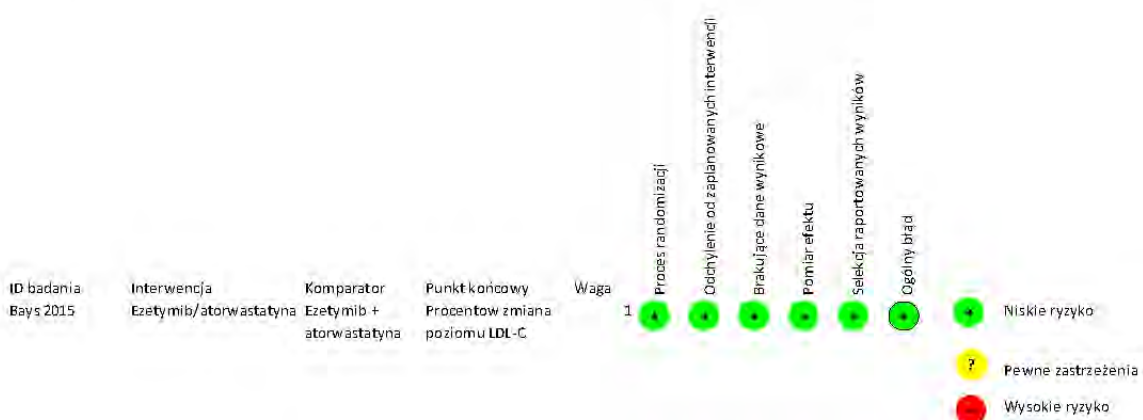
analiza podstawowa, tj. analiza zgodna z protokołem, z której wykluczono pacjentów z określonymi odchyleniami od protokołu. W przypadku względnej zmiany poziomu LDL-C analizę przeprowadzono również w populacji FAS, tj. całej analizowanej populacji. W publikacji zaznaczono, że w populacji FAS uzyskano adekwatne wyniki jak w populacji PP. W celu oceny procentowej zmiany poziomu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej, w badaniu zastosowano odpowiednie metody pomiaru wyników (poziom LDL-C mierzono przy wykorzystaniu formuły Friedewalda). W publikacji Bays 2015 zaznaczono, że dysponowano protokołem badania (oddzielny protokół dla badania 1. i 2.).

Szczegółowe wyniki przeprowadzonej oceny jakości zidentyfikowanych badań RCT podsumowano na Rys. 4 i Rys. 5.

Rys. 4. Procentowe podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych domenach.



Rys. 5. Podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych domenach.



3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonym badaniu RCT z populacją określoną w ramach niniejszego wniosku, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

██████████ Głównie kryterium włączenia do badania stanowiła hipercholesterolemia. Jak omówiono w ramach analizy problemu decyzyjnego, występowanie hipercholesterolemii jest niekwestionowanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (zwłaszcza choroby niedokrwiennej serca) zarówno u mężczyzn, jak i kobiet [Modrzejewski 2010; Wong 1991]. Wyniki badań epidemiologicznych, jak również badań oceniających zmiany angiograficzne lub objawy kliniczne potwierdziły znaczenie cholesterolu frakcji LDL w patogenezie miażdżycy [Modrzejewski 2010]. ██████████

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu Bays 2015, na którym oparto analizę, jest zmiana poziomu cholesterolu LDL. Drugorzędowe punkty końcowe stanowią procentową zmianę poziomu pozostałych parametrów lipidowych (TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteiny B). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danego postępowania terapeutycznego. W badaniu Bays 2015 nie oceniano „twardych” punktów końcowych. Jak wspomniano powyżej, głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu Bays 2015 była zmiana poziomu cholesterolu LDL – surogat. W ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, wykazano, że w przypadku hipercholesterolemii, zmiana poziomu LDL jest preferowaną oraz wiarygodną miarą efektywności, która w bezpośredni sposób związana jest z twardymi punktami końcowymi, tj. udowodniono, że obniżenie poziomu LDL-C zapobiega zdarzeniom sercowo-naczyniowym [CTT, APD Mizetam].

4 Analiza wyników badań pierwotnych

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

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

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

Do badania Bays 2015 kwalifikowano pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią zarówno leczonych jak i nieleczonych statynami przed włączeniem do badania. [REDACTED]

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

Jak omówiono w ramach analizy problemu decyzyjnego, występowanie hipercholesterolemii jest niekwestionowanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (zwłaszcza choroby niedokrwiennej serca) zarówno u mężczyzn, jak i kobiet [Modrzejewski 2010; Wong 1991]. Wyniki badań epidemiologicznych, jak również badań oceniających zmiany angiograficzne lub objawy kliniczne potwierdziły znaczenie cholesterolu frakcji LDL w patogenezie miażdżycy [Modrzejewski 2010]. [REDACTED]

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

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

- Badanie 1.: zarówno do ramienia terapii złożonej jak i do ramienia terapii skojarzonej zakwalifikowano po 203 pacjentów. W pierwszym okresie badania pacjenci z grupy eksperymentalnej otrzymywali preparat złożony: ezetymib/atorwastatyna w dawce 10/20 mg/d (podawany w postaci jednej tabletki), natomiast pacjenci z grupy kontrolnej przyjmowali terapię skojarzoną ezetymib + atorwastatyna 10 mg/d + 20 mg/d (podawaną w postaci dwóch oddzielnych preparatów). W drugim okresie badania nastąpiło skrzyżowanie tj. pacjentów z grupy eksperymentalnej zakwalifikowano do terapii skojarzonej, natomiast pacjentów z grupy kontrolnej do terapii złożonej. Każdy z okresów badania trwał po 6 tygodni.
- Badanie 2.: zarówno do ramiona terapii złożonej jak i do ramiona terapii skojarzonej zakwalifikowano po 164 pacjentów. W pierwszym okresie badania pacjenci z grupy eksperymentalnej otrzymywali preparat złożony: ezetymib/atorwastatyna w dawce 10/40 mg/d (podawany w postaci jednej tabletki), natomiast pacjenci z grupy kontrolnej przyjmowali terapię skojarzoną ezetymib + atorwastatyna 10 mg/d + 40 mg/d (podawaną w postaci dwóch oddzielnych preparatów). W drugim okresie badania nastąpiło skrzyżowanie tj. pacjentów z grupy eksperymentalnej zakwalifikowano do terapii skojarzonej, natomiast pacjentów z grupy kontrolnej do terapii złożonej. Każdy z okresów badania trwał po 6 tygodni.

4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

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

Drugorzędowy punkt końcowy:

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

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

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

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

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

W zakresie względnej (procentowej) zmiany poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej, w żadnym z badań (badanie 1., badanie 2.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – patrz Tab. 6.

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

Tab. 6. Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej.

Bays 2015	Preparat złożony ezetymib/atorwastatyna			Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD*	N	Średnia	SD*	MD (95% CI)	Wartość p
Badanie 1	353	-54	17,25	346	-53,8	17,8	-0,20 (-2,80; 2,40)	0,878
Badanie 2	280	-58,9	17,07	280	-58,7	17,7	-0,20 (-3,08; 2,68)	0,890

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

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

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

W zakresie względnej (procentowej) zmiany poziomu pozostałych parametrów lipidowych (TS, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteina B) w odniesieniu do wartości wyjściowej, w żadnym z badań (badanie 1., badanie 2.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – patrz Tab. 7.

Tab. 7. Względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej.

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

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

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

4.2 Profil bezpieczeństwa

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

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

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

4.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w żadnym z badań (badanie 1., badanie 2.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – patrz Tab. 8.

Tab. 8. Zdarzenia niepożądane ogółem.

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

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

4.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

W zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, w żadnym z badań (badanie 1., badanie 2.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – patrz Tab. 9.

Tab. 9. Poważne zdarzenia niepożądane.

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo jakie poważne zdarzenia niepożądane, wystąpiły u pacjentów biorących udział w badaniu Bays 2015a. Niniejsze dane uzyskano ze strony clinicaltrials.gov. W zakresie częstości występowania poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych, w żadnym z badań (badanie 1., badanie 2.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – patrz Tab. 10.

Tab. 10. Rodzaje poważnych zdarzeń niepożądanych (clinicaltrials.gov).

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zawał serca							
Badanie 1.	1/383 (0,3%)	0/388 (0,0%)	3,05 (0,12; 75,04)	0,496	0,26 (-0,46; 0,98)	0,476	-
Badanie 2.	0/303 (0,0%)	1/313 (0,3%)	0,34 (0,01; 8,46)	0,513	-0,32 (-1,21; 0,57)	0,481	-
Kardiomiopatia stresowa							
Badanie 1.	0/383 (0,0%)	1/388 (0,3%)	0,34 (0,01; 8,29)	0,506	-0,26 (-0,97; 0,46)	0,479	-
Dodatkowe skurcze komorowe							
Badanie 1.	0/383 (0,0%)	1/388 (0,3%)	0,34 (0,01; 8,29)	0,506	-0,26 (-0,97; 0,46)	0,479	-
Niestabilna dławica piersiowa							
Badanie 2.	1/303 (0,3%)	0/313 (0,0%)	3,11 (0,13; 76,62)	0,488	0,33 (-0,57; 1,23)	0,474	-
Choroba wieńcowa							
Badanie 2.	0/303 (0,0%)	1/313 (0,3%)	0,34 (0,01; 8,46)	0,513	-0,32 (-1,21; 0,57)	0,481	-
Niedokrwiennie zapalenie jelita grubego							
Badanie 1.	0/383 (0,0%)	1/388 (0,3%)	0,34 (0,01; 8,29)	0,506	-0,26 (-0,97; 0,46)	0,479	-
Hipokaliemia							
Badanie 1.	1/383 (0,3%)	0/388 (0,0%)	3,05 (0,12; 75,04)	0,496	0,26 (-0,46; 0,98)	0,476	-
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego							
Badanie 2.	1/303 (0,3%)	0/313 (0,0%)	3,11 (0,13; 76,62)	0,488	0,33 (-0,57; 1,23)	0,474	-
Sepsa							
Badanie 2.	1/303 (0,3%)	0/313 (0,0%)	3,11 (0,13; 76,62)	0,488	0,33 (-0,57; 1,23)	0,474	-
Rak podstawonokomórkowy							
Badanie 1.	0/383 (0,0%)	1/388 (0,3%)	0,34 (0,01; 8,29)	0,506	-0,26 (-0,97; 0,46)	0,479	-
Rak płaskonabłonkowy							
Badanie 2.	1/303 (0,3%)	0/313 (0,0%)	3,11 (0,13; 76,62)	0,488	0,33 (-0,57; 1,23)	0,474	-

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

4.2.3 Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem, w żadnym z badań (badanie 1., badanie 2.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – patrz Tab. 11.

Tab. 11. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem.*

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

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

* Zdarzenia określone przez badacza jako zdarzenia związane z leczeniem.

4.2.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, w żadnym z badań (badanie 1., badanie 2.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – patrz Tab. 12.

Tab. 12. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania.

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

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

4.2.5 Próby wątrobowe

W zakresie wyników badań laboratoryjnych (próby wątrobowe), w żadnym z badań (badanie 1., badanie 2.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – patrz Tab. 13.

Tab. 13. Próby wątrobowe.*

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

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

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

4.2.6 Zgony

W badaniu Bays 2015a nie odnotowano żadnych zgonów – patrz Tab. 14.

Tab. 14. Zgony.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Badanie 1.	0/383 (0,0%)	0/0 (0,0%)	-	-	--	-	-
Badanie 2.	0/303 (0,0%)	0/313 (0,0%)	-	-	-	-	-

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

4.2.7 Pozostałe zdarzenia niepożądane

W zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych (raportowanych w badaniu Bays 2015a), w żadnym z badań (badanie 1., badanie 2.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy pacjentami otrzymującymi preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) a pacjentami stosującymi terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – patrz Tab. 15.

Tab. 15. Pozostałe zdarzenia niepożądane.

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

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

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

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

5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

5.1 VigiAccess

Na stronie internetowej międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (*WHO Uppsala Monitoring Centre*) nie zidentyfikowano żadnych danych dotyczących preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę [vigiaccess]. Data ostatniego wyszukiwania: 31.05.2021 r.

5.2 ADRReports

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących preparat złożony ezetymib/atorwastatyna odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* [EudraVigilance] prowadzonej przez EMA. Data ostatniego wyszukiwania: 31.05.2021 r.

Tab. 16. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ezetymib/atorwastatynę (dane raportowane z datą odcięcia: 29.05.2021).

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodów medycznych	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	14	0	14
Zaburzenia serca	33	9	42
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0	0	0
Zaburzenia ucha i błędnika	16	10	26
Zaburzenia endokrynologiczne	1	1	2
Zaburzenia oka	23	12	35
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	156	62	218
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	174	58	232
Zaburzenia wątroby	72	2	74
Zaburzenia układu immunologicznego	11	2	13
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	24	11	35
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	41	43	84
Nieprawidłowe wyniki badań	179	36	215
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	30	11	41
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	350	89	439
Choroby nowotworowe	4	2	6

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodów medycznych	Łącznie
Zaburzenia układu nerwowego	112	50	162
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	0	0
Problemy związane z produktem	13	14	27
Zaburzenia psychiczne	45	27	72
Zaburzenia nerek i układu moczowego	21	10	31
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	21	4	25
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	38	28	66
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	124	29	153
Sytuacje społeczne	1	1	2
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	8	5	13
Zaburzenia naczyniowe	23	12	35
Łącznie	1534	528	2062

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

W toku przeszukiwań baz danych 77 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 6 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Żadna ze zidentyfikowanych prac nie spełniła kryteriów włączenia do niniejszej analizy, tj. nie zidentyfikowano badania w którym oceniano stosowanie preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna (jedna tabletką) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniu Katzmann 2020 porównano stosowanie preparatów złożonych statyna/ezetymib względem terapii skojarzonej za pomocą oddzielnych składowych preparatu złożonego, tj. statyna + ezetymib w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, przy czym wyniki podano łącznie dla wszystkich analizowanych statyn. Nie wyodrębniono wyników dla preparatu złożonego atorwastatyna/ezetymib. W badaniu nie podano również jaki odsetek pacjentów otrzymywał taki preparat, co uniemożliwiło uwzględnienie tego badania w ramach niniejszej analizy.

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Mizetam®) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL [ChPL Mizetam], produkt leczniczy Mizetam® jest aktualnie zarejestrowany jako:

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

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

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

Do dnia 18 maja 2021 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna 1 pracę (badanie Bays 2015) pełnotekstową opisującą 2 kontrolowane próby kliniczne. Jedyne zidentyfikowane badanie RCT porównujące preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) z terapią skojarzoną za pomocą dwóch oddzielnych składowych preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna). W zakresie badań efektywności praktycznej i opracowań wtórnych, żadna z prac nie spełniła wszystkich założonych kryteriów włączenia do niniejszej

analizy. Zidentyfikowane badanie RCT (Bays 2015) oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

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

Skuteczność leczenia

Tab. 17. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności leczenia (procentowa zmiana poziomu poszczególnych parametrów lipidowych względem wartości wyjściowej) – badanie Bays 2015.

Bays 2015	Preparat złożony ezetymib/atorwastatyna			Terapia skojarzona ezetymib + atorwastatyna			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD*	N	Średnia	SD*	MD (95% CI)	Wartość p
LDL-C								
Badanie 1	353	-54	17,25	346	-53,8	17,8	-0,20 (-2,80; 2,40)	0,878
Badanie 2	280	-58,9	17,07	280	-58,7	17,7	-0,20 (-3,08; 2,68)	0,890
TC								
Badanie 1.	353	-38,1	12,46	346	-38,5	13,29	0,40 (-1,51; 2,31)	0,682
Badanie 2.	280	-43	12,81	280	-42,9	12,81	-0,10 (-2,22; 2,02)	0,926
TG								
Badanie 1.	353	-28,3	41,22	346	-29,9	24,67	1,60 (-3,42; 6,62)	0,533
Badanie 2.	280	-36,2	39,27	280	-36,2	23,5	0,00 (-5,36; 5,36)	1,000
HDL-C								
Badanie 1.	353	5,4	12,46	346	4,6	12,34	0,80 (-1,04; 2,64)	0,394
Badanie 2.	280	2,3	12,81	280	2,6	12,81	-0,30 (-2,42; 1,82)	0,781
Nie-HDL-C								
Badanie 1.	353	-50,1	15,34	346	-50,2	16,13	0,10 (-2,23; 2,43)	0,933
Badanie 2.	280	-55,4	16,22	280	-55,2	15,37	-0,20 (-2,82; 2,42)	0,881
Apolipoproteina B								
Badanie 1.	352**	-42,6	15,32	345**	-43,3	15,16	0,70 (-1,56; 2,96)	0,545
Badanie 2.	278**	-48,7	14,46	279**	-48,3	14,49	-0,40 (-2,80; 2,00)	0,745

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

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

Bezpieczeństwo leczenia

Tab. 18. Podsumowanie wyników z zakresu bezpieczeństwa leczenia – badanie Bays 2015.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zdarzenia niepożądane ogółem							
Badanie 1.	94/383 (24,5%)	103/388 (26,5%)	0,90 (0,65; 1,24)	0,524	-2,00 (-8,16; 4,15)	0,524	-

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Badanie 2.	91/303 (30,0%)	86/313 (27,5%)	1,13 (0,80; 1,61)	0,483	2,56 (-4,59; 9,71)	0,483	-
Poważne zdarzenia niepożądane							
Badanie 1.	2/383 (0,5%)	4/388 (1,0%)	0,50 (0,09; 2,77)	0,430	-0,51 (-1,75; 0,73)	0,420	-
Badanie 2.	3/303 (1,0%)	2/313 (0,6%)	1,56 (0,26; 9,37)	0,630	0,35 (-1,07; 1,77)	0,628	-
Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem							
Badanie 1.	15/383 (3,9%)	17/388 (4,4%)	0,89 (0,44; 1,81)	0,746	-0,46 (-3,28; 2,35)	0,746	-
Badanie 2.	25/303 (8,3%)	16/313 (5,1%)	1,67 (0,87; 3,19)	0,122	3,14 (-0,80; 7,08)	0,118	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem							
Badanie 1.	6/383 (1,6%)	10/388 (2,6%)	0,60 (0,22; 1,67)	0,330	-1,01 (-3,02; 1,00)	0,324	-
Badanie 2.	5/303 (1,7%)	8/313 (2,6%)	0,64 (0,21; 1,98)	0,438	-0,91 (-3,17; 1,36)	0,433	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia związane ze stosowanym leczeniem							
Badanie 1.	5/383 (1,3%)	8/388 (2,1%)	0,63 (0,20; 1,94)	0,419	-0,76 (-2,57; 1,06)	0,414	-
Badanie 2.	3/303 (1,0%)	5/313 (1,6%)	0,62 (0,15; 2,60)	0,510	-0,61 (-2,39; 1,17)	0,504	-
Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia							
Badanie 1.	1/383 (0,3%)	1/388 (0,3%)	1,01 (0,06; 16,26)	0,993	0,00 (-0,71; 0,72)	0,993	-
Badanie 2.	0/303 (0,0%)	1/313 (0,3%)	0,34 (0,01; 8,46)	0,513	-0,32 (-1,21; 0,57)	0,481	-
ALT $\geq 3 \times$ ULN							
Badanie 1.	1/383 (0,3%)	1/388 (0,3%)	1,01 (0,06; 16,26)	0,993	0,00 (-0,71; 0,72)	0,993	-
Badanie 2.	1/303 (0,3%)	2/313 (0,6%)	0,51 (0,05; 5,71)	0,589	-0,31 (-1,40; 0,78)	0,580	-
ALT $\geq 5 \times$ ULN							
Badanie 1.	0/383 (0,0%)	1/388 (0,3%)	0,34 (0,01; 8,29)	0,506	-0,26 (-0,97; 0,46)	0,479	-
Badanie 2.	1/303 (0,3%)	0/313 (0,0%)	3,11 (0,13; 76,62)	0,488	0,33 (-0,57; 1,23)	0,474	-
AST $\geq 3 \times$ ULN							
Badanie 1.	1/383 (0,3%)	1/388 (0,3%)	1,01 (0,06; 16,26)	0,993	0,00 (-0,71; 0,72)	0,993	-
ALT i AST $\geq 3 \times$ ULN							
Badanie 1.	0/383 (0,0%)	1/388 (0,3%)	0,34 (0,01; 8,29)	0,506	-0,26 (-0,97; 0,46)	0,479	-
Zdarzenia związane z pęcherzykiem żółciowym							
Badanie 2.	0/303 (0,0%)	1/313 (0,3%)	0,34 (0,01; 8,46)	0,513	-0,32 (-1,21; 0,57)	0,481	-
Zdarzenia związane z przewodem pokarmowym							
Badanie 1.	17/383 (4,4%)	14/388 (3,6%)	1,24 (0,60; 2,55)	0,558	0,83 (-1,94; 3,60)	0,558	-
Badanie 2.	16/303 (5,3%)	19/313 (6,1%)	0,86 (0,44; 1,71)	0,672	-0,79 (-4,44; 2,86)	0,672	-

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Reakcje alergiczne							
Badanie 1.	4/383 (1,0%)	4/388 (1,0%)	1,01 (0,25; 4,08)	0,985	0,01 (-1,42; 1,44)	0,985	-
Badanie 2.	5/303 (1,7%)	3/313 (1,0%)	1,73 (0,41; 7,32)	0,454	0,69 (-1,10; 2,49)	0,450	-
CK $\geq 10 \times$ ULN							
Badanie 1.	1/383 (0,3%)	0/388 (0,0%)	3,05 (0,12; 75,04)	0,496	0,26 (-0,46; 0,98)	0,476	-
CK $\geq 10 \times$ ULN + objawy ze strony mięśni							
Badanie 1.	1/383 (0,3%)	0/388 (0,0%)	3,05 (0,12; 75,04)	0,495	0,26 (-0,46; 0,98)	0,476	-

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

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

7.2.1 Ograniczenia analizy

- Analizę przeprowadzono w szerszej populacji niż populacja wnioskowana. Wnioskowane wskazania brzmi: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL [ChPL Mizetam], produkt leczniczy Mizetam® jest aktualnie zarejestrowany jako:

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

[Redacted text block]

- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania w którym oceniano stosowanie preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna (jedna tabletką) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniu Katzmann 2020 porównano stosowanie preparatów złożonych statyna/ezetymib względem terapii skojarzonej za

pomocą oddzielnych składowych preparatu złożonego, tj. statyna + ezetymib w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, przy czym wyniki podano łącznie dla wszystkich analizowanych statyn. Nie wyodrębniono wyników dla preparatu złożonego atorwastatyna/ezetymib. W badaniu nie podano również jaki odsetek pacjentów otrzymywał taki preparat, co uniemożliwiło uwzględnienie tego badania w ramach niniejszej analizy.

- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, dotyczącego porównania preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna względem terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny – brak możliwości porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi wynikami (większość zidentyfikowanych opracowań wtórnych odnosiła się do badań porównujących terapię skojarzoną względem monoterapii atorwastatyną i ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia została wykluczona z niniejszej analizy).

7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- Niewielką liczbę badań włączonych do analizy skuteczności w zakresie porównania terapii złożonej względem terapii skojarzonej – zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna, w którym charakterystyka wejściowa pacjentów nie w pełni odpowiadała wnioskowanej populacji:

- Do badania Bays 2015a kwalifikowano pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią zarówno leczonych jak i nieleczonych statynami przed włączeniem do badania. [REDACTED]

[REDACTED]

Jak omówiono w ramach analizy problemu decyzyjnego, występowanie hipercholesterolemii jest niekwestionowanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (zwłaszcza choroby niedokrwiennej serca) zarówno u mężczyzn, jak i kobiet [Modrzejewski 2010; Wong 1991]. Wyniki badań epidemiologicznych, jak również badań oceniających zmiany angiograficzne lub objawy kliniczne potwierdziły znaczenie cholesterolu frakcji LDL w patogenezie miażdżycy [Modrzejewski 2010]. [REDACTED]

[REDACTED]

- W badaniu Bays 2015 nie oceniano „twardych” punktów końcowych. Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu Bays 2015 była zmiana poziomu cholesterolu LDL – surogat. Okres obserwacji w badaniu Bays 2015 był stosunkowo krótki, tj. 6 tygodni, czyli niewystarczający do oceny skuteczności zastosowanego leczenia w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych. Przy czym należy podkreślić, że w ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, wykazano, że w przypadku hipercholesterolemii, zmiana poziomu LDL jest preferowaną oraz wiarygodną miarą efektywności, która w bezpośredni sposób związana jest

z twardymi punktami końcowymi, tj. udowodniono, że obniżenie poziomu LDL-C zapobiega zdarzeniom sercowo-naczyniowym [CTT, APD Mizetam]. Ponadto zmiana poziomu LDL-C stanowiła również podstawowy punkt końcowy oceniany we wnioskach dla innych preparatów złożonych zawierających połączenie ezetymibu i statyny [AWA Atozet, AWA Ezheron Duo].

- Analizę skuteczności w badaniu Bays 2015 przedstawiono dla populacji *per protocol*, tj. analiza zgodna z protokołem, z której wykluczono pacjentów z określonymi odchyleniami od protokołu. W przypadku względnej zmiany poziomu LDL-C (pierwszorzędowy punkt końcowy) analizę przeprowadzono również w populacji FAS, tj. całej analizowanej populacji. W publikacji zaznaczono, że w populacji FAS uzyskano adekwatne wyniki jak w populacji PP.
- W badaniu Bays 2015 oceniano preparat złożony stosowany w dwóch różnych dawkach: ezetymib 10 mg/atorwastatyna 20 mg i ezetymib 10 mg/atorwastatyna 40 mg. Powyżej wymienione dawki porównano z terapią skojarzoną za pomocą dwóch oddzielnych tabletek ezetymibu i atorwastatyny podawanych w adekwatnych dawkach jak te w preparacie złożonym. W ramach niniejszego wniosku, oprócz powyżej wymienionych prezentacji preparatu Mizetam® (10/20 i 10/40 mg), uwzględniono również prezentację 10 mg/10 mg, dla której nie zidentyfikowano żadnych badań. Przy czym należy podkreślić, że wnioski płynące z porównania preparatów złożonych 10/20 mg i 10/40 mg, będą również adekwatne dla dawki 10 mg/10 mg.
- W badaniu Bays 2015 zmiany poziomu parametrów lipidowych były raportowane bez podania parametrów zmienności. W celu obliczenia własnych statystyk przyjęto parametry zmienności raportowane na stronie clinicaltrials.gov.

7.3 Wyniki innych analiz

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

7.4 Siła dowodów

Przegląd badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatem złożonym wskazuje na umiarkowaną ocenę siły dowodów – prezentowane dane pochodzą z 1 randomizowanego badania klinicznego, w którym łącznie uczestniczyło 734 pacjentów, w tym 367 leczonych preparatem złożonym. Badanie włączone do przeglądu charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Aspektem mogącym ograniczyć

się dowodów płynącą z niniejszego badania, jest charakterystyka wejściowa pacjentów, która nie w pełni odpowiada wnioskowanej populacji.

Nie mniej jednak brak jest podstaw do podważenia wiarygodności wyników otrzymanych z badania Bays 2015a, ponieważ nieuzasadnione wydaje się, aby preparat złożony był mniej skuteczny od terapii skojarzonej substancjami czynnymi wchodzącymi w skład tego preparatu złożonego podawanymi oddzielnie. Ponadto, przyjmowanie preparatów złożonych zwiększa poziom dostosowywania się pacjentów do zaleceń lekarza (ang. *compliance*) oraz zwiększa wygodę pacjenta.

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

8 Wnioski

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

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 18.05.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Atorvastatin"[Mesh]	6 785
#2	Atorvastatin[Text Word]	10 179
#3	Atorvastatin Calcium[Text Word]	282
#4	Liptonorm[Text Word]	2
#5	Lipitor[Text Word]	212
#6	Atorvastatin Calcium Hydrate[Text Word]	1
#7	Atorvastatin Calcium Anhydrous[Text Word]	3
#8	Atorvastatin Calcium Trihydrate[Text Word]	6
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	10 225
#10	Ezetimibe[MeSH Terms]	2 243
#11	Ezetimibe[Text Word]	3 761
#12	Ezetimib[Text Word]	37
#13	Ezetrol[Text Word]	23
#14	Zetia[Text Word]	46
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	3 774
#16	#9 AND #15	466
#17	randomized controlled trial[pt]	531 996
#18	controlled clinical trial[pt]	621 289
#19	randomized[tiab]	564 930
#20	clinical trials as topic[mesh:noexp]	195 850
#21	randomly[tiab]	358 143
#22	trial[ti]	239 795
#23	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1 329 179
#24	animals [mh] NOT humans [mh]	4 829 805
#25	#23 NOT #24	1 227 706
#26	#16 AND #25	188

Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 18.05.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Atorvastatin] explode all trees	1 758
#2	Atorvastatin	5 520

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#3	Atorvastatin Calcium	1 077
#4	Liptonorm	3
#5	Lipitor	173
#6	Atorvastatin Calcium Hydrate	2
#7	Atorvastatin Calcium Anhydrous	0
#8	Atorvastatin Calcium Trihydrate	6
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	5 534
#10	MeSH descriptor: [Ezetimibe] explode all trees	775
#11	Ezetimibe	1 763
#12	Ezetimib	39
#13	Ezetrol	42
#14	Zetia	29
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1 776
#16	#9 AND #15	440

Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 18.05.2021.

Identyfikator zapytania	'atorvastatin plus ezetimibe'/exp OR 'atorvastatin plus ezetimibe'	Wynik
#1	'atorvastatin plus ezetimibe'/exp OR 'atorvastatin plus ezetimibe'	114
#2	'atorvastatin'/exp OR 'atorvastatin'	39 888
#3	'ezetimibe'/exp OR 'ezetimibe'	11 965
#4	#2 AND #3	4 414
#5	#1 OR #4	4 414
#6	#5 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	872

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 18.05.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Atorvastatin"[Mesh]	6 785
#2	Atorvastatin[Text Word]	10 179
#3	Atorvastatin Calcium[Text Word]	282
#4	Liptonorm[Text Word]	2
#5	Lipitor[Text Word]	212
#6	Atorvastatin Calcium Hydrate[Text Word]	1
#7	Atorvastatin Calcium Anhydrous[Text Word]	3

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#8	Atorvastatin Calcium Trihydrate[Text Word]	6
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	10 225
#10	Ezetimibe[MeSH Terms]	2 243
#11	Ezetimibe[Text Word]	3 761
#12	Ezetimib[Text Word]	37
#13	Ezetrol[Text Word]	23
#14	Zetia[Text Word]	46
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	3 774
#16	#9 AND #15	466
#17	fixed-dose combination*[Text Word]	3 715
#18	fixed dose combination*[Text Word]	3 715
#19	FDC[Text Word]	2 604
#20	single pill combination*[Text Word]	326
#21	single-pill combination*[Text Word]	326
#22	SPC[Text Word]	5 898
#23	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	11 634
#24	#16 AND #23	18

Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 18.05.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Atorvastatin] explode all trees	1 758
#2	Atorvastatin	5 520
#3	Atorvastatin Calcium	1 077
#4	Liptonorm	3
#5	Lipitor	173
#6	Atorvastatin Calcium Hydrate	2
#7	Atorvastatin Calcium Anhydrous	0
#8	Atorvastatin Calcium Trihydrate	6
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	5 534
#10	MeSH descriptor: [Ezetimibe] explode all trees	775
#11	Ezetimibe	1 763
#12	Ezetimib	39
#13	Ezetrol	42
#14	Zetia	29
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1 776
#16	#9 AND #15	440
#17	fixed-dose combination*[Text Word]	4 267
#18	fixed dose combination*[Text Word]	8 675

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#19	FDC[Text Word]	1 171
#20	single pill combination*[Text Word]	746
#21	single-pill combination*[Text Word]	230
#22	SPC[Text Word]	469
#23	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	9 664
#24	#16 AND #23	20

Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 18.05.2021.

Identyfikator zapytania	'atorvastatin plus ezetimibe'/exp OR 'atorvastatin plus ezetimibe'	Wynik
#1	'atorvastatin plus ezetimibe'/exp OR 'atorvastatin plus ezetimibe'	114
#2	'atorvastatin'/exp OR 'atorvastatin'	39 888
#3	'ezetimibe'/exp OR 'ezetimibe'	11 965
#4	#2 AND #3	4 414
#5	#1 OR #4	4 414
#6	'fixed dose combination'/exp OR 'fixed dose combination'	5 393
#7	'single pill combination'/exp OR 'single pill combination'	464
#8	#6 OR #7	5 814
#9	#5 AND #8	39

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 25. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 18.05.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Atorvastatin"[Mesh]	6 785
#2	Atorvastatin[Text Word]	10 179
#3	Atorvastatin Calcium[Text Word]	282
#4	Liptonorm[Text Word]	2
#5	Lipitor[Text Word]	212
#6	Atorvastatin Calcium Hydrate[Text Word]	1
#7	Atorvastatin Calcium Anhydrous[Text Word]	3
#8	Atorvastatin Calcium Trihydrate[Text Word]	6
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	10 225
#10	Ezetimibe[MeSH Terms]	2 243
#11	Ezetimibe[Text Word]	3 761
#12	Ezetimib[Text Word]	37

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#13	Ezetrol[Text Word]	23
#14	Zetia[Text Word]	46
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	3 774
#16	#9 AND #15	466
#17	#16 Filters: Review	63

Tab. 26. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 18.05.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Atorvastatin] explode all trees	1 758
#2	Atorvastatin	5 520
#3	Atorvastatin Calcium	1 077
#4	Liptonorm	3
#5	Lipitor	173
#6	Atorvastatin Calcium Hydrate	2
#7	Atorvastatin Calcium Anhydrous	0
#8	Atorvastatin Calcium Trihydrate	6
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	5 534
#10	MeSH descriptor: [Ezetimibe] explode all trees	775
#11	Ezetimibe	1 763
#12	Ezetimib	39
#13	Ezetrol	42
#14	Zetia	29
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1 776
#16	#9 AND #15 AND Review	16

Tab. 27. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 18.05.2021.

Identyfikator zapytania	'atorvastatin plus ezetimibe'/exp OR 'atorvastatin plus ezetimibe'	Wynik
#1	'atorvastatin plus ezetimibe'/exp OR 'atorvastatin plus ezetimibe'	114
#2	'atorvastatin'/exp OR 'atorvastatin'	39 888
#3	'ezetimibe'/exp OR 'ezetimibe'	11 965
#4	#2 AND #3	4 414
#5	#1 OR #4	4 414
#6	#5 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	224

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

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

Tab. 28. Spis badań włączonych do przeglądu.

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

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 29. Prace wykluczone z przeglądu – badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Arimura 2012	Arimura, Miura S, Ike A, Sugihara M, Iwata A, Nishikawa H, Kawamura A, Saku, K. Comparison of the efficacy and safety of statin and statin/Ezetimibe therapy after coronary stent implantation in patients with stable angina. <i>J Cardiol.</i> 2012 Aug;60(2):111-8.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną.
Assmann 2008	Assmann G, Kannenberg F, Ramey DR, Musliner TA, Gutkin SW, Veltri EP. Effects of Ezetimibe, simvastatin, Atorvastatin, and Ezetimibe-statin therapies on non-cholesterol sterols in patients with primary hypercholesterolemia. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2008 Jan;24(1):249-59.	Analiza post-hoc wykluczonego badania Ballantyne 2003.
Azar 2010	Azar RR, Badaoui G, Sarkis A, Azar M, Aydanian H, Harb S, Achkouty G, Kassab R. Effect of Ezetimibe/Atorvastatin combination on oxidized low density lipoprotein cholesterol in patients with coronary artery disease or coronary artery disease equivalent. <i>Am J Cardiol.</i> 2010 Jul 15;106(2):193-7.	Dodatkowa publikacja do wykluczonego badania Azar 2010.
Azar 2011	Azar M, Valentin E, Badaoui G, Kassab R, Sarkis A, Azar RR. Comparison of the effects of combination Atorvastatin (40 mg) + Ezetimibe (10 mg) versus Atorvastatin (40 mg) alone on secretory phospholipase A2 activity in patients with stable coronary artery disease or coronary artery disease equivalent. <i>Am J Cardiol.</i> 2011 Jun 1;107(11):1571-4.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną.
Ballantyne 2003	Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP; Ezetimibe Study Group. Effect of Ezetimibe coadministered with Atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. <i>Circulation.</i> 2003 May 20;107(19):2409-15. Epub 2003 Apr 28.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną oraz placebo.
Ballantyne 2004	Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, Strony J, Alizadeh J, Suresh R, Veltri EP. Long-term safety and tolerability profile of Ezetimibe and Atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia. <i>Int J Clin Pract.</i> 2004 Jul;58(7):653-8.	Dodatkowa publikacja do wykluczonego badania Ballantyne 2003, tj. kontynuacja.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Barbosa 2013	Barbosa SP, Lins LC, Fonseca FA, Matos LN, Aguirre AC, Bianco HT, Amaral JB, França CN, Santana JM, Izar MC. Effects of Ezetimibe on markers of synthesis and absorption of cholesterol in high-risk patients with elevated C-reactive protein. <i>Life Sci.</i> 2013 May 2;92(14-16):845-51	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną lub monoterapia ezetymibem.
Bays 2010a	Bays H, Conard S, Leiter LA, Bird S, Jensen E, Hanson ME, Shah A, Tershakovec AM. Are post-treatment low-density lipoprotein subclass pattern analyses potentially misleading? <i>Lipids Health Dis.</i> 2010 Nov 30;9:136.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną.
Bays 2010b	Bays HE, Conard SE, Leiter LA, Bird SR, Lowe RS, Tershakovec AM. Influence of age, gender, and race on the efficacy of adding Ezetimibe to Atorvastatin vs. Atorvastatin up-titration in patients at moderately high or high risk for coronary heart disease. <i>Int J Cardiol.</i> 2011 Dec 1;153(2):141-7.	Analiza post-hoc wykluczonych badań Conard 2008 i Leiter 2008
Bays 2013	Bays HE, Averna M, Majul C, Muller-Wieland D, De Pellegrin A, Giezek H, Lee R, Lowe RS, Brudi P, Triscari J, Farnier M. Efficacy and safety of Ezetimibe added to Atorvastatin versus Atorvastatin uptitration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. <i>Am J Cardiol.</i> 2013 Dec 15;112(12):1885-95.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną lub monoterapia rozuwastatyną.
Bays 2015b	Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, Robinson J, Zhao J, Hanotin C, Donahue S. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2015 Aug;100(8):3140-8.	Niewłaściwa interwencja. W badaniu uwzględniono następujące ramiona leczenia: alirokumab + atorwastatyna, atorwastatyna + ezetymib stosowane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną lub rozuwastatyną.
Bennett 2004	Bennett S, Sager P, Lipka L, Melani L, Suresh R, Veltri E; Ezetimibe Study Group. Consistency in efficacy and safety of Ezetimibe coadministered with statins for treatment of hypercholesterolemia in women and men. <i>J Womens Health (Larchmt).</i> 2004 Dec;13(10):1101-7.	Zbiorcza analiza danych z 4 badań klinicznych, z czego tylko 1 dotyczyło skojarzenia ezetymibu z atorwastatyną.
Ben-Yehuda 2011	Ben-Yehuda O, Wenger NK, Constance C, Zieve F, Hanson ME, Lin JX, Shah AK, Jones-Burton C, Tershakovec AM. The comparative efficacy of Ezetimibe added to Atorvastatin 10 mg versus uptitration to Atorvastatin 40 mg in subgroups of patients aged 65 to 74 years or greater than or equal to 75 years.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Blagden 2007	Blagden MD, Chipperfield R. Efficacy and safety of Ezetimibe co-administered with Atorvastatin in untreated patients with primary hypercholesterolaemia and coronary heart disease. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2007 Apr;23(4):767-75.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną.
Blom 2014	Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. <i>N Engl J Med.</i> 2014 May 8;370(19):1809-19.	Niewłaściwa interwencja, w badaniu nie uwzględniono ramienia wnioskowanej interwencji (atorwastatyna + ezetymib w jednej tabletkce). Ponadto randomizacja dotyczyła przydzielenia pacjentów do grupy ewolokumabu lub placebo. Okres kiedy pacjenci stosowali atorwastatynę + ezetymib lub samą monoterapię atorwastatyną nie podlegał randomizacji.
Bulut 2005	Bulut D, Hanefeld C, Bulut-Streich N, Graf C, Mügge A, Spiecker M. Endothelial function in the forearm circulation of patients with the metabolic syndrome--effect of different lipid-lowering regimens. <i>Cardiology.</i> 2005;104(4):176-80.	Niewłaściwy projekt badania, tj. nierandomizowane, niekontrolowane badanie.
Conard 2008	Conard SE, Bays HE, Leiter LA, Bird SR, Rubino J, Lowe RS, Tomassini JE, Tershakovec AM. Efficacy and safety of Ezetimibe added on to Atorvastatin (20 mg) versus uptitration of Atorvastatin (to 40 mg) in hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. <i>Am J Cardiol.</i> 2008 Dec 1;102(11):1489-94.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną.
Conard 2010	Conard S, Bays H, Leiter LA, Bird S, Lin J, Hanson ME, Shah A, Tershakovec AM. Ezetimibe added to Atorvastatin compared with doubling the Atorvastatin dose in patients at high risk for coronary heart disease with diabetes mellitus, metabolic syndrome or neither. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2010 Mar;12(3):210-8.	Analiza post-hoc do wykluczonego badania Leiter 2008.
Constance 2014	Constance C, Ben-Yehuda O, Wenger NK, Zieve F, Lin J, Hanson ME, Lowe RS, Tershakovec AM. Atorvastatin 10 mg plus Ezetimibe versus titration to Atorvastatin 40 mg: attainment of European and Canadian guideline lipid targets in high-risk subjects ≥ 65 years. <i>Lipids Health Dis.</i> 2014 Jan 13;13:13.	Analiza post-hoc wykluczonego badania Zieve 2010.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Cruz-Fernández 2005	Cruz-Fernández JM, Bedarida GV, Adgey J, Allen C, Johnson-Levonas AO, Massaad R. Efficacy and safety of Ezetimibe co-administered with ongoing Atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. <i>Int J Clin Pract.</i> 2005 Jun;59(6):619-7.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną.
Dai 2017	Dai YY, Zhang HS, Zhang XG, Guan QG, Gao Y, Li YZ, Zhang YL, Jia DL, Sun YX, Qi GX, Tian W. Statin-ezetimibe versus statin lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. <i>J Thorac Dis.</i> 2017 May;9(5):1345-1352.	Niewłaściwy projekt badania, tj. nierandomizowane badanie.
Davidson 2004	Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, Melani L, Sager PT, Lipka L, Strony J, Suresh R, Veltri E; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. <i>Int J Clin Pract.</i> 2004 Aug;58(8):746-55.	Zbiorcza analiza danych z 4 badań klinicznych, z czego tylko 1 (wykluczone z niniejszej analizy badanie Ballantyne 2003) dotyczyło skojarzenia ezetymibu z atorwastatyną.
Davies 2005	Davies GM, Cook JR, Erbey J, Alemao E, Veltri EP. Projected coronary heart disease risk benefit with ezetimibe. <i>Atherosclerosis.</i> 2005 Apr;179(2):375-8.	Zbiorcza analiza danych z 4 badań klinicznych, z czego tylko 1 (wykluczone badanie Ballantyne 2003) dotyczyło skojarzenia ezetymibu z atorwastatyną.
Derdemezis 2008	Derdemezis C, Filippatos T, Tselepis A, Mikhailidis D, Elisaf M. Effects of Ezetimibe, either alone or in combination with Atorvastatin, on serum visfatin levels: a pilot study. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2008 Aug;9(11):1829-37.	Niewłaściwy projekt badania, tj. nierandomizowane badanie.
Ebisawa 2015	Ebisawa S, Izawa A, Ueki Y, Hioki H, Minamisawa M, Hashizume N, Abe N, Kashima Y, Miura T, Takeuchi T, Motoki H, Okada A, Miyashita Y, Koyama J, Ikeda U. Impact of combination therapy with statin and ezetimibe on secondary prevention for post-acute myocardial infarction patients in the statin era. <i>Int J Cardiol Heart Vasc.</i> 2015 Aug 1;8:154-160.	Niewłaściwa interwencja, brak ramienia wnioskowanej interwencji, tj. atorwastatyny + ezetymibu stosowanych w jednej tabletkce. Ponadto w badaniu wykorzystywano atorwastatynę i prawastatynę, a wyniki prezentowano łącznie dla obu statyn.
Ferreira 2015	Ferreira CE, França CN, Izar MC, Camargo LM, Roman RM, Fonseca FA. High-intensity statin monotherapy versus moderate-intensity statin plus ezetimibe therapy: effects on vascular biomarkers. <i>Int J Cardiol.</i> 2015 Feb 1;180:78-9. doi	Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Fujisue 2021	Fujisue K, Yamanaga K, Nagamatsu S, Shimomura H, Yamashita T, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakaino N, Miyazaki T, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Sakamoto K, Izumiya Y, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H, Tsujita K. Effects of Statin Plus Ezetimibe on Coronary Plaques in Acute Coronary Syndrome Patients with Diabetes Mellitus: Sub-Analysis of PRECISE-IVUS Trial. J Atheroscler Thromb. 2021 Feb 1;28(2):181-193. doi: 10.5551/jat.54726.	Dodatkowa publikacja do wykluczonego z niniejszej analizy badania PRECISE-IVUS Trial (Tsujita 2015b).
Fujisue 2018	Fujisue K, Nagamatsu S, Shimomura H, Yamashita T, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Sakamoto K, Izumiya Y, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H, Tsujita K. Impact of statin-ezetimibe combination on coronary atheroma plaque in patients with and without chronic kidney disease - Sub-analysis of PRECISE-IVUS trial. Int J Cardiol. 2018 Oct 1;268:23-26.	Dodatkowa publikacja do wykluczonego z niniejszej analizy badania PRECISE-IVUS Trial (Tsujita 2015b).
Gagné 2002a	Gagné C, Bays H.E, Weiss S.R, Mata P, Quinto K, Melino M, Cho M, Musliner T.A, Gumbiner B. Efficacy and safety of Ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia American Journal of Cardiology (2002) 90:10 (1084-1091). Date of Publication: 15 Nov 2002.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencją stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną.
Gagné 2002b	Gagné C, Gaudet D, Bruckert E; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of Ezetimibe coadministered with Atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation. 2002 May 28;105(21):2469-75.	Niewłaściwa interwencja, brak ramienia wnioskowanej interwencji, tj. atorwastatyny + ezetymibu stosowanych w jednej tabletkce. Ponadto w badaniu wykorzystywano atorwastatynę i simwastatynę, a wyniki prezentowano łącznie dla obu statyn.
Geiss 2005	Geiss HC, Otto C, Hund-Wissner E, Parhofer KG. Effects of Ezetimibe on plasma lipoproteins in severely hypercholesterolemic patients treated with regular LDL-apheresis and statins. Atherosclerosis. 2005 May;180(1):107-12. Epub 2004 Dec 29.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencją stanowiło podawanie atorwastatyny lub simwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną lub simwastatyną.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
González 2007	González CA, Rubio-Guerra AF, Pavía A, Redding FJ, Cervantes JL, Zacarías JL, Yza R, Carranza J, Fernández P, Morales E, Robles FJ, Leyva JL, Rodríguez L. Effectiveness and safety of ezetimibe added to statin therapy in patients with primary dyslipidaemia not achieving the LDL-C treatment goal on statin monotherapy. Clin Drug Investig. 2007;27(5):333-7.	Niewłaściwy projekt badania, tj. nierandomizowane, niekontrolowane badanie.
Gómez 2007	Gómez FJ, Moreira Andrés MN, Bohigas Roldán C, Herranz Puebla M. Beneficial effects of adding Ezetimibe to maximum-dose statins on serum lipid control in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrinología y Nutrición (2007) 54:3 (139-144). Date of Publication: March 2007.	Publikacja w języku hiszpańskim.
Hamdan 2011	Hamdan R, Hajj F, Kadry Z, Kassab R, Salame E, Aboujaoude S, Azar R, Badaoui G. Benefit and tolerability of the coadministration of Ezetimibe and Atorvastatin in acute coronary syndrome patients. J Med Liban. 2011 Apr-Jun;59(2):65-9.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną.
Her 2010	Her AY, Kim JY, Kang SM, Choi D, Jang Y, Chung N, Manabe I, Lee SH. Effects of Atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg, and Atorvastatin/Ezetimibe 5 mg/5 mg on lipoproteins and glucose metabolism. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2010 Jun;15(2):167-74.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną lub rozuwastatyną. Ponadto w badaniu oceniano ezetymib w niezarejestrowanej dawce (tj. 5 mg).
Hiro 2014	Hiro T, Hirayama A, Ueda Y, Komatsu S, Matsuoka H, Takayama T, Ishihara M, Hayashi T, Saito S, Kodama K; ZIPANGU investigators. Rationale and design of a randomized clinical study to investigate the effect of Ezetimibe, a cholesterol absorption inhibitor, on the regression of intracoronary plaque evaluated by non-obstructive angioscopy and ultrasound: The ZIPANGU study. J Cardiol. 2014 Dec;64(6):501-7.	Protokół do wykluczonego z niniejszej analizy badania ZIPANGU (Ueda 2017).
Hougaard 2016	Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P, Antonsen L, Junker A, Veien K, Jensen LO. Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial: Intravascular ultrasound with iMap: the OCTIVUS trial. Cardiovasc Revasc Med. 2017 Mar;18(2):110-117.	Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Hougaard 2019	Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P, Maehara A, Antonsen L, Junker A, Mintz GS, Jensen LO. Influence of Ezetimibe on Plaque Morphology in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Assessed by Optical Coherence Tomography: An OCTIVUS Sub-Study. <i>Cardiovasc Revasc Med.</i> 2020 Nov;21(11):1417-1424.	Dodatkowa publikacja do wykluczonego z niniejszej analizy badania Hougaard 2016.
Inazawa 2013	Inazawa T, Sakamoto K, Kohro T, Iijima R, Kitazawa T, Hirano T, Kawamura M, Tagami M, Tanaka A, Mori Y, Yamazaki T, Shiba T; RESEARCH Study Group. RESEARCH (Recognized effect of Statin and ezetimibe therapy for achieving LDL-C Goal), a randomized, doctor-oriented, multicenter trial to compare the effects of higher-dose statin versus ezetimibe-plus-statin on the serum LDL-C concentration of Japanese type-2 diabetes patients design and rationale. <i>Lipids Health Dis.</i> 2013 Oct 5;12:142.	Niewłaściwa interwencja, brak ramienia wnioskowanej interwencji, tj. atorwastatyny + ezetymibu stosowanych w jednej tabletkce. Ponadto wyniki prezentowane łącznie dla pitawastatyny (brak informacji jaki odsetek populacji stosował poszczególne statyny).
Jackowska 2016	Jackowska P, Pytel E, Koter-Michalak M, Olszewska-Banaszczyk M, Legeża A, Broncel M. The Effect of Combined Ezetimibe/Atorvastatin Therapy vs. Atorvastatin Monotherapy on the Erythrocyte Membrane Structure in Patients with Coronary Artery Disease: A Pilot Study. <i>Adv Clin Exp Med.</i> 2016 May-Jun;25(3):433-9.	Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną.
Jackowska 2019	Jackowska P, Chałubiński M, Łuczak E, Wojdan K, Gorzelak-Pabis P, Olszewska-Banaszczyk M, Broncel M. The influence of statin monotherapy and statin-ezetimibe combined therapy on FoxP3 and IL 10 mRNA expression in patients with coronary artery disease. <i>Adv Clin Exp Med.</i> 2019 Sep;28(9):1243-1248.	Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną lub monoterapię rozuwastatyną.
Japaridze 2016	Japaridze L, Sadunishvili M, Megreladze I. COMBINATION THERAPY EFFECTIVENESS OF EZETIMIBE AND ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME. <i>Georgian Med News.</i> 2016 Mar; (252):15-22.	Brak dostępu do pełnego tekstu, z abstraktu wynika, że w badaniu oceniano ezetymib + atorwastatynę podawane w oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną.
Japaridze 2017	Japaridze L, Sadunishvili M. The short-term effect of atorvastatin plus ezetimibe therapy versus atorvastatin monotherapy on clinical outcome in acute coronary syndrome patients by gender. <i>Kardiol Pol.</i> 2017;75(8):770-778.	Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną.
Kalogirou 2007	Kalogirou M, Tsimihodimos V, Saougos V, Lagos K, Tselepis A.D, Elisaf M. Effect of Ezetimibe on lipoprotein subfraction concentrations: The role of Atorvastatin pretreatment. <i>Archives of Medical Science</i> (2007) 3:4 (344-350). Date of Publication: December 2007.	Niewłaściwy projekt badania, tj. nierandomizowane badanie.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Kanat 2009	Kanat M, Serin E, Tunckale A, Yildiz O, Sahin S, Bolayirli M, Arinc H, Dirican A, Karagoz Y, Altuntas Y, Celebi H, Oguz A. A multi-center, open label, crossover designed prospective study evaluating the effects of lipid lowering treatment on steroid synthesis in patients with Type 2 diabetes (MODEST Study). J Endocrinol Invest. 2009 Nov;32(10):852-6.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną.
Koshelskaya 2017	Koshelskaya O.A, Sushkova A.S, Zhuravleva O.A, Vinnizkaya I.V, Brazovskaya N.G, Kravchenko E.S, Suslova T.E, Karpov R.S. Prediction of basal glycaemia dynamics during treatment with 6-month lipidlowering therapy in patients at high risk of cardiovascular disease. Diabetes Mellitus (2017) 20:5 (374-383). Date of Publication: 2017.	Publikacja w języku rosyjskim.
Kovarnik 2012	Kovarnik T, Mintz GS, Skalicka H, Kral A, Horak J, Skulec R, Uhrova J, Martasek P, Downe RW, Wahle A, Sonka M, Mrazek V, Aschermann M, Linhart A. Virtual histology evaluation of atherosclerosis regression during Atorvastatin and Ezetimibe administration: HEAVEN study Circ J. 2012;76(1):176-83. Epub 2011 Nov 10.	Niewłaściwa interwencja, brak ramienia wnioskowanej interwencji, tj. atorwastatyny + ezetymibu stosowanych w jednej tabletkce. Ponadto terapia standardowa nie była ograniczona wyłącznie do atorwastatyny (uwzględniono wiele rodzajów statyn, a wyniki prezentowano łącznie).
Kovarnik 2016	Kovarnik T, Chen Z, Wahle A, Zhang L, Skalicka H, Kral A, Lopez JJ, Horak J, Sonka M, Linhart A. Pathologic Intimal Thickening Plaque Phenotype: Not as Innocent as Previously Thought. A Serial 3D Intravascular Ultrasound Virtual Histology Study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017 Jan;70(1):25-33.	Dodatkowa publikacja do wykluczonego z niniejszej analizy badania Kovarnik 2012.
Krempf 2015	Krempf M, Simpson RJ Jr, Ramey DR, Brudi P, Giezek H, Tomassini JE, Lee R, Farnier M. Patient and physician factors influence decision-making in hypercholesterolemia: a questionnaire-based survey. Lipids Health Dis. 2015 May 19;14:45.	Dodatkowa publikacja do wykluczonego badania Bays 2013.
Lee 2011	Lee SH, Kang SM, Park S, Jang Y, Chung N, Choi D. The effects of statin monotherapy and low-dose statin/Ezetimibe on lipoprotein-associated phospholipase A ₂ . Clin Cardiol. 2011 Feb;34(2):108-12.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną. Ponadto w badaniu oceniano ezetymib w niezarejestrowanej dawce (tj. 5 mg).

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Lee 2012	Lee SH, Park S, Kang SM, Jang Y, Chung N, Choi D. Effect of Atorvastatin monotherapy and low-dose Atorvastatin/Ezetimibe combination on fasting and postprandial triglycerides in combined hyperlipidemia. <i>J Cardiovasc Pharmacol Ther.</i> 2012 Mar;17(1):65-71.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną. Ponadto w badaniu oceniano ezetymib w niezarejestrowanej dawce (tj. 5 mg).
Lee 2017	Lee CJ, Choi S, Cheon DH, Kim KY, Cheon EJ, Ann SJ, Noh HM, Park S, Kang SM, Choi D, Lee JE, Lee SH. Effect of two lipid-lowering strategies on high-density lipoprotein function and some HDL-related proteins: a randomized clinical trial. <i>Lipids Health Dis.</i> 2017 Feb 28;16(1):49.	Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną.
Leiter 2008	Leiter LA, Bays H, Conard S, Bird S, Rubino J, Hanson ME, Tomassini JE, Tershakovec AM. Efficacy and safety of Ezetimibe added on to Atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of Atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. <i>Am J Cardiol.</i> 2008 Dec 1;102(11):1495-501.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną.
Lins 2014	Lins LC, França CN, Fonseca FA, Barbosa SP, Matos LN, Aguirre AC, Bianco HT, do Amaral JB, Izar MC. Effects of Ezetimibe on endothelial progenitor cells and microparticles in high-risk patients. <i>Cell Biochem Biophys.</i> 2014 Sep;70(1):687-96.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną.
Lipka 2004	Lipka L, Sager P, Strony J, Yang B, Suresh R, Veltri E, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of coadministration of Ezetimibe and statins in elderly patients with primary hypercholesterolaemia. <i>Drugs Aging.</i> 2004;21(15):1025-32.	Zbiorcza analiza danych z 4 badań klinicznych, z czego tylko 1 (wykluczone badanie Ballantyne 2003) dotyczyło skojarzenia ezetymibu z atorwastatyną.
Liu 2017	Liu Z, Hao H, Yin C, Chu Y, Li J, Xu D. Therapeutic effects of atorvastatin and ezetimibe compared with double-dose atorvastatin in very elderly patients with acute coronary syndrome. <i>Oncotarget.</i> 2017 Jun 20;8(25):41582-41589.	Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną.
Liu 2018	Liu C, Liu Q, Xiao X. Effectiveness and safety of combinational therapy compared with intensified statin monotherapy in patients with coronary heart disease. <i>Exp Ther Med.</i> 2018 Jun;15(6):4683-4688.	Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Lou 2014	Luo P, Wang L.X, Zhu H.H, Du S, Wu S.L, Han Y.G, Wang G.G. Effects of Atorvastatin in combination with Ezetimibe on carotid atherosclerosis in elderly patients with hypercholesterolemia <i>Genetics and Molecular Research</i> (2014) 13:2 (2377-2384). Date of Publication: 3 Apr 2014.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną.
Luo 2016	Luo P, Wang L, Zhu H, Du S, Wang G, Ding S. Impact of Atorvastatin Combined with Ezetimibe for the Treatment of Carotid Atherosclerosis in Patients with Coronary Heart Disease. <i>Acta Cardiol Sin.</i> 2016 Sep;32(5):578-585.	Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną.
Malina 2015	Malina DM, Fonseca FA, Barbosa SA, Kasmus SH, Machado VA, França CN, Borges NC, Moreno RA, Izar MC. Additive effects of plant sterols supplementation in addition to different lipid-lowering regimens. <i>J Clin Lipidol.</i> 2015 Jul-Aug;9(4):542-52.	Niewłaściwa interwencja. W badaniu uwzględniono następujące ramiona leczenia: atorwastatyna + ezetymib stosowane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię atorwastatyną lub ezetymibem.
Matsue 2013	Matsue Y, Matsumura A, Suzuki M, Hashimoto Y, Yoshida M. Differences in action of Atorvastatin and Ezetimibe in lowering low-density lipoprotein cholesterol and effect on endothelial function: randomized controlled trial. <i>Circ J.</i> 2013;77(7):1791-8. Epub 2013 Apr 19.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną.
Meng 2020	Meng PN, Yin DL, Lu WQ, Xu T, You W, Wu ZM, Wu XQ, Ye F. Intensive statin versus low-dose statin + ezetimibe treatment for fibrous cap thickness of coronary vulnerable plaques. <i>Chin Med J (Engl).</i> 2020 Oct 20;133(20):2415-2421.	Niewłaściwy projekt badania, tj. nierandomizowane badanie.
Moro 2007	Moro J, Almenar L, Martínez-Dolz L, Izquierdo M, Agüero J, Sánchez-Lazaro I, Ortiz V, Salvador A. Ezetimibe in heart transplantation: initial experience. <i>Transplant Proc.</i> 2007 Sep;39(7):2389-92.	Niewłaściwy projekt badania, tj. nierandomizowane, niekontrolowane badanie.
Nakajima 2014	Nakajima N, Miyauchi K, Yokoyama T, Ogita M, Miyazaki T, Tamura H, Nishino A, Yokoyama K, Okazaki S, Kurata T, Suwa S, Daida H. Effect of combination of Ezetimibe and a statin on coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome: ZEUS trial (Ezetimibe Ultrasound Study) <i>IJC Metabolic and Endocrine</i> (2014) 3 (8-13). Date of Publication: June 2014.	Niewłaściwy projekt badania, tj. nierandomizowane badanie.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Nakamura 2012	Nakamura T, Hirano M, Kitta Y, Fujioka D, Saito Y, Kawabata K, Obata JE, Watanabe Y, Watanabe K, Kugiyama K. A comparison of the efficacy of combined ezetimibe and statin therapy with doubling of statin dose in patients with remnant lipoproteinemia on previous statin therapy. <i>J Cardiol.</i> 2012 Jul;60(1):12-7.	Niewłaściwa interwencja, brak ramienia wnioskowanej interwencji, tj. atorwastatyny + ezetymibu stosowanych w jednej tabletkach. Ponadto wyniki dla wszystkich statyn łącznie, brak wyodrębnionych wyników dla atorwastatyny (w skojarzeniu ATV przyjmowało ok. 7% pacjentów, a w monoterapii 20%).
Nicholls 2017	Nicholls SJ, Ray KK, Ballantyne CM, Beacham LA, Miller DL, Ruotolo G, Nissen SE, Riesmeyer JS; ACCENTUATE Investigators. Comparative effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition, statin or ezetimibe on lipid factors: The ACCENTUATE trial. <i>Atherosclerosis.</i> 2017 Jun;261:12-18. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.008.	Niewłaściwa interwencja, brak ramienia wnioskowanej interwencji, tj. atorwastatyny + ezetymibu stosowanych w jednej tabletkach.
Okada 2011	Okada K, Kimura K, Iwahashi N, Endo T, Himeno H, Fukui K, Kobayashi S, Shimizu M, Iwasawa Y, Morita Y, Wada A, Shigemasa T, Mochida Y, Shimizu T, Sawada R, Uchino K, Umemura S. Clinical usefulness of additional treatment with Ezetimibe in patients with coronary artery disease on statin therapy. - From the viewpoint of cholesterol metabolism. - <i>Circ J.</i> 2011;75(10):2496-504. Epub 2011 Aug 2.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny/rozuwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną lub rozuwastatyną.
Okada 2012	Okada K, Iwahashi N, Endo T, Himeno H, Fukui K, Kobayashi S, Shimizu M, Iwasawa Y, Morita Y, Wada A, Shigemasa T, Mochida Y, Shimizu T, Sawada R, Uchino K, Umemura S, Kimura K. Long-term effects of Ezetimibe-plus-statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels as compared with double-dose statin therapy in patients with coronary artery disease. <i>Atherosclerosis.</i> 2012 Oct;224(2):454-6.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny/rozuwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną lub rozuwastatyną.
Olszewska-Banaszczyk 2017	Olszewska-Banaszczyk M, Jackowska P, Gorzelak-Pabiś P, Pytel E, Koter-Michalak M, Broncel M. Comparison of the effects of rosuvastatin monotherapy and atorvastatin-ezetimibe combined therapy on the structure of erythrocyte membranes in patients with coronary artery disease. <i>Pharmacol Rep.</i> 2018 Apr;70(2):258-262.	Niewłaściwa interwencja i komparator. W badaniu oceniano atorwastatynę + ezetymib podawane w dwóch oddzielnych tabletkach oraz monoterapię rozuwastatyną.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Ostad 2009	Ostad MA, Eggeling S, Tschentscher P, Schwedhelm E, Böger R, Wenzel P, Meinertz T, Munzel T, Warnholtz A. Flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease is enhanced by high dose Atorvastatin compared to combined low dose Atorvastatin and Ezetimibe: results of the CEZAR study. <i>Atherosclerosis</i> . 2009 Jul;205(1):227-32.	Niewłaściwa interwencja i komparator. Ocenianą interwencję stanowiło podawanie atorwastatyny i ezetymibu w dwóch oddzielnych tabletkach. Natomiast komparatorem była monoterapia atorwastatyną.
Padhy 2013	Padhy BM, Yadav R, Gupta YK. Hypolipidaemic and anti-inflammatory effects of fixed dose combination of Atorvastatin plus Ezetimibe in Indian patients with dyslipidaemia. <i>Singapore Med J</i> . 2013 Feb;54(2):90-5.	Niewłaściwy komparator. W badaniu uwzględniono atorwastatynę + ezetymib stosowane w jednej tabletkie, natomiast jako komparator dla takiego połączenia uwzględniono monoterapię atorwastatyną. Ponadto w badaniu Padhy 2013 wyniki uzyskane w zakresie ocenianych parametrów lipidowych (TC, LDL-C, HDL-C, VLDL-C, TG, Ox-LDL-C) raportowano jako ich względną (procentową) zmianę w odniesieniu do wartości wyjściowej bez przedstawienia parametrów zmienności (SD/SE/95% przedziału ufności), dlatego też nie można ich było wykorzystać w celu przedstawienia własnych statystyk.
Pandey 2011	Shekhar Pandey A, Bissonnette S, Boukas S, Rampakakis E, Sampalis JS. Effectiveness and tolerability of ezetimibe co-administered with statins versus statin dose-doubling in high-risk patients with persistent hyperlipidemia: The EZE(STAT)2 trial.	Niewłaściwa interwencja, brak ramienia wnioskowanej interwencji, tj. atorwastatyny + ezetymibu stosowanych w jednej tabletkie. Ponadto spośród wszystkich statyn atorwastatynę w trakcie badania przyjmowało ok. 50% pacjentów, brak wyodrębnionych wyników dla tej substancji.
Pearson 2005	Pearson T, Denke M, McBride P, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness of the addition of ezetimibe to ongoing statin therapy in modifying lipid profiles and attaining low-density lipoprotein cholesterol goals in older and elderly patients: subanalyses of data from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Am J Geriatr Pharmacother</i> . 2005 Dec;3(4):218-28.	Dodatkowa publikacja do wykluczonego z niniejszej analizy badania Pearson 2005a.

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

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

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

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

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

Badania efektywności praktycznej

Tab. 30. Prace wykluczone z przeglądu – badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Katzmann 2020	Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, Fraas U, Smieszek T, Zappacosta S, Laufs U. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. Clin Res Cardiol. 2020 Sep 19.	Brak wyodrębnionych wyników dla pacjentów stosujących preparat złożony atorwastatyna/ezetymib. W badaniu analizowano dane łącznie dla wszystkich statyn, tj. dane dla preparatów złożonych statyna/ezetymib. Nie podano jaki odsetek pacjentów otrzymywał preparat złożony atorwastatyna/ezetymib.
Ma 2019	Ma YB, Chan P, Zhang Y, Tomlinson B, Liu Z. Evaluating the efficacy and safety of atorvastatin + ezetimibe in a fixed-dose combination for the treatment of hypercholesterolemia. Expert Opin Pharmacother. 2019 Jun;20(8):917-928.	Brak cech badania efektywności praktycznej. Publikacja Ma 2019 ma charakter przeglądu, w ramach którego omówiono farmakokinetykę, farmakodynamikę, skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo monoterapii atorwastatyną, monoterapii ezetymibem oraz terapii złożonej ezetymib/atorwastatyna. W Ma 2019 nie powołano się na żadne badania dotyczące efektywności praktycznej.
Tunceli 2010	Tunceli K, Sajjan SG, Ramey DR, Neff DR, Tershakovec AM, Hu XH, Tomassini JE, Foody JM. Switching from high-efficacy lipid-lowering therapies to simvastatin and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in coronary heart disease/coronary heart disease-equivalent patients. J Clin Lipidol. 2010 Nov-Dec;4(6):491-500.	Brak wyników dla pacjentów stosujących preparat złożony atorwastatyna/ezetymib. W badaniu uwzględniono pacjentów stosujących preparat złożony simwastatyna/ezetymib. W przypadku atorwastatyny uwzględniono jedynie pacjentów stosujących monoterapię atorwastatyną.
Lynch 2010	Lynch JT, Cooke CE, Rosen J, Gandhi S, Bullano MF. Managing dyslipidemia in primary care with restricted access to lipid-modifying therapy. Am Health Drug Benefits. 2010 Sep;3(5):340-9.	Brak wyników dla pacjentów stosujących preparat złożony atorwastatyna/ezetymib. W badaniu uwzględniono pacjentów stosujących preparat złożony simwastatyna/ezetymib. W przypadku atorwastatyny uwzględniono jedynie pacjentów stosujących monoterapię atorwastatyną.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Ha 2019	Ha D, Lee YJ, Chun Y, Shin JY. Comparison of signal detection between statin and statin/ezetimibe fixed-dose combination using the Korea Adverse Events Reporting System Database, 2005 - 2016. <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> 2019 Oct;57(10):489-499.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
Barlett 2017	Bartlett LE, Pratt N, Roughead EE. Does tablet formulation alone improve adherence and persistence: a comparison of ezetimibe fixed dose combination versus ezetimibe separate pill combination? <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2017 Jan;83(1):202-210.	Brak wyników dla pacjentów stosujących preparat złożony atorwastatyna/ezetymib. W badaniu uwzględniono pacjentów stosujących preparat złożony simwastatyna/ezetymib.

Opracowania wtórne

Tab. 31. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Abramson 2011	Abramson BL, Benlian P, Hanson ME, Lin J, Shah A, Tershakovec AM. Response by sex to statin plus ezetimibe or statin monotherapy: a pooled analysis of 22,231 hyperlipidemic patients. <i>Lipids Health Dis.</i> 2011 Aug 22;10:146.	Brak cech przeglądu systematycznego, tj. brak informacji na temat przeszukanych baz danych. Ponadto w przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania, w którym oceniano preparat złożony ezetymib/atorwastatyna.
Adams 2015	Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid lowering efficacy of atorvastatin. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2012 Dec 12;12.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. Przegląd dotyczył wyłącznie samej atorwastatyny.
Ai 2018	Ai C, Zhang S, He Q, Shi J. Comparing the combination therapy of ezetimibe and atorvastatin with atorvastatin monotherapy for regulating blood lipids: a systematic review and meta-analyse. <i>Lipids Health Dis.</i> 2018 Oct 17;17(1):239.	W przeglądzie uwzględniono tylko jedno badania w którym oceniano preparat złożony ezetymib/atorwastatyna, tj. badanie Padhy 2013 (wykluczone z niniejszej analizy ze względu na niewłaściwy komparator, tj. monoterapię atorwastatyną). Brak jakichkolwiek wniosków dotyczących porównania preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna względem terapii skojarzonej za pomocą poszczególnych składowych preparatu złożonego. Celem przeglądu Ai 2018 było porównanie terapii skojarzonej z monoterapią statyną.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Ambegaonkar 2014	Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB, Tomassini JE, Tershakovec AM. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. <i>Atherosclerosis</i> . 2014 Dec;237(2):829-37.	Brak cech przeglądu systematycznego, tj. brak informacji na temat przeszukanych baz danych. Ponadto w przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania, w którym oceniano preparat złożony ezetymib/atorwastatyna.
Angelopoulos 2009	Angelopoulos J, Krassakopoulos N, Nathanson R, Boukas S, Sampalis J.S. Co-administration of Ezetimibe and a statin in management of dyslipidemias: A meta-analysis of clinical trials. <i>Archives of Medical Science</i> (2009) 5:3 (347-363). Date of Publication: 2009.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.
Ara 2008	Ara R, Tumor I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, Paisley S, Chilcott J. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> . 2008 May;12(21):iii, xi-xiii, 1-212.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.
Ballantyne 2002	Ballantyne CM. Ezetimibe: Efficacy and safety in clinical trials <i>European Heart Journal, Supplement</i> (2002) 4:J (J9-J18). Date of Publication: Dec 2002.	Brak cech przeglądu systematycznego, tj. brak informacji na temat przeszukanych baz danych. Ponadto w przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania, w którym oceniano preparat złożony ezetymib/atorwastatyna.
Chen 2012	Chen MH, Ibrahim JG, Shah AK, Lin J, Yao H. Meta-analysis methods and models with applications in evaluation of cholesterol-lowering drugs. <i>Stat Med</i> . 2012 Dec 10;31(28):3597-616.	Brak cech przeglądu systematycznego, tj. brak informacji na temat przeszukanych baz danych. Ponadto w przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania, w którym oceniano preparat

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
		złożony ezetymib/atorwastatyna.
Davidson 2004	Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, Melani L, Sager PT, Lipka L, Strony J, Suresh R, Veltri E; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. <i>Int J Clin Pract.</i> 2004 Aug;58(8):746-55.	Brak cech przeglądu systematycznego, tj. brak informacji na temat przeszukanych baz danych. Ponadto w przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania, w którym oceniano preparat złożony ezetymib/atorwastatyna.
Ferreira 2016	Ferreira AM, Marques da Silva P. Defining the Place of Ezetimibe/Atorvastatin in the Management of Hyperlipidemia. <i>Am J Cardiovasc Drugs.</i> 2017 Jun;17(3):169-181.	Brak cech przeglądu systematycznego, tj. brak informacji na temat przeszukanych baz danych. Ponadto w przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania, w którym oceniano preparat złożony ezetymib/atorwastatyna.
Gotto 2006	Gotto AM Jr, Farmer JA. Drug insight: the role of statins in combination with ezetimibe to lower LDL cholesterol. <i>Nat Clin Pract Cardiovasc Med.</i> 2006 Dec;3(12):664-72.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.
Gupta 2010	Gupta A, Guyomard V, Zaman MJ, Rehman HU, Myint PK. Systematic review on evidence of the effectiveness of cholesterol-lowering drugs. <i>Adv Ther.</i> 2010 Jun;27(6):348-64. doi: 10.1007/s12325-010-0033-6.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.
Guyton 2011	Guyton JR, Betteridge DJ, Farnier M, Leiter LA, Lin J, Shah A, Johnson-Levonas AO, Brudi P. Achievement of recommended lipid and lipoprotein levels with combined	Brak cech przeglądu systematycznego, tj. brak informacji na temat przeszukanych baz danych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
	ezetimibe/statin therapy versus statin alone in patients with and without diabetes. <i>Diab Vasc Dis Res.</i> 2011 Apr;8(2):160-72.	Ponadto w przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania, w którym oceniano preparat złożony ezetymib/atorwastatyna.
Hsu 2020	Hsu HY, Lin CJ, Lee YS, Wu TH, Chien KL. Efficacy of more intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC Cardiovasc Disord.</i> 2020 Jul 13;20(1):334. doi: 10.1186/s12872-020-01567-1.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w których oceniano monoterapię atorwastatyną.
Husain 2015	Husain NE, Hassan AT, Elmadhoun WM, Ahmed MH. Evaluating the safety of Liptruzet (ezetimibe and atorvastatin): what are the potential benefits beyond low-density lipoprotein cholesterol-lowering effect? <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2015;14(9):1445-55.	Brak cech przeglądu systematycznego, tj. przegląd wykonano tylko w jednej bazie danych (MEDLINE), brak sprecyzowanych danych odnośnie do metodyki przeglądu (tj. rodzaju poszukiwanych badań, uwzględnionej populacji). W przypadku preparatu złożonego w opracowaniu Ma 2019 uwzględniono badanie Bays 2015, przy czym wyniki z tego badania przedstawiono jedynie w formie opisu (jedno zdanie), bez podania jakichkolwiek danych ilościowych (omówienie skuteczności preparatu złożonego w porównaniu do terapii skojarzonej poszczególnymi składnikami preparatu złożonego nie stanowiło celu przeglądu).
Hwang 2020	Hwang SD, Kim K, Kim YJ, Lee SW, Lee JH, Song JH. Effect of statins on cardiovascular complications in chronic kidney disease patients: A network meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2020 May 29;99(22):e20061.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w których oceniano monoterapię atorwastatyną.
Kashani 2008 (2)	Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, Mann DL, Wang Y, Foody JM. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. <i>Am J Cardiol.</i> 2008 Jun 1;101(11):1606-13.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
		badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.
Kinlay 2007	Kinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2007 May 22;49(20):2003-9.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.
Leiter 2011	Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, Guyton JR, Lin J, Shah A, Johnson-Levonas AO, Brudi P. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2011 Jul;13(7):615-28.	Brak cech przeglądu systematycznego, tj. brak informacji na temat przeszukanych baz danych. Ponadto w przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania, w którym oceniano preparat złożony ezetymib/atorwastatyna.
Lorenzi 2018	Lorenzi M, Ambegaonkar B, Baxter CA, Jansen J, Zoratti MJ, Davies G. Ezetimibe in high-risk, previously treated statin patients: a systematic review and network meta-analysis of lipid efficacy. <i>Clin Res Cardiol.</i> 2019 May;108(5):487-509.	W przeglądzie uwzględniono tylko jedno badania w którym oceniano preparat złożony ezetymib/atorwastatyna, tj. badanie Padhy 2013 (wykluczone z niniejszej analizy ze względu na niewłaściwy komparator, tj. monoterapię atorwastatyną). Brak jakichkolwiek wniosków dotyczących porównania preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna względem terapii skojarzonej za pomocą poszczególnych składowych preparatu złożonego. Celem przeglądu Lorenzi 2018 było porównanie terapii skojarzonej z monoterapią statyną.
Luo 2015	Luo L, Yuan X, Huang W, Ren F, Zhu H, Zheng Y, Tang L. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: a meta-analysis. <i>Intern Med J.</i> 2015 May;45(5):546-57.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny)

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
		i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.
Ma 2019	Ma YB, Chan P, Zhang Y, Tomlinson B, Liu Z. Evaluating the efficacy and safety of atorvastatin + ezetimibe in a fixed-dose combination for the treatment of hypercholesterolemia. Expert Opin Pharmacother. 2019 Jun;20(8):917-928.	Brak cech przeglądu systematycznego, tj. przegląd wykonano tylko w jednej bazie danych (PubMed), brak sprecyzowanych danych odnośnie do metodyki przeglądu (tj. rodzaju poszukiwanych badań, uwzględnionej populacji). Celem opracowania Ma 2019 był opis farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz skuteczności klinicznej preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna jak i poszczególnych komponentów preparatu złożonego. W przypadku preparatu złożonego w opracowaniu Ma 2019 uwzględniono badanie Bays 2015, przy czym wyniki z tego badania przedstawiono jedynie w formie opisu (jedno zdanie), bez podania jakichkolwiek danych ilościowych (omówienie skuteczności preparatu złożonego w porównaniu do terapii skojarzonej poszczególnymi składnikami preparatu złożonego nie stanowiło celu przeglądu).
Mauro 2003	Mauro VF, Tuckerman CE. Ezetimibe for management of hypercholesterolemia. Ann Pharmacother. 2003 Jun;37(6):839-48.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Miao 2019	Miao XY, Liu HZ, Jin MM, Sun BR, Tian H, Li J, Li N, Yan ST. A comparative meta-analysis of the efficacy of statin-ezetimibe co-therapy versus statin monotherapy in reducing cardiovascular and cerebrovascular adverse events in patients with type 2 diabetes mellitus. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 Mar;23(5):2302-2310. d	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna.
Mikhailidis 2007	Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, Davies GM, Catapano AL. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. Curr Med Res Opin. 2007 Aug;23(8):2009-26.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.
Mikhailidis 2011	Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, Sibbring GC, Tershakovec AM, Davies GM, Tunceli K. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2011 Jun;27(6):1191-210.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.
Navarese 2018	Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, Tantry U, Kubica J, Raggi P, Gurbel PA. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018 Apr 17;319(15):1566-1579.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna.
Reiner 2010	Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. Fundamental and Clinical Pharmacology (2010) 24:1 (19-28).	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
		oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.
Rosenson 2013	Rosenson RS, Underberg JA. Systematic review: Evaluating the effect of lipid-lowering therapy on lipoprotein and lipid values. <i>Cardiovasc Drugs Ther.</i> 2013 Oct;27(5):465-79.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna.
Sahebkar 2015	Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Guerrero-Romero F3, Golledge J, Watts GF. Effect of statin therapy on plasma proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) concentrations: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2015 Nov;17(11):1042-55.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna.
Santee 2012	Santee J, Lindsey C, Pace H. Relative efficacy of antilipemic agents in non-high-density lipoprotein cholesterol reduction. <i>J Pharm Pract.</i> 2012 Aug;25(4):447-56.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.
Sharma 2009	Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M, Yazdi F, Tsertsvadze A, Moher D. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. <i>Ann Intern Med.</i> 2009 Nov 3;151(9):622-30.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.
Slim 2008	Slim H, Thompson PD. Ezetimibe-related myopathy: A systematic review. <i>J Clin Lipidol.</i> 2008 Oct;2(5):328-34.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna. W przeglądzie uwzględniono m.in. badania, w ramach których porównano terapie

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
		skojarzoną za pomocą statyny (w tym atorwastatyny) i ezetymibu podawanych oddzielnych tabletkach względem monoterapii statyną (w tym atorwastatyną), tj. badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.
Strandberg 2014	Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. JAMA. 2014 Sep 17;312(11):1136-44.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna.
Toth 2017	Toth PP, Worthy G, Gandra SR, Sattar N, Bray S, Cheng LI, Bridges I, Worth GM, Dent R, Forbes CA, Deshpande S, Ross J, Kleijnen J, Stroes ESG. Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia. J Am Heart Assoc. 2017 Oct 2;6(10):e005367.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna.
Vargo 2014	Vargo R, Adewale A, Behm MO, Mandema J, Kerbusch T. Prediction of clinical irrelevance of PK differences in atorvastatin using PK/PD models derived from literature-based meta-analyses. Clin Pharmacol Ther. 2014 Jul;96(1):101-9.	Brak cech przeglądu systematycznego, tj. brak informacji na temat przeszukanych baz danych. Ponadto w przeglądzie omówiono badania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach.
Vavlukis 2018	Vavlukis M, Vavlukis A. Adding ezetimibe to statin therapy: latest evidence and clinical implications. Drugs Context. 2018 Jul 9;7:212534.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna.
Wang 2018	Wang S, Xiu J, Liao W, Liao Y, Bin J. Relative Effect of Current Intensive Lipid-Lowering Drugs on Cardiovascular Outcomes in Secondary Prevention - A Meta-Analysis of 12 Randomized Trials. Circ J. 2019 May 24;83(6):1356-1367.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna.
Wilson 2018	Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT. Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 25;73(24):3210-3227.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna.
Yu 2020	Yu M, Liang C, Kong Q, Wang Y, Li M. Efficacy of combination therapy with ezetimibe and statins versus a double dose of statin monotherapy in participants with	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
	hypercholesterolemia: a meta-analysis of literature. <i>Lipids Health Dis.</i> 2020;19(1):1. Published 2020 Jan 4. doi:10.1186/s12944-019-1182-5	
Zhu 2020	Zhu Y, Hu H, Yang J, Yao Q, Xu H, Yu Y, Liu T, Lin S. The efficacy and safety of statin in combination with ezetimibe compared with double-dose statin in patients with high cardiovascular risk: A meta-analysis. <i>Bosn J Basic Med Sci.</i> 2020 May 1;20(2):169-182.	Brak uwzględnionych badań dla preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

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

clinicaltrials.gov

Tab. 32. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

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

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

Tab. 33. Kryteria włączenia i wykluczenia.

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

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

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 34. Wyjściowe dane demograficzne.

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

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

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

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 35. Przyczyny nieukończenia badania.

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

A – atorwastatyna; E – ezetymib.

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

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 36. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

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

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

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 37. Metodyka badań.

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

Aneks 10. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 38. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 39. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

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

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

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

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

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

Data ostatniego wyszukiwania: 2021.05.31.

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

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

Miopatia i (lub) rabdomioliza

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

Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, niekiedy oddziałuje na mięśnie szkieletowe, wywołując ból mięśni, zapalenie mięśni oraz miopatię, mogące

prowadzić do rabdomiolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu, który charakteryzuje się wyraźnie podwyższonym poziomem fosfokinazy kreatynowej (przekraczająca ponad 10-krotnie GGN), mioglobinemią i mioglobinurią, co może prowadzić do niewydolności nerek. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki immunozależnej miopatii martwiczej (z ang. *Immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w czasie lub po leczeniu statynami, w tym atorwastatyną. Kliniczne objawy IMNM charakteryzują się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem stężenia kinazy kreatynowej w surowicy, które utrzymują się pomimo przerwania leczenia statynami.

Przed rozpoczęciem leczenia

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

- zaburzenia czynności nerek;
- niedoczynność tarczycy;
- przypadki dziedzicznych zaburzeń mięśni w wywiadzie u pacjenta lub występujące w jego rodzinie;
- występujące w wywiadzie toksyczne działanie na mięśnie podczas stosowania statyn lub fibratów;
- występująca w wywiadzie choroba wątroby i (lub) spożywanie znacznych ilości alkoholu;
- w przypadku osób w podeszłym wieku (wiek >70 lat), należy rozważyć konieczność wykonania takiego badania w oparciu o inne istniejące czynniki predysponujące do wystąpienia rabdomiolizy;
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężeń w osoczu, takie jak interakcje oraz stosowanie w szczególnych grupach pacjentów, w tym subpopulacjach genetycznych.

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

Pomiar aktywności fosfokinazy kreatynowej

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

W trakcie leczenia

- Pacjentów trzeba poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia bólu, skurczów lub osłabienia mięśni, w szczególności jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka, lub jeśli objawy podmiotowe

i przedmiotowe dotyczące mięśni utrzymują się po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Mizetam.

- Jeśli takie objawy wystąpią podczas stosowania produktu leczniczego Mizetam, u pacjenta należy oznaczyć poziom CPK. Jeśli aktywność będzie istotnie zwiększona (przekraczająca 5-krotnie GGN), należy przerwać leczenie.
- Jeśli objawy ze strony mięśni są ciężkie i powodują codzienny dyskomfort, nawet przy aktywności $CPK \leq 5$ -krotności GGN, należy rozważyć zakończenie leczenia.
- W przypadku ustąpienia objawów i powrotu aktywności CPK do zakresu wartości prawidłowych można rozważyć ponowne rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Mizetam lub wprowadzenie innego produktu zawierającego statynę w najmniejszej dawce, przy jednoczesnym uważnym monitorowaniu.
- Stosowanie produktu leczniczego Mizetam należy przerwać w przypadku wystąpienia istotnego klinicznie zwiększenia aktywności CPK (przekraczającego >10 -krotnie GGN) bądź w sytuacji rozpoznania lub podejrzenia rabdomiolizy.

Jednoczesne przyjmowanie z innymi produktami

Ze względu na to, że składnikiem produktu leczniczego Mizetam jest atorwastatyna, ryzyko rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, np. silne inhibitory CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz niektóre inhibitory proteazy wirusa HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem, itp.). Ryzyko miopatii może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem), erytromycyny lub ezetymibu. Jeśli to możliwe, należy rozważyć inne (niepowodujące interakcji) metody leczenia zamiast stosowania tych produktów leczniczych. W przypadku gdy jednoczesne podanie wyżej wymienionych leków z produktem Mizetam, jest konieczne, należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany z takim leczeniem. Jeżeli pacjenci przyjmują produkty lecznicze, które zwiększają stężenie atorwastatyny w osoczu, zalecana jest mniejsza maksymalna dawka produktu Mizetam. Ponadto, w przypadku stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy rozważyć mniejszą dawkę początkową produktu Mizetam oraz prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego takich pacjentów.

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

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

Enzymy wątrobowe

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

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

Niewydolność wątroby

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

Fibraty

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

Cyklosporyna

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

Leki przeciwzakrzepowe

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

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

W analizie post-hoc, dotyczącej podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca (CHD), u których doszło niedawno do udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwinnego (TIA), stwierdzono większą częstość występowania krwotocznego udaru mózgu w przypadku pacjentów, u których rozpoczęto leczenie z użyciem

atorwastatyny w dawce 80 mg w porównaniu z grupą placebo. Zwiększone ryzyko było szczególnie zauważalne w przypadku pacjentów z udarem krwotocznym lub zatokowym w wywiadzie, w momencie włączenia do badania.

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

Śródmiąższowa choroba płuc

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

Cukrzyca

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

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram Prisma [Moher 2009].	17
Rys. 2. Selekcja prac z zakresu efektywności praktycznej – diagram Prisma [Moher 2009].	18
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram Prisma [Moher 2009].	19
Rys. 4. Procentowe podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych domenach.....	23
Rys. 5. Podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych domenach.	23

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	8
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.....	11
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.....	12
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	13
Tab. 5. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	20
Tab. 6. Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej.	27
Tab. 7. Względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej.	28
Tab. 8. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	29
Tab. 9. Poważne zdarzenia niepożądane.	29
Tab. 10. Rodzaje poważnych zdarzeń niepożądanych (clinicaltrials.gov).	30
Tab. 11. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem.*	31
Tab. 12. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania.	31
Tab. 13. Próby wątrobowe.*	32
Tab. 14. Zgony.....	32
Tab. 15. Pozostałe zdarzenia niepożądane.	32
Tab. 16. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ezetymib/atorwastatinę (dane raportowane z datą odcięcia: 29.05.2021).	34
Tab. 17. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności leczenia (procentowa zmiana poziomu poszczególnych parametrów lipidowych względem wartości wyjściowej) – badanie Bays 2015.	38
Tab. 18. Podsumowanie wyników z zakresu bezpieczeństwa leczenia – badanie Bays 2015.....	38
Tab. 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 18.05.2021.	45
Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 18.05.2021.	45
Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 18.05.2021.	46
Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 18.05.2021.	46
Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 18.05.2021.	47
Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 18.05.2021.	48

Tab. 25. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 18.05.2021.	48
Tab. 26. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 18.05.2021.	49
Tab. 27. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 18.05.2021.	49
Tab. 28. Spis badań włączonych do przeglądu.....	50
Tab. 29. Prace wykluczone z przeglądu – badania pierwotne.	51
Tab. 30. Prace wykluczone z przeglądu – badania efektywności praktycznej.	68
Tab. 31. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania wtórne.	69
Tab. 32. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	79
Tab. 33. Kryteria włączenia i wykluczenia.	80
Tab. 34. Wyjściowe dane demograficzne.....	81
Tab. 35. Przyczyny nieukończenia badania.	83
Tab. 36. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.	84
Tab. 37. Metodyka badań.	85
Tab. 38. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	86
Tab. 39. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	86

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- APD Mizetam** Mizetam® (ezetymib/atorwastatyna) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- AWA Atozet** <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4640-140-2016-zlc>, dostęp online: 2021.05.27.
- AWA Ezechron Duo** <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5719-179-2018-zlc>, dostęp online: 2021.05.27.
- ChPL Mizetam** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mizetam®: <https://myhealthbox.eu/pl/mizetam-20-mg--10-mg-tabletki/5562431>, dostęp online: 2021.05.27.
- CTT** Fulcher J, O'Connell R, Voysey M et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomized trials. *Lancet* 2015; 385: 1397-1405.
- EudraVigilance** <https://www.adrreports.eu/pl/search.html>, dostęp online: 2021.05.27.
- FDA 2018** <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>, dostęp online: 2021.05.31.
- FDA 2019** <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>, dostęp online: 2021.05.31.
- Modrzejewski 2010** Modrzejewski W, Musiał W. Stare i nowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego – jak zahamować epidemię miażdżycy? Część I. Klasyczne czynniki ryzyka. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 2, 106-114.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009 Aug 18;151(4):264-9.
- vigiaccess** <http://vigiaccess.org/>, dostęp online: 2021.05.27.
- Wong 1991** Wong N.D., Wilson P.W.F., Kannel W.B. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 687-693.