

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

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, maj 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

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez firmę Polpharma SA.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	9
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	11
2.1.1 Pierwotna hipercholesterolemia/mieszana hiperlipidemia	11
████████████████████	12
2.2 Etiologia i patogenezę	13
2.2.1 Pierwotna hipercholesterolemia/mieszana hiperlipidemia	13
████████████████████	14
2.3 Rozpoznawanie	15
2.3.1 Pierwotna hipercholesterolemia/mieszana hiperlipidemia	15
████████████████████	16
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	17
2.4.1 Pierwotna hipercholesterolemia/mieszana hiperlipidemia	17
████████████████████	19
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	20
2.5.1 Pierwotna hipercholesterolemia/mieszana hiperlipidemia	20
████████████████████	22
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	23
2.6.1 Poziomy cholesterolu LDL-C	23
2.6.2 Leczenie.....	24
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	27
2.8 Wybór populacji docelowej.....	31
3 Interwencja.....	33
3.1 Charakterystyka interwencji	33
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	34
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	34
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	34
3.1.4 Mechanizm działania	35
3.1.5 Przeciwwskazania	36
3.1.6 Przedawkowanie	37
3.1.7 Działania niepożądane	37
3.1.8 Kompetencje personelu	39
3.2 Status refundacyjny w Polsce	39
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Mizetam®.....	39

3.4	Uzasadnienie grupy limitowej	41
3.5	Rekomendacje refundacyjne	42
3.5.1	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....	42
3.5.2	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	42
4	Technologie opcjonalne.....	46
4.1	Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	46
4.2	Technologie opcjonalne refundowane w Polsce.....	47
4.3	Charakterystyka wybranych komparatorów	47
4.3.1	Ezetymib	47
4.3.2	Atorwastatyna.....	49
5	Efekty zdrowotne	52
6	Rodzaj i jakość dowodów	54
7	Podsumowanie	55
Aneks 1. Technologie opcjonalne refundowane w Polsce.....		57
Spis tabel.....		66
Bibliografia.....		67

Wykaz skrótów i akronimów

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACE	<i>American College of Endocrinology</i>
█	█
AHA	<i>American Heart Association</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
apoB	apolipoproteina B
ASCVD	miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
█	█
█	█
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i>)
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C Reactive Protein</i>)
CV	sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i>)
CVD	choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>
EKG	elektrokardiografia
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FH	rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>)
HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein cholesterol</i>)
HeFH	heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i>)
LDL	lipoproteina niskiej gęstości, (ang. <i>low-density lipoprotein</i>)
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n. d.	nie dotyczy
OZW	ostry zespół wieńcowy
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PCSK9	proteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin kexin type 9</i>)
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTL	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
SCORE	systematyczna ocena ryzyka wieńcowego (ang. <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>)

TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
TG	trójglicerydy
VLDL	lipoproteiny o bardzo małej gęstości (ang. <i>very low-density lipoproteins</i>)
WHO	<i>World Health Organization</i>
YLD	liczba lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. <i>years lost due to disability</i>)
YLL	liczba utraconych lat życia (ang. <i>years of life lost</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych 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]

Problem zdrowotny

Dyslipidemia jest stanem, w którym stężenia lipidów i lipoprotein w osoczu przekraczają wartości uznane za pożądane. Wysoki poziom cholesterolu jest powszechnym problemem na całym świecie. Zaburzenia lipidowe są również szeroko rozpowszechnione w populacji polskiej. W zależności od doboru badanej populacji częstość występowania dyslipidemii w Polsce szacowana jest na 60-70% osób w populacji powyżej 18. roku życia. Występowanie hipercholesterolemii jest niekwestionowanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (zwłaszcza choroby niedokrwiennej serca) zarówno u mężczyzn, jak i kobiet. Wyniki badań epidemiologicznych, jak również badań oceniających zmiany angiograficzne lub objawy kliniczne potwierdziły znaczenie cholesterolu frakcji LDL w patogenezie miażdżycy.

[Redacted text block]

Metody leczenia

Zapobieganie i leczenie hipercholesterolemii zawsze powinno być rozpatrywane w kontekście profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego. Jednym z podstawowych celów terapii hipolipemizującej jest obniżenie poziomu cholesterolu frakcji LDL. Wytyczne kliniczne i zalecenia

różnych organizacji skupionych wokół zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego regularnie podają zalecane docelowe poziomy LDL-C dla poszczególnych grup ryzyka sercowo-naczyniowego.

Leczeniem pierwszego rzutu jest stosowanie statyn. Chociaż u wielu pacjentów docelowe wartości LDL-C osiąga się dzięki monoterapii, znaczna część pacjentów z grupy dużego ryzyka lub ze znacznie zwiększonym stężeniem LDL-C wymaga dodatkowego leczenia. W takim przypadku uzasadniona jest terapia skojarzona. U osób obciążonych bardzo dużym ryzykiem oraz z dużym ryzykiem utrzymującym się pomimo leczenia statyną w maksymalnej tolerowanej dawce zaleca się dodanie ezetymibu, a jeśli i to nie wystarczy do osiągnięcia celów terapeutycznych dołączenie inhibitora PCSK9.

Sytuacja refundacyjna

Preparat Mizetam® (ezetymib/atorwastatyna) nie jest aktualnie refundowany w Polsce. Nie są refundowane również inne preparaty zawierające atorwastatynę i ezetymib w jednej tabletkie. Przy czym należy podkreślić, że w latach 01.01.2017-31.12.2018, na liście refundacyjnej dostępny był preparat Atozet®, który podobnie jak Mizetam® zawiera połączenie atorwastatyny i ezetymibu w jednej tabletkie. W toku przeszukiwania stron agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje, które dotyczyły preparatu złożonego z ezetymibu i atorwastatyny (brak rekomendacji negatywnych). Ponadto w polskich wytycznych podkreślono, że nowoczesne formy farmakoterapii (kilka substancji w jednej tabletkie) przyczyniają się do poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjentów, a przez to wpływają również na poprawę w zakresie osiągania docelowych stężeń lipidów.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią pacjenci z:
 - **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;



- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi produkt złożony, zawierający ezetymib i atorwastatynę w jednej tabletkie (ezetymib/atorwastatyna):
 - ezetymib 10 mg/atorwastatyna 10 mg;
 - ezetymib 10 mg/atorwastatyna 20 mg;
 - ezetymib 10 mg/atorwastatyna 40 mg;
- (C) komparatory, do których należy terapia skojarzona prowadzona jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi ezetymib i atorwastatynę (ezetymib + atorwastatyna), w dawkach adekwatnych jak te w preparacie złożonym:
 - ezetymib 10 mg + atorwastatyna 10 mg;
 - ezetymib 10 mg + atorwastatyna 20 mg;
 - ezetymib 10 mg + atorwastatyna 40 mg;

- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - zmiany parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej;
 - z zakresu profilu bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane ogółem;
 - poważne zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- (S) typ badań, tj.:
 - randomizowane badania kliniczne w ramach analizy opracowań pierwotnych;
 - opracowania z zakresu efektywności praktycznej;
 - przeglądy systematyczne w ramach analizy opracowań wtórnych.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych 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]

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;

- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

2.1.1 Pierwotna hipercholesterolemia/mieszana hiperlipidemia

Dyslipidemia jest stanem, w którym stężenia lipidów i lipoprotein w osoczu przekraczają wartości uznane za pożądane. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w III Deklaracji Sopotckiej, w praktyce klinicznej spotyka się głównie następujące postaci dyslipidemii [PTK 2018]:

- Hipercholesterolemia (ICD-10: E78.0), którą definiuje się jako występowanie w osoczu stężenia cholesterolu całkowitego (TC, ang. *total cholesterol*) ≥ 190 mg/dl ($\geq 5,0$ mmol/l) lub występowanie stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, ang. *low-density lipoprotein cholesterol*) przekraczającego wartości zalecane w danej grupie ryzyka sercowo-naczyniowego – patrz Tab. 1;

Tab. 1. Docelowe stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości zależnie od profilu ryzyka sercowo-naczyniowego.

Kategoria ryzyka	Stan chorobowy, występowanie czynników ryzyka lub 10-letnie ryzyko w skali Pol-SCORE	Cel leczenia – stężenie LDL-C
Ekstremalnie wysokie	<ul style="list-style-type: none">• Stan po wielokrotnych incydentach sercowo-naczyniowych i/lub rewaskularyzacjach• Przeszkóne stentowanie pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej lub/i wielonaczyniowa choroba wieńcowa (kompleksowa angioplastykaw wielonaczyniowej chorobie wieńcowej)• Miażdżycza uogólniona – wielu łożysk naczyniowych z dodatkowymczynnikami ryzyka• Progresa choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano LDL-C <55 mg/dl (<1,4 mmol/l)	<35 mg/dl (<0,9 mmol/l)
Bardzo wysokie	<ul style="list-style-type: none">• Progresa choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano LDL-C <70 mg/dl (<1,8 mmol/l)• Rozpoznany ostry zespół wieńcowy, choroba tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych• Stan po rewaskularyzacji• Ryzyko w skali Pol-SCORE >20%• Cukrzyca lub przewlekła choroba nerek w 3./4. stadium z jednym lub większą liczbą czynników ryzyka• Hipercholesterolemia rodzinna• Wywiad przedwczesnej choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (w wieku <55 lat u mężczyzn i <65 lat u kobiet)• Rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę lub pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 3./4. stadium	<55 mg/dl (<1,4 mmol/l)
Wysokie	<ul style="list-style-type: none">• Czynniki ryzyka i ryzyko w skali Pol-SCORE 10-20%• Cukrzyca lub przewlekła choroba nerek w 3./4. stadium bez innych czynników ryzyka	<70 mg/dl (<1,8 mmol/l)
Umiarkowane	<ul style="list-style-type: none">• <2 czynniki ryzyka i ryzyko w skali Pol-SCORE <10%	<100 mg/dl (<2,6 mmol/l)

Kategoria ryzyka	Stan chorobowy, występowanie czynników ryzyka lub 10-letnie ryzyko w skali Pol-SCORE	Cel leczenia – stężenie LDL-C
Niskie	<ul style="list-style-type: none"> Bez dodatkowych czynników ryzyka 	<115 mg/dl (<3,0 mmol/l)

LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); SCORE – *Systematic Coronary Risk Evaluation*.

Źródło: PTK 2018

- Dyslipidemia aterogenna, którą definiuje się jako stężenie triglicerydów ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l), niskie stężenia (< 40 mg/dl [< 1 mmol/l] i < 48 mg/dl [$< 1,2$ mmol/l] u kobiet) cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-C, ang. *high-density lipoprotein cholesterol*) oraz obecność w surowicy nieprawidłowych cząsteczek LDL, tak zwanych małych gęstych LDL;
- Hipertriglicydemia, którą definiuje się jako stężenie triglicerydów > 150 mg/dl ($> 1,7$ mmol/l) przy jednoczesnym prawidłowym stężeniu LDL-C [w przypadku ciężkiej hipertriglicydemii stężenie triglicerydów wynosi ≥ 800 mg/dl (≥ 9 mmol/l)].

Wyróżnia się również hiperlipidemię mieszaną (ICD-10: E78.2), która objawia się podwyższonym poziomem cholesterolu całkowitego lub LDL-C oraz triglicerydów [Kaar 2017].

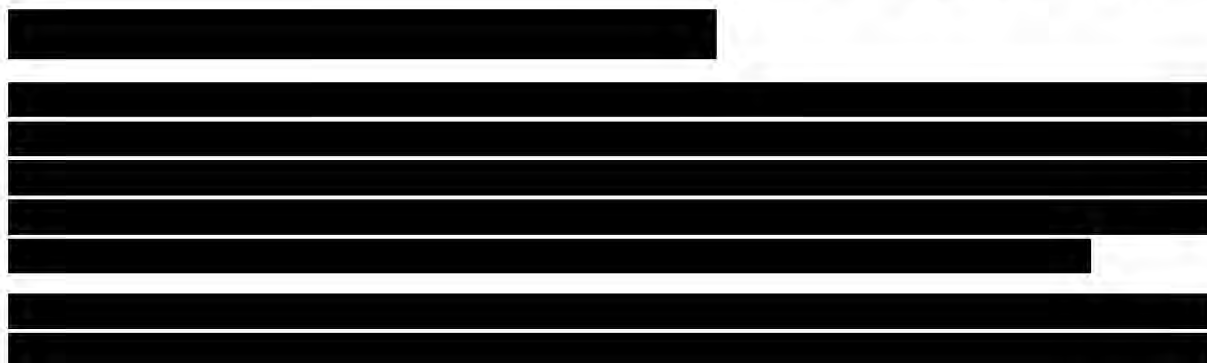
W Tab. 2 podsumowano rodzaje hipercholesterolemii.

Tab. 2. Klasyfikacja hipercholesterolemii.

Rodzaje hipercholesterolemii	Opis
Pierwotna (będąca przedmiotem wniosku)	<p>Będąca wynikiem współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> rodzinna (monogenowa) (FH, ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>) – dziedziczona jako cecha autosomalna dominująca, wywołana mutacjami w genie kodującym receptor LDL: <ul style="list-style-type: none"> postać homozygotyczna (nieaktywny receptor LDL); postać heterozygotyczna (połowa cząsteczek receptora LDL jest aktywna); wielogenowa – postać występująca najczęściej. Jest uwarunkowana licznymi polimorfizmami genowymi i jednocześnie nieprawidłową dietą (bogata w nasycone kwasy tłuszczowe i cholesterol).
Wtórna	Do głównych przyczyn podwyższonego poziomu LDL-C w osoczu należą: inne choroby (m. in. niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, choroby wątroby z cholestazą), stosowanie określonych leków (np. progestagenów, kortykosteroidów, niektórych B-blokerów), zespół Cushinga oraz jadłowstręt psychiczny.

LDL – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*); LDL-C cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

Źródło: AWA alirokumab



2.2 Etiologia i patogeneza

2.2.1 Pierwotna hipercholesterolemia/mieszana hiperlipidemia

Hipercholesterolemia rodzinna (FH, ang. *familial hypercholesterolemia*), najczęstsza choroba monogenowa, dziedziczona jako cecha autosomalna dominująca [Szczeklik 2017]. Fenotyp FH wiąże się z mutacją jednego z trzech genów: genu receptora LDL (opisano w niej ok. 1600 różnych mutacji), genu apolipoproteiny B (Apo B) lub genu konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexyny typ 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin kexin 9*) [Myśliwiec 2013]. Podstawowym zaburzeniem w FH jest brak receptorów LDL lub nieprawidłowe ich funkcjonowanie [Kłosiewicz-Latoszek 2006]. Homozygotyczna HF (HoFH, ang. *homozygous familial hypercholesterolemia*) wiąże się z bardzo dużym stężeniem TC i rozwojem miażdżycy już we wczesnym dzieciństwie. W postaci heterozygotycznej (HeFH, ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*), w której połowa cząsteczek receptora LDL jest aktywna, stężenie LDL-C wynosi zazwyczaj 5-10 mmol/l (200-400 mg/dl), a miażdżycy występuje później (choroba sercowo-naczyniowa pojawia się u mężczyzn w 4. lub 5. dekadzie życia, a u kobiet 10 lat później). W niektórych przypadkach heterozygotycznej FH obserwuje się także umiarkowane zwiększenie stężenia trójglicerydów (TG). Hipercholesterolemia rodzinna może być też następstwem defektu apolipoproteiny B100 – liganda dla receptora LDL w cząsteczce LDL – wywołwanego mutacją genu apoB dziedziczną autosomalnie recesywnie, która powoduje zmniejszenie powinowactwa cząsteczek LDL do prawidłowego receptora LDL. Stężenia LDL-C są podobne do spotykanych w heterozygotycznej FH. U chorych dochodzi do przedwczesnego rozwoju miażdżycy. Na trzecim miejscu wśród wykrytych przyczyn FH jest mutacja genu konwertazy proproteinowej

subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK 9), która wiąże się ze zwiększoną degradacją receptorów LDL przez ten enzym w lizosomach hepatocytów. Jednak w ok. 40% przypadków FH przyczyną nie jest żadna z tych 3 mutacji [Szczeklik 2017].

Hipercholesterolemia wielogenowa jest najczęstszą postacią hipercholesterolemii, uwarunkowaną licznymi polimorfizmami genowymi i jednocześnie nieprawidłową dietą (zawierającą dużo nasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu). Stężenie LDL-C jest zwykle mniejsze niż spotykane w hipercholesterolemii jednogenowej. Wiąże się z większym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych niż średnia w populacji [Szczeklik 2017, PTK 2018].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.3 Rozpoznawanie

2.3.1 Pierwotna hipercholesterolemia/mieszana hiperlipidemia

Podstawą rozpoznania dyslipidemii jest wykonanie lipidogramu. Lipidogram umożliwia wczesne wykrycie zaburzeń profilu lipidowego jak również monitorowanie prowadzonego leczenia [Bachorski 2017, Woźakowska-Kapton 2014]. Lipidogram obejmuje ocenę stężeń następujących parametrów: cholesterol całkowity (TC, ang. *total cholesterol*), LDL-C, HDL-C oraz triglicerydów (TG, ang. *triglyceride*).

Oznaczenie pełnego lipidogramu należy rozważyć [Bachorski 2017, Woźakowska-Kapton 2014]:

- u osób z następującymi schorzeniami: rozpoznana CVD (choroby układu sercowo-naczyniowego, ang. *cardiovascular diseases*), nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, przewlekła choroba zapalna (np. reumatoidalne zapalenie stawów), CKD (przewlekła choroba nerek, ang. *chronic kidney disease*);
- u osób z rodzinną dyslipidemią w wywiadzie;
- u osób palących tytoń;
- u osób obciążonych rodzinnie przedwczesną CVD;
- u osób ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) większym lub równym 30 kg/m² lub obwodem w talii ponad 94 cm u mężczyzn i ponad 80 cm u kobiet;
- ocenę lipidogramu można rozważyć u mężczyzn w wieku 40 lat i więcej oraz u kobiet w wieku 50 lat i więcej lub w okresie pomenopauzalnym.

W przypadku uzyskania nieprawidłowego lipidogramu należy rozważyć rozpoznanie rodzinnej hipercholesterolemii. Do rozpoznania klinicznego FH stosuje się skalę punktową *The Dutch Lipid Clinic Network* [PTK 2018]. W przypadku uzyskania wyniku >5 punktów należy rozważyć wykonanie badań genetycznych (w przypadku ich dostępności). Wykrywając u chorego FH, po zbadaniu członków rodziny można wdrożyć diagnostykę kaskadową z użyciem lipidogramu i badań genetycznych. Kliniczne rozpoznanie FH wystarcza, by włączyć intensywną terapię hipolipemizującą [Bachorski 2017].

Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej w oparciu o kryteria diagnostyczne *Dutch Lipid Clinic Network* przeprowadza się w oparciu o kwestionariusz, którego poszczególnym odpowiedziom przydzielono poszczególne wartości punktowe. Uzyskany wynik, w zależności od zakresu uzyskanej sumarycznej punktacji, może wskazywać na pewne, prawdopodobne lub możliwe rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej [PTK 2018, Defesche 2004] – patrz Tab. 4.

Tab. 4. Kryteria diagnostyczne rozpoznania klinicznego FH Dutch Lipid Clinic Network.

Kryteria	Liczba punktów
Wywiad kliniczny	
Przedwczesna choroba wieńcowa u pacjenta (mężczyźni <55. rż., kobiety <60. rż.)	2
Przedwczesna choroba naczyń mózgowych lub obwodowych u pacjenta (mężczyźni < 55. rż., kobiety < 60. rż.)	1
Wywiad rodzinny	
Krewni pierwszego stopnia z rozpoznaną przedwczesną chorobą wieńcową (mężczyźni <55. rż., kobiety <60. rż.) LUB	1
Krewni pierwszego stopnia ze stężeniem LDL-C >95. percentyla dla wieku i płci w danym kraju (>190 mg/dl [$>4,9$ mmol/l])	1
Krewni pierwszego stopnia z żółtakami ścięgien i/lub rąbkami rogówki LUB	2
Dzieci i młodzież <18. rż. ze stężeniem LDL-C >95. percentyla dla wieku i płci w danym kraju (>155 mg/dl [>4 mmol/l])	2
Badania przedmiotowe	
Żółtaki ścięgien	6
Rąbek rogówki	4
Badania laboratoryjne	
Stężenie LDL-C >325 mg/dl ($>8,5$ mmol/l)	8
Stężenie LDL-C 251-325 mg/dl (6,5-8,4 mmol/l)	5
Stężenie LDL-C 191-250 mg/dl (5,0-6,4 mmol/l)	3
Stężenie LDL-C 155-190 mg/dl (4,0-4,9 mmol/l)	1
Badanie genetyczne	
Potwierdzona mutacja genu receptora LDL, apoB lub PCSK9	8
Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej	
Pewne	>8
Prawdopodobne	6-8
Możliwe	3-5
Niepotwierdzone	<3

apoB – apolipoproteina B; LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); PCSK9 – proproteinowa konwertaza subtilizyny/kexiny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin kexin 9*).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

2.4.1 Pierwotna hipercholesterolemia/mieszana hiperlipidemia

Podwyższone stężenie cholesterolu nie daje objawów przez dłuższy czas. Zazwyczaj wykrywa się je przypadkowo, podczas okresowych badań profilaktycznych bądź u pacjentów, którzy trafiają do szpitala z powodu konsekwencji wysokiego stężenia cholesterolu, którym jest rozwijająca się miażdżyca będąca przyczyną m.in. zawału mięśnia sercowego [Piotrowska 2018]. W obecności wysokich stężeń cholesterol jest wychwytywany przez komórki poza wątrobowe (w tym makrofagi w błonie wewnętrznej tętnic), za pośrednictwem tzw. receptora zmiatającego (*scavenger receptor*). Receptor ten nie poddaje się sprężeniu

zwrotnemu, co oznacza, że wiąże cząsteczki LDL w sposób stały i wprowadza je do komórek, niezależnie od tego, ile cholesterolu w nich się nagromadzi. Powoduje to przekształcanie makrofagów w komórki piankowe, co daje początek blaszkom miażdżycowym w tętnicach. Cholesterol magazynuje się również w innych obszarach, szczególnie w skórze [Kłosiewicz-Latoszek 2006].

Wśród objawów, które mogą nasuwać podejrzenie hipercholesterolemii są [Piotrowska 2018]:

- przedwczesna choroba wieńcowa (< 55 r.ż. u kobiet oraz <60 r.ż. u mężczyzn);
- żółtaki płaskie powiek – płaskie przebarwienia występujące na skórze powiek;
- żółtaki guzowate lub wyniosłe na skórze – występują zwykle w okolicy wyprostnej części stawów łokciowych i kolanowych;
- żółtaki ścięgien – najczęściej w obrębie ścięgna Achillesa;
- rąbek starczy rogówki – jasna obwódka na oku, która pojawia się, gdy lipidy kumulują się wokół oka.

Powyżej wymienione objawy (żółtaki, rąbek starczy) są następstwem nadmiernego gromadzenia się cholesterolu w tkankach i dotyczą hipercholesterolemii rodzinnej. Hipercholesterolemia wielogenowa nie daje żadnych swoistych objawów. Objawy te nie występują często, mogą być nieobecne wszystkie z tych objawów lub niektóre z nich [Wojakowski 2014].

Podwyższone stężenie cholesterolu stanowi ryzyko powstania wielu powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak: choroba niedokrwienna serca, w tym zawał serca, choroba tętnic mózgu skutkująca udarem mózgu, choroba tętnic obwodowych, w tym tętniaki aorty i wiele innych. Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę przedwczesnych zgonów w Europie (4 mln rocznie) – z czego 31% stanowią zgony u mężczyzn i 26% u kobiet poniżej 65 r.ż. [Piotrowska 2018]. Choroba wieńcowa jest główną przyczyną zgonu w populacji chorych na hipercholesterolemię rodzinną. Szacuje się, że w krajach europejskich FH jest przyczyną około 9% przypadków przedwczesnej choroby wieńcowej [KCHR].

Hipercholesterolemia jest jednym z najważniejszych, modyfikowalnych czynników ryzyka zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe na podłożu miażdżycy [Węgrzyn 2011]. Ryzyko sercowo-naczyniowe definiowane jest jako prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej u danej osoby w jednostce czasu. Na ryzyko sercowo-naczyniowe składają się czynniki niemodyfikowalne (wiek, płeć męska) oraz takie, które podlegają interwencji zarówno farmakologicznej, jak i nefarmakologicznej. Wśród nich wyróżnia się czynniki związane ze stylem życia: nawyki żywieniowe, nikotynizm, brak aktywności fizycznej oraz nadciśnienie tętnicze, cukrzycę typu 2, dyslipidemie [Woźniakowska-Kapton 2012].

Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pierwotnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego ocena ryzyka powinna się opierać na skali SCORE w modyfikacji zaproponowanej dla populacji polskiej, jednak powinna też uwzględniać dodatkowe czynniki ryzyka, które rutynowo nie są brane pod uwagę. Ułatwieniem w ustaleniu skali ryzyka może być ocena oparta na skali Pol-SCORE (patrz Tab. 1). Osiągnięcie istotnego obniżenia stężenia

LDL-C wiąże się z poprawą rokowania pacjentów, zmniejszeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz redukcją nasilenia zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych [PTK 2018, Garber 2015, Robinson 2017]. Dzięki efektywnej farmakoterapii u chorych z FH można zmniejszyć zarówno częstość zawałów serca o jedną trzecią jak i ilość nagłych zgonów sercowych o prawie 40% [KCHR].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.5.1 Pierwotna hipercholesterolemia/mieszana hiperlipidemia

Wysoki poziom cholesterolu jest powszechnym problemem na całym świecie. Zgodnie z szacowaniami Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) w 2008 r. ok. 39% osób powyżej 25 roku życia (37% kobiet i 40% mężczyzn) miało podwyższony poziom cholesterolu (definiowany jako stężenie cholesterolu całkowitego we krwi $\geq 5,0$ mmol/l), w przypadku Polski dane te wynosiły 57% (60% mężczyźni i 54% kobiety) [WHO].

W Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT do zlecenia 148/2017 przedstawiono liczebności dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: E78.0 (Czysta hipercholesterolemia) – dane za lata 2012-2017 oszacowane na podstawie danych NFZ otrzymanych przez AOTMiT [AWA alirokumab].

Tab. 6. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: E78.0.

Rok	2012	2013	2014	2015	2016	2017*
Liczba pacjentów	86 845	101 707	121 921	128 507	144 621	126 498*

* Dane za rok 2017 obejmują miesiące od stycznia do września.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano publikacji, w których raportowano specyficzne współczynniki zapadalności dla polskiej populacji. W Tab. 7 podsumowano dane raportowane dla ogólnej populacji.

Tab. 7. Współczynniki zapadalności.

Rodzaj	Współczynnik zapadalności
Hipercholesterolemia wielogenowa	1/10-20 przypadków
Hipercholesterolemia rodzinna	Postać homozygotyczna: 1/160 tys. -mln przypadków Postać heterozygotyczna: 1/200-500 przypadków
Rodzinna mieszana hiperlipidemia	1/5000 przypadków

Źródło: PTK 2018

Zaburzenia lipidowe są szeroko rozpowszechnione w populacji polskiej. W zależności od doboru badanej populacji częstość występowania dyslipidemii w Polsce szacowana jest na 60-70% osób w populacji powyżej 18. roku życia [PTL/KLRwP/PTK 2016]. Przy uwzględnieniu liczebności osób w wieku ≥ 18 r.ż. na poziomie 31 311 374 (dane GUS 2020), daje to od 19 do 22 mln osób.

W badaniu NATPOL-PLUS (badanie przeprowadzone w 2002 rok), obejmującym ponad 3 000 osób w wieku 18-94 lat, odsetek osób z hipercholesterolemią wyniósł 60% wśród mężczyzn i 62% wśród kobiet [Syngowska 2012].

Zgodnie z wynikami badania NATPOL 2011 przeprowadzonego w grupie reprezentatywnej dla populacji ogólnopolskiej (2 413 osób) stężenie LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l (115 mg/dl) występuje u 57,8% dorosłych Polaków (wiek 18-79 lat), w tym u 58,3% mężczyzn i 57,3% kobiet. Wyniki badania wskazują, że częstość występowania stężenia LDL-C ≥ 190 mg/dl lub stosowania leków hipolipemizujących w Polsce wynosi około 61% (61,1% w mężczyzn i 60,7% u kobiet). Mimo że korzyści wynikające z obniżania stężenia cholesterolu są znane od dawna, to cele terapeutyczne zalecane przez towarzystwa naukowe nadal często nie są osiągane w praktyce klinicznej. Wyniki badania NATPOL 2011 wskazują, że jedynie 8% Polaków z hipercholesterolemią osiąga zalecane stężenie cholesterolu. Zgodnie z wynikami badania NATPOL 2011 w Polsce 65% stanowi hipercholesterolemia nierozpoznana, 22% rozpoznana, ale nieleczona, 6% leczona nieskutecznie, a 8% leczona skutecznie [Zdrojewski 2016].

W Wieloośrodkowym Badaniu Stanu Zdrowia Ludności (WOBASZ), przeprowadzonym w latach 2003-2005 w populacji 6 392 mężczyzn i 7 153 kobiet, podwyższone stężenie cholesterolu (TC ≥ 5 mmol/l lub LDL-C ≥ 3 mmol/l) odnotowano u 67% mężczyzn i 64% kobiet w wieku 20-74 lat, natomiast ciężką hipercholesterolemię (TC ≥ 8 mmol/l lub LDL-C ≥ 6 mmol/l) odpowiednio u 2% i 3%. W badaniu wykazano, że częstość występowania hipercholesterolemii w różnych województwach Polski jest zróżnicowana (mężczyźni: od 54% w woj. dolnośląskim do 76% w woj. pomorskim; kobiety: od 48% w woj. dolnośląskim do 77% w woj. pomorskim) [Syngowska 2012, Pająk 2005].

Badanie WOBASZ II (druga edycja badania WOBASZ) przeprowadzono w latach 2013-2014, w badaniu uwzględniono 5 947 pacjentów w wieku ≥ 20 lat. Dane raportowane w badaniu WOBASZ II podsumowano w Tab. 8. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniu WOBASZ II hipercholesterolemia występowała u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet pochodzących z reprezentatywnej grupy dorosłych Polaków [Pająk 2016].

Tab. 8. Częstość występowania dyslipidemii w badaniu WOBASZ II.

Rodzaj	Rozpowszechnienie [%]		
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
Wszystkie dyslipidemie	77,2	81,0	74,0
Hipercholesterolemia	67,1	70,3	64,3
Hipertriglicydemia i prawidłowy poziom TC	3,9	5,6	2,4
Niski poziom HDL-C o prawidłowy poziom TC i trójglicerydów	6,3	5,1	7,3

HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); TC – cholesterol całkowity.

Źródło: Pająk 2016

Na podstawie wyników metaanalizy, w której uwzględniono dane z 6 badań populacyjnych przeprowadzonych w Polsce, częstość występowania prawdopodobnej hipercholesterolemii rodzinnej (definicja według kryteriów *Dutch Lipid Clinic Network*, patrz Tab. 4), oszacowano na 404/100 000 (95% CI: 277-531/100 000) [Pająk 2016a].

Hipercholesterolemia należy do tzw. modyfikowanych czynników ryzyka wystąpienia miażdżycy, prowadzących do powstania licznych chorób układu krążenia, natomiast choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną niepełnosprawności i przedwczesnej śmiertelności w Europie. Podobnie sytuacja wygląda w Polsce, gdzie choroby układu krążenia stanowią główną przyczynę hospitalizacji (15,5% w 2010 roku) oraz śmiertelności (45,8% w 2013 roku). Łączne wydatki na świadczenia związane z leczeniem czystej hipercholesterolemii w latach 2011-2014 wahały się od 9,8 mln zł do 11,9 mln zł, przy czym największy odsetek stanowiły koszty związane z hospitalizacją pacjentów. W ramach leczenia szpitalnego od 2011 roku łącznie udzielono 9624 świadczenia. Na drugim miejscu pod względem wysokości wydatków znajdują się koszty opieki ambulatoryjnej, w której w latach 2011-2014 udzielono prawie 22 tysiące świadczeń [CEESTAHC 2016].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

2.6.1 Poziomy cholesterolu LDL-C

Zapobieganie i leczenie hipercholesterolemii zawsze powinno być rozpatrywane w kontekście profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego. Jednym z podstawowych celów terapii hipolipemizującej jest obniżenie poziomu cholesterolu frakcji LDL [Szymański 2014]. Wytyczne kliniczne i zalecenia różnych organizacji skupionych wokół zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego regularnie podają zalecane docelowe poziomy LDL-

C dla poszczególnych grup ryzyka sercowo-naczyniowego. W Tab. 10 podsumowano zestawienie wartości docelowych poziomów LDL-C raportowanych w aktualnych wytycznych.

Tab. 10. Zestawienie wartości docelowych poziomów LDL-C w aktualnych wytycznych.

Kategoria ryzyka	Docelowe poziomy LDL-C (mg/dl)			
	ESC/EAS z 2019	PTK 2018	PTDL/PTL 2019	AACE/ACE 2017/2018
Ekstremalne ryzyko	<40*	<35	<40	<55
Bardzo duże ryzyko	<55	<55	<55	<70
Duże ryzyko	<70	<70	<70	<100
Umiarkowane ryzyko	<100	<100	<100	<100
Małe ryzyko	<115	<115	<115	<130

LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

* Brak bezpośredniego określenia jako ekstremalne ryzyko, jednak określono populację osób z drugim incydentem sercowo-naczyniowym w ciągu 2 lat od pierwszego.

2.6.2 Leczenie

W wytycznych ESC/EAS z 2019 roku wyróżniono 6 zakresów stężeń LDL-C, które w zależności od kategorii ryzyka (bardzo duże, duże, umiarkowane i małe) wyznaczają strategię postępowania, tj. tylko zmianę stylu życia albo dodatkowo leczenie farmakologiczne. Zalecaną strategię postępowania w zależności od stężenia LDL-C i kategorii ryzyka przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Strategie interwencji w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości przed leczeniem.

Rodzaj prewencji	Całkowite ryzyko CV	Stężenie LDL-C przed leczeniem					
		<1,4 mmol/l (55 mg/dl)	od 1,4 do <1,8 mmol/l (od 55 do <70 mg/dl)	od 1,8 do <2,6 mmol/l (od 70 do <100 mg/dl)	od 2,6 do <3,0 mmol/l (od 100 do <116 mg/dl)	od 3,0 do <4,9 mmol/l (od 116 do <190 mg/dl)	≥4,9 mmol/l (≥190 mg/dl)
Pierwotna	małe	porady dotyczące stylu życia			modyfikacja stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli		modyfikacja stylu życia + interwencja farmakologiczna
	umiarkowane	porady dotyczące stylu		modyfikacja stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli		modyfikacja stylu życia + interwencja farmakologiczna	
	duże	porady dotyczące stylu		modyfikacja stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	modyfikacja stylu życia + interwencja farmakologiczna		

Rodzaj prewencji	Całkowite ryzyko CV	Stężenie LDL-C przed leczeniem				
		<1,4 mmol/l (55 mg/dl)	od 1,4 do <1,8 mmol/l (od 55 do <70 mg/dl)	od 1,8 do <2,6 mmol/l (od 70 do <100 mg/dl)	od 2,6 do <3,0 mmol/l (od 100 do <116 mg/dl)	od 3,0 do <4,9 mmol/l (od 116 do <190 mg/dl)
	bardzo duże	porady dotyczące stylu	modyfikacja stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	modyfikacja stylu życia + interwencja farmakologiczna		
Wtórna	bardzo duże	modyfikacja stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	modyfikacja stylu życia + interwencja farmakologiczna			

CV – sercowo-naczyniowe; LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

Źródło: ESC/EAS 2019

Leczenie niefarmakologiczne

Leczenie niefarmakologiczne, które obejmuje zmianę diety (m.in. ograniczenie spożycia tłuszczów trans i nienasyconych oraz zwiększenie spożycia błonnika), zwiększenie aktywności fizycznej, zmniejszenie masy ciała jak również abstynencję tytoniową [ESC/EAS 2019].

Leczenie farmakologiczne

Statyny są podstawowymi lekami wykorzystywanymi w terapii hipercholesterolemii, tj. stanowią ponad 90% wszystkich leków hipolipemizujących przepisywanych w Polsce. Zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie, hamując kompetywnie aktywność reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*). Należą do najlepiej przebadanych leków w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. W badaniach klinicznych wykazano, że statyny znacznie zmniejszają chorobowość i śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. Spośród stosowanych w Polsce statyn najsilniejsze działanie hipolipemizujące mają rozuwastatyna i atorwastatyna [PTK 2018].

Ezetymib zmniejsza stężenie cholesterolu w surowicy, wybiórczo hamując w jelicie wchłanianie cholesterolu pochodzenia pokarmowego i zawartego w żółci. Prowadzi to do zmniejszenia ilości cholesterolu napływającego do wątroby, która do syntezy kwasów żółciowych wykorzystuje cholesterol z krwi. Ezetymib stosuje się głównie w leczeniu skojarzonym ze statyną u osób ze znaczną hipercholesterolemią, w celu osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C [Szczeklik 2017].

Na podstawie wyników badania IMPROVE-IT dowiedziono, że dodanie ezetymibu do terapii statyną skutkuje dodatkowym obniżeniem poziomu cholesterolu LDL, co przekłada się na redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wyniki badania IMPROVE-IT dowiodły, że chorzy przyjmujący leki o obu mechanizmach działania (obniżanie syntezy cholesterolu w wątrobie jak i zmniejszanie wchłaniania cholesterolu w jelitach) mieli znacznie mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich

jak: zgon, zawał serca, udar mózgu czy hospitalizacje z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. Pacjenci byli też rzadziej poddawani zabiegom udroźniania naczyń wieńcowych w porównaniu z chorymi przyjmującymi tylko jeden lek [Cannon 2015].

Żywyce jonowymienne (leki wiążące kwasy żółciowe) wiążą w jelicie kwasy żółciowe i w ten sposób zmniejszają ich transport zwrotny do wątroby. Prowadzi to do zmniejszenia zawartości cholesterolu w hepatocytach z następczym zwiększeniem ekspresji receptora LDL na ich powierzchni, wzmożonym usuwaniem LDL z krwi i zmniejszeniem stężenia LDL-C. Żywyce jonowymienne stosuje się w leczeniu hipercholesterolemii u osób, u których statyny są przeciwwskazane (np. u kobiet w ciąży), źle tolerowane lub niewystarczająco skuteczne (dodanie żywicy do statyny powoduje addytywne zmniejszenie stężenia LDL-C) [Szczeklik 2017, ESC/EAS 2019].

Fibraty są agonistami receptora aktywowanego proliferatorem peroksysomów typu alfa (PPAR- α), które działają poprzez czynniki transkrypcyjne regulujące różne etapy metabolizmu lipidów i lipoprotein. Poprzez interakcję z PPAR- α fibraty rekrutują różne kofaktory i regulują ekspresję genów. W konsekwencji zmniejszają stężenie trójglicerydów na czczo i po posiłkach oraz liczbę cząsteczek remnantów lipoprotein bogatych w triglicerydy, umiarkowanie zwiększają stężenie HDL-C [Gajewki 2016, ESC/EAS 2019].

Kwas nikotynowy przyjmowany w dawkach farmakologicznych wpływa korzystnie na wszystkie frakcje lipidów i lipoprotein. Powoduje spadek stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C i triglicerydów oraz wzrost stężenie HDL-C. Kwas nikotynowy najskuteczniej ze wszystkich leków hipolipemizujących zwiększa stężenie HDL-C. Należy pamiętać, że leczenie kwasem nikotynowym może się wiązać z wieloma objawami ubocznymi. Stosunkowo często powoduje zaczerwienienie skóry. Na ogół ma ono mniejsze nasilenie, gdy lek się przyjmuje podczas lub po posiłku albo poprzedza zażyciem kwasu acetylosalicylowego. Kwas nikotynowy może powodować objawy żołądkowo-jelitowe takie jak: nudności, dyspepsja, wzdęcia, wymioty, biegunka i nasilenie choroby wrzodowej. Do innych poważnych działań niepożądanych należą: hepatotoksyczność, hiperurykemia i dna moczanowa oraz hiperglikemia. U wielu pacjentów działania uboczne ograniczają długotrwałe stosowanie kwasu nikotynowego. Obecnie żaden z preparatów nie jest dostępny w Polsce [KCHR2].

Stanole i sterole są substancjami pochodzenia roślinnego, które zmniejszają stężenie LDL-C poprzez hamowanie wchłaniania cholesterolu w jelitach. Mogą obniżyć poziom LDL o około 15%. Stosowane są w postaci dodatków do margaryn, jogurtów i soków. Pacjentom decydującym się na stosowanie stanoli i steroli należy uświadomić, że są one skuteczne tylko jeżeli są stosowane regularnie. Nie należy stosować stanoli i steroli jednocześnie z ezetymibem, ponieważ hamuje on ich wchłanianie w jelicie [KCHR2].

Kwasy omega-3 nienasycone, stosowane w dużych dawkach (kwas dokozaheksaenowy i eikozapentaenowy) obniżają stężenie triglicerydów w surowicy poprzez zmniejszenie wydzielania przez wątrobę lipoprotein bogatych w triglicerydy. Mogą być alternatywą dla fibratów lub kwasu nikotynowego stosowanych w leczeniu hipertriglicerydemii, a szczególnie chylomikronemii. Dostępne są w postaci kapsułek zawierających olej rybi [KCHR2].

Inhibitory PCSK9 silnie redukują stężenie LDL-C. W badaniach klinicznych wykazano, że alirokumab i ewolokumab same lub w skojarzeniu ze statynami i/lub innymi lekami hipolipemizującymi istotnie zmniejszają stężenie LDL-C, średnio (w zależności od dawki)

o 60% [ESC/EAS 2019]. Aktualnie w Polsce dostępne są dwa inhibitory białka PCSK9 – alirokumab i ewolokumab. Substancje refundowane są w ramach programu lekowego B.101.

Lomitapid jest lekiem dopuszczonym do leczenia homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Jest to inhibitor mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy (MTP) w hepatocycie. To działanie hamuje wiązanie trójglicerydów z apoB, w wyniku czego zmniejsza się synteza lipoprotein bardzo niskiej gęstości (ang. *very low density lipoproteins*, VLDL) i tworzenie się z nich LDL [Szczeklik 2017, ESC/EAS 2019].

Mipomersen jest antysensownym oligonukleotydem zdolnym do wiązania informacyjnego RNA (mRNA) apoB-100, który wywołuje selektywną degradację cząsteczek mRNA. Po iniekcji podskórnej oligonukleotyd jest preferencyjnie transportowany do wątroby, gdzie wiąże się ze specyficznym mRNA, zapobiegając translacji białka apoB, a w konsekwencji zmniejszając produkcję aterogennych lipidów i lipoprotein. Stosowanie mipomersenu dołączanego do leków hipolipemizujących i diety jest wskazane w celu zmniejszenia stężenia LDL-C u pacjentów z homozygotyczną FH. Mipomersen został zarejestrowany przez amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA), ale nie dopuściła go jeszcze Europejska Agencja Leków (EMA) [ESC/EAS 2019].

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano strony internetowe organizacji zajmujących się dyslipidemią oraz chorobami układu sercowo-naczyniowego w celu zidentyfikowania wytycznych klinicznych oraz zaleceń dotyczących postępowania z wnioskowaną populacją pacjentów. Ze względu na dynamiczne zmiany w dziedzinie zwalczania hiperlipidemii i chorób układu sercowo-naczyniowego, które znajdują odzwierciedlenie w zaleceniach i wytycznych klinicznych [wytyczne dotyczące postępowania w hipercholesterolemii są często aktualizowane (średnio co 2-3 lata), a zalecane docelowe poziomy LDL-C zmieniane, jak np. w wytycznych europejskich, tj. wytyczne z 2016 roku vs ich aktualizacja w 2019 roku], w niniejszej analizie uwzględniono tylko najnowsze dokumenty, tj. z 2017 roku i nowsze. Z tego względu w zestawieniu nie uwzględniono takich wytycznych, jak polskie Wytyczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych z 2016 roku, czy międzynarodowych wytycznych: *International Atherosclerosis Society. Global Recommendations for the Management of Dyslipidemia* z 2014 roku. Uznano je za nieaktualne i zbyt odstające w swoich ustaleniach od wytycznych nowszych.

W zidentyfikowanych wytycznych skupiono się przede wszystkim na analizie rekomendacji dotyczących leczenia skojarzonego statyny + ezetymib.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.05.2021. Zidentyfikowano następujące źródła wytycznych praktyki klinicznej:

- Polska:
 - Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce – III Deklaracja Sopocka. Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, 2018;

- Europa:
 - Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe. Grupa Robocza do spraw leczenia dyslipidemii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (EAS), 2019;
- Świat:
 - *American College of Cardiology/American Heart Association Guideline on the Management of Blood Cholesterol* z 2018;
 - *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia And Prevention of Cardiovascular Disease*, 2017 roku + aktualizacja z 2018 roku.

Szczegółowe zapisy pochodzące ze zidentyfikowanych wytycznych przedstawiono w Tab. 12.

We wszystkich zidentyfikowanych wytycznych dotyczących leczenia hipercholesterolemii czy też prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego jako pierwszą linię leczenia zalecano przede wszystkim stosowanie terapii statynami. Statyny stanowią skuteczne leczenie w zakresie redukcji poziomu LDL-C, jak również zmniejszają chorobowość i śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej, co zostało wykazane w badaniach klinicznych. We wszystkich zidentyfikowanych wytycznych, terapię skojarzoną ezetymib + statyny rekomendowano jako terapię drugiego rzutu, w przypadku gdy monoterapia statynami nie przyczyniła się do uzyskania pożądanego celu terapeutycznego. W żadnych wytycznych nie wymieniono połączenia atorwastatyny + ezetymibu stosowanych w jednej czy też dwóch tabletkach. Wszystkie rekomendacje dotyczyły ogólnego połączenia statyn z ezetymibem, bez wskazania określonych leków z grupy statyn. Jedynie w polskich wytycznych podkreślono, że w Polsce, w formie jednej tabletki, dostępne są następujące połączenia: atorwastatyna + ezetymib oraz rozuwastatyna + ezetymib. W polskich wytycznych podkreślono, że nowoczesne formy farmakoterapii (kilka substancji w jednej tabletkie) przyczyniają się do poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjentów, a przez to wpływają również na poprawę w zakresie osiągania docelowych stężeń lipidów.

Tab. 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
POLSKA	
PTK 2018 (Polska)	W wytycznych uwzględniono piramidę farmakoterapii hipolipemizującej, według której podstawę modyfikacji lipidogramu i interwencji leczniczych w dyslipidemii stanowią: aktywność fizyczna i modyfikacja stylu życia, a następnie leczenie silnymi statynami i ewentualnie farmakoterapia skojarzona .

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Należy zauważyć, że mimo ogromnej skuteczności wyłącznie leczenie nawet najsilniejszymi statynami nie zawsze pozwala na osiągnięcie docelowych stężeń lipidów. Alternatywną dla zwiększania dawek i wybierania najsilniejszej statyny metodą osiągania celów terapii w zakresie docelowego stężenia LDL-C jest dołączenie do statyny selektywnego inhibitora wchłaniania cholesterolu – ezetymibu.</p> <p>Obecnie dysponujemy w Polsce SPC (ang. <i>single-pill combination</i>) zawierającymi w jednej tabletkie dwa leki hipolipemizujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atorwastatynę i ezetymib; • rosuwastatynę i ezetymib. <p>Nowoczesne formy farmakoterapii są już w Polsce powszechnie dostępne i tylko od lekarzy zależy, na ile zostaną wykorzystane w poprawie przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjentów, a przez to w osiągnięciu docelowych stężeń lipidów.</p>
EUROPA	
<p>ESC/EAS 2019 (Europa)</p>	<p>Zaleca się przepisywanie statyn w dużych dawkach aż do największej dawki tolerowanej przez pacjenta w celu osiągnięcia celów leczenia określonych dla poszczególnych poziomów ryzyka. [IA]</p> <p>Jeżeli przy stosowaniu statyny w największej tolerowanej dawce nie osiągnięto wartości docelowych, zaleca się połączenie statyny z ezetymibem. [IB]</p> <p><i>Klasy zaleceń:</i></p> <p><i>I - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne - zaleca się/jest wskazane</i></p> <p><i>II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</i></p> <p><i>IIa - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu - należy rozważyć</i></p> <p><i>IIb - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie - można rozważyć</i></p> <p><i>III - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe - nie zaleca się</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych naukowych:</i></p> <p><i>poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</i></p> <p><i>poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</i></p> <p><i>poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</i></p>
ŚWIAT	
<p>AACE/ACE 2017/2018 (USA)</p>	<p>Terapia statynami jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu w celu osiągnięcia docelowych celów LDL-C. [stopień A; BEL1]</p> <p>Ezetymib można stosować w połączeniu ze statynami w celu dalszej redukcji poziomu LDL-C oraz redukcji ryzyka wystąpienia miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego. [stopień A; BEL 1]</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Ezetymib, stosowany w skojarzeniu ze statynami u osób niezdolnych do osiągnięcia docelowych poziomów LDL-C, nie został do tej pory oceniony pod względem opłacalności w USA. Wyniki badań z Kanady i Wielkiej Brytanii, wykazują, że ezetymib stosowany w skojarzeniu ze statynami jest opłacalną terapią. [stopień A; BEL1]</p> <p><i>Najlepszy poziom wiarygodności danych (BEL):</i></p> <p>1 - silny 2 - umiarkowany 3 - słaby</p> <p><i>Poziomy rekomendacji:</i></p> <p>poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz - silna poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji - umiarkowana poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów - słaba</p>
ACC/AHA 2018 (USA)	<p>ASCVD prewencja wtórna:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjentom z ASCVD, którzy są z grupy bardzo wysokiego ryzyka i mają poziom LDL-C ≥ 70 mg/dl pomimo stosowania statyn w maksymalnie tolerowanych dawkach, rozsądnym krokiem jest dotądnie ezetymibu. [IIa, B] pacjentom z ASCVD, którzy mają poziom LDL-C ≥ 70 mg/dl pomimo stosowania statyn w maksymalnie tolerowanych dawkach, rozsądnym krokiem jest dotądnie ezetymibu. [IIb, B] <p>Ciężka hipercholesterolemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjentom w wieku od 20 do 75 lat z poziomem LDL-C ≥ 190 mg/dl, którzy osiągają mniej niż 50% redukcję LDL-C podczas terapii statynami w maksymalnie tolerowanych dawkach i/lub mają poziom LDL-C ≥ 100 mg/dl, rozsądnym krokiem jest dotądnie ezetymibu. [IIa, B] <p>Pacjenci z cukrzycą:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjentom z cukrzycą i 10-letnim ryzykiem ASCVD $\geq 20\%$ w celu obniżenia poziomu LDL-C o 50% lub więcej, rozsądnym krokiem jest dotądnie ezetymibu do terapii statynami w maksymalnie tolerowanych dawkach. [IIb, C] <p>Dorośli pacjenci w wieku 40-75 lat z poziomie LDL-C 70-189 mg/dl – prewencja pierwotna:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośłym pacjentom z grupy średniego ryzyka, którzy odniosą korzyści z intensywnej terapii obniżającej poziom LDL-C, ale w przypadku których stosowanie statyn w wysokich dawkach nie jest tolerowane, uzasadnionym krokiem jest dotądnie leku niestatynowego (ezetymib lub leki wiążące kwasy żółciowe) do terapii statynami stosowanymi w umiarkowanych dawkach. [IIb, B] <p>Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (CKD):</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjentom w wieku od 40 do 75 lat z LDL-C od 70 do 189 mg/dl, u których 10-letnie ryzyko ASCVD wynosi $\geq 7,5\%$ i u których CKD nie jest leczona za pomocą dializ, uzasadnionym krokiem jest rozpoczęcie terapii statynami w umiarkowanych dawkach lub rozpoczęcie terapii skojarzonej za pomocą ezetymibu i statyn w umiarkowanych dawkach. [IIa, B]

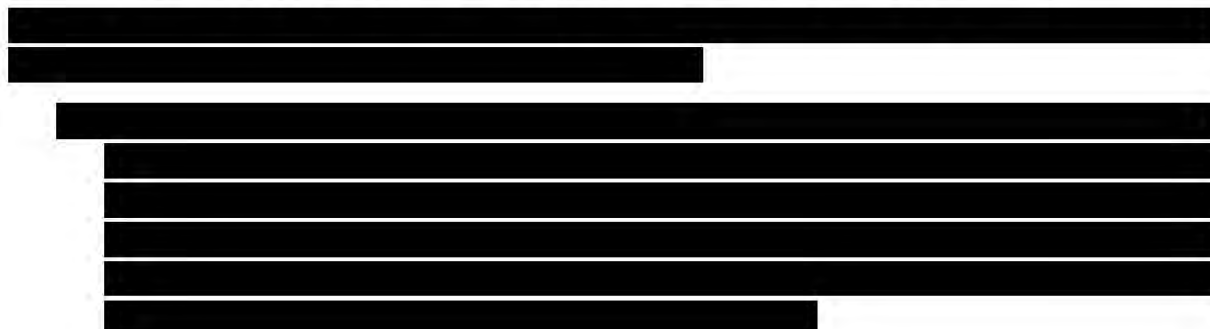
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Klasy zaleceń:</i></p> <p><i>I - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne - zaleca się/jest wskazane</i></p> <p><i>II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</i></p> <p><i>IIa - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu - należy rozważyć</i></p> <p><i>IIb - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie - można rozważyć</i></p> <p><i>III - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe - nie zaleca się</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych naukowych:</i></p> <p><i>poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</i></p> <p><i>poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</i></p> <p><i>poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</i></p>

AACE – American Association of Clinical Endocrinologists; ACC – American College of Cardiology; ACE – American College of Endocrinology; AHA – American Heart Association; ASCVD – miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); EAS – European Atherosclerosis Society; ESC – European Society of Cardiology (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne); LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; PTL – Polskie Towarzystwo Lipidologiczne.

2.8 Wybór populacji docelowej

Wnioskowana jest refundacja produktu złożonego Mizetam® (ezetymib/atorwastatyna) 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]

3 Interwencja

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące produktu leczniczego Mizetam®. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 13 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Mizetam].

Tab. 13. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Mizetam®, tabletki zawierające: <ul style="list-style-type: none">• 10 mg ezetymibu/10 mg atorwastatyny (EAN: 5909991421601);• 10 mg ezetymibu/20 mg atorwastatyny (EAN: 5909991421564);• 10 mg ezetymibu/40 mg atorwastatyny (EAN: 5909991421526).
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów. Kod ATC: C10BA05.
Substancja czynna	ezetymib/atorwastatyna
Wnioskowane wskazanie	W całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL. Produkt leczniczy Mizetam® jest aktualnie zarejestrowany jako: <ul style="list-style-type: none">• 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.  <ul style="list-style-type: none">• 
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Mizetam® to jedna tabletki na dobę.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Mizetam® zawiera ezetymib i atorwastatynę, dwie substancje obniżające stężenie lipidów o uzupełniających się mechanizmach działania. Ezetymib: wiąże się z rąbkiem szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby.

	Atorwastatyna: jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem biosyntezy cholesterolu w wątrobie. Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie biosyntezy cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL. Atorwastatyna zmniejsza syntezę LDL oraz ilość cząsteczek LDL.
--	--

Źródło: ChPL Mizetam

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 14. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	21.01.2020, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

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

Aktualnie, produkt leczniczy Mizetam® zarejestrowany jest tylko w jednym wskazaniu.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Mizetam® to jedna tabletkę na dobę. Maksymalna zalecana dawka produktu Mizetam to 10 mg + 80 mg na dobę. Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę

zmniejszającą stężenie lipidów we krwi. Należy kontynuować przestrzeganie tej diety w okresie stosowania produktu leczniczego Mizetam®.

Produkt leczniczy Mizetam® nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Rozpoczęcie leczenia lub dostosowanie dawki, jeżeli to konieczne, powinno odbywać się jedynie z wykorzystaniem jednoskładnikowych produktów a po ustaleniu odpowiednich dawek możliwe jest przejście na skojarzenie substancji o ustalonej mocy.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Mizetam® u dzieci i młodzieży nie zostało ustalone. Brak dostępnych danych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Mizetam® u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (>7 punktów wg skali Childa-Pugha, Produkt Mizetam® jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Jednoczesne stosowanie z lekami wiążącymi kwasy żółciowe

Produkt Mizetam® należy podawać co najmniej 2 godziny przed lub co najmniej 4 godziny po podaniu produktu leczniczego wiążącego kwasy żółciowe.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

U pacjentów przyjmujących leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające elbaswir z grazoprewirem jednocześnie z atorwastatyną, dawka atorwastystyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Mizetam jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletkę należy popić wystarczającą ilością płynu (np. jedną szklanką wody).

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów, kod ATC: C10BA05

Mechanizm działania

Wysokie stężenie cholesterolu we krwi wynika z wchłaniania jelitowego i biosyntezy endogennego cholesterolu. Mizetam® zawiera ezetymib i atorwastatynę, dwie substancje obniżające stężenie lipidów o uzupełniających się mechanizmach działania.

Ezetymib

Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest transporter steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelitach. Ezetymib wiąże się z rąbkiem szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej hipercholesterolemią, ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu w jelitach o >50-55%. Przeprowadzono szereg badań przedklinicznych w celu określenia selektywności hamowania wchłaniania cholesterolu przez ezetymib. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla C14, a nie miał wpływu na wchłanianie triglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu i rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A oraz D.

Atorwastatyna

Atorwastatyna, w przeciwieństwie do ezetymibu, jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem biosyntezy cholesterolu w wątrobie. Atorwastatyna hamuje reduktazę HMG-CoA - enzym ograniczający szybkość syntezy cholesterolu, katalizujący przemianę 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu będącego prekursorem steroli, w tym cholesterolu. W wątrobie triglicerydy i cholesterol są wbudowywane do lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL), tak zwane białka transportujące. Te białka transportujące uwalniane są do osocza w celu dostarczenia cholesterolu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny niskiej gęstości (LDL), są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie do LDL (receptorów LDL). Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie biosyntezy cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL. Atorwastatyna zmniejsza syntezę LDL oraz ilość cząsteczek LDL. Działanie atorwastatyny prowadzi do nasilonego i utrzymującego się zwiększenia aktywności receptora LDL i jednocześnie do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza LDL-C u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Leczenie z zastosowaniem produktu Mizetam® jest przeciwwskazane podczas ciąży, karmienia piersią, i u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących odpowiedniej metody antykoncepcji.

Produkt Mizetam® jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub utrzymującą się, niewyjaśnioną, zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy (GGN) oraz u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych elbaswirem z grazoprewirem.

3.1.6 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność CPK w surowicy.

3.1.7 Działania niepożądane

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów. Kategorie częstości zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 15. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość		
		Atorwastatyna	Ezetymib	Ezetymib + statyna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenia błony śluzowej nosa i gardła	Często		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia	Rzadko	Nieznana*	
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne	Często		
	Reakcje anafilaktyczne	Bardzo rzadko		
	Nadwrażliwość, w tym wysypka, pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczyńioruchowy		Nieznana*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	Często		
	Hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, anoreksja	Niezbyt często		
	Zmniejszony apetyt		Niezbyt często	
Zaburzenia psychiczne	Koszmary senne, bezsenność	Niezbyt często		
	Depresja		Nieznana*	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często		Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często	Nieznana*	
	Hipoestezja, zaburzenia smaku, amnezja	Niezbyt często		
	Parestezje	Niezbyt często	Nieznana*	Niezbyt często
	Neuropatie obwodowe	Rzadko		
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Niezbyt często		
	Zaburzenia widzenia	Rzadko		
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	Niezbyt często		
	Utrata słuchu	Bardzo rzadko		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból gardła i krtani, krwawienie z nosa	Często		
	Kaszel		Niezbyt często	
	Duszność		Nieznana*	
Zaburzenia żołądka i jelit	Wzdęcia, biegunka	Często	Często	
	Zaparcia	Często	Nieznana*	
	Nudności, niestrawność	Często	Niezbyt często	
	Wymioty, odbijanie	Niezbyt często		

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość		
		Atorwastatyna	Ezetymib	Ezetymib + statyna
	Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Nieznana*	
	Ból brzucha	Niezbyt często	Często	
	Refluks żołądkowo-przelykowy		Niezbyt często	
	Suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka			Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Niezbyt często	Nieznana*	
	Cholestaza	Rzadko		
	Niewydolność wątroby	Bardzo rzadko		
	Kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego		Nieznana*	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, wysypka skórna, świąd	Niezbyt często	Niezbyt często	
	Łysienie	Niezbyt często		
	Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzykowe zapalenie skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	Rzadko		
	Rumień wielopostaciowy	Rzadko	Nieznana*	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, kurcze mięśni	Często	Niezbyt często	
	Obrzęk stawów	Często		
	Ból kończyn, ból pleców	Często		Niezbyt często
	Zmęczenie mięśni	Niezbyt często		
	Ostabilenie mięśni	Niezbyt często		Niezbyt często
	Ból karku	Niezbyt często	Niezbyt często	
	Ból mięśni	Często	Nieznana*	Często
	Zapalenie mięśni, zaburzenie struktury ścięgien, czasem powikłane zerwaniem	Rzadko		
	Immunozależna mioпатия martwicza	Nieznana		
	Mioпатия/rabdomioliza/zerwanie mięśnia	Rzadko	Nieznana*	
	Zespół toczniopodobny	Bardzo rzadko		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia	Bardzo rzadko		
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca, nadciśnienie		Niezbyt często	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe	Niezbyt często		Niezbyt często
	Astenia	Niezbyt często	Nieznana*	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	Niezbyt często	
	Zmęczenie	Niezbyt często	Często	
	Złe samopoczucie, gorączka	Niezbyt często		
	Ból		Niezbyt często	
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi	Często		
	Obecność krwinek białych w moczu	Niezbyt często		

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość		
		Atorwastatyna	Ezetymib	Ezetymib + statyna
	Zwiększone stężenia ALAT i (lub) AspAT		Niezbyt często	
	Zwiększenie stężenia CPK we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby		Niezbyt często	Często

* Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu (z- lub bez statyny).

3.1.8 Kompetencje personelu

Brak, preparat stosowany doustnie.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Preparat Mizetam® (ezetymib/atorwastatyna) nie jest aktualnie refundowany w Polsce. Nie są refundowane również inne preparaty zawierające atorwastatynę i ezetymib w jednej tabletkie. Przy czym należy podkreślić, że w latach 01.01.2017-31.12.2018, na liście refundacyjnej dostępny był preparat Atozet®, który podobnie jak Mizetam® zawiera połączenie atorwastatyny i ezetymibu w jednej tabletkie.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu (obwieszczenie MZ z dnia 21 kwietnia 2021 r.), aktualnie refundowane są trzy preparaty, zawierające połączenie ezetymibu ze statyną w jednej tabletkie, tj. połączenie ezetymibu + rozuwastatyny, preparaty: Coroswera, Ezechron Duo i Suvardio Plus. Powyżej wymienione preparaty refundowane są w następujących wskazaniach: zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym oraz leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Mizetam®

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Mizetam® ze środków publicznych w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń w ramach refundacji aptecznej (katalogu A).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Mizetam® dotyczą refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej, tj. grupa 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego. Szczegółowe uzasadnieni kwalifikacji od istniejącej grupy limitowej przedstawiono w rozdziale 3.4.



W związku z tym, że nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, urzędowa cena jest skalkulowana zgodnie z art. 13.3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [AEK Mizetam, Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowane jest objęcie refundacją 3 prezentacji leku (ezetymib/atorwastatyna: 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg), po 30 tabletek w opakowaniu. Jak uzasadniono w rozdziale 3.4, w analizie uwzględniono refundację preparatów Mizetam® w ramach istniejącej grupy limitowej, tj. 48.0, w której zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu, podstawą limitu jest preparat Ezoleta (EAN: 05909991311407). W związku z informacjami powyżej, wszystkie ceny wnioskowanych prezentacji preparatu Mizetam® wyznaczono w oparciu o podstawę limitu z grupy 48.0 – patrz Tab. 16.

Tab. 16. Ceny preparatów Mizetam® – refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 48.0.

Kategoria	Mizetam®, 10 mg/10 mg x 30 tab.	Mizetam®, 10 mg/20 mg x 30 tab.	Mizetam®, 10 mg/40 mg x 30 tab.
Cena zbytu netto [PLN]	■	■	■
Urzędowa cena zbytu [PLN]	■	■	■
Cena hurtowa brutto [PLN]	■	■	■
Cena detaliczna [PLN]	■	■	■
Wysokość limitu finansowania [PLN]	■	■	■
Odpłatność (%)	■	■	■
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	■	■	■
Koszt NFZ [PLN]	■	■	■

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	■
Kategoria dostępności refundacyjnej	Refundacja apteczna, katalog A
Poziom odpłatności	■
Grupa limitowa	Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej, tj. grupa 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej

Zgodnie z art. 15 ust. 2 do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności.

Po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie (art. 15, ust. 3, punkt 1 i 3):

- 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny;
- 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków;
- 3) odrębnej grupy limitowej dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, jeżeli zawartość składników odżywczych w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Mizetam[®], jest preparatem złożonym z dwóch substancji: atorwastatyny i ezetymibu. Preparaty zawierające atorwastatynę refundowane są w ramach grupy limitowej: 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA. Natomiast preparaty zawierające ezetymib refundowane są w ramach grupy limitowej: 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego. Oprócz preparatów zawierających sam ezetymib, w ramach grupy limitowej 48.0 refundowane są również leki złożone z dwóch substancji: rozuwastatyny + ezetymib (Coroswera, Ezechron Duo i Suwardio Plus), tj. leki o zbliżonym mechanizmie działania co wnioskowany preparat Mizetam[®], który podobnie jak powyżej wymienione preparaty jest połączeniem statyny z ezetymibem. Preparaty rozuwastatyny + ezetymibu refundowane są we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego wskazania, tj. zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym oraz leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii. Ponadto w ramach grupy limitowej 48.0 w latach 01.2017-31.12.2018, refundowany był preparat Atozet[®], który podobnie jak Mizetam[®] zawiera połączenie atorwastatyny i ezetymibu w jednej tabletkie. Zapisy art. 15 ust. 3 pkt 1, 2 i 3 ustawy o refundacji nie stosują się do niniejszego wniosku. Preparat Mizetam[®], podobnie jak wszystkie substancje refundowane w ramach grupy limitowej 48.0 podawany jest doustnie i jak zaznaczono powyżej ma zbliżony mechanizm działania do preparatów złożonych z rozuwastatyny + ezetymibu. Ponadto Mizetam[®] jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, zasadna jest kwalifikacja wnioskowanych prezentacji preparatu Mizetam[®] do istniejącej grupy limitowej 48.0.

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) odnaleziono jedną **pozytywną rekomendację**, która dotyczyła produktu leczniczego Atozet, który podobnie jak wnioskowane prezentacje preparatu Mizetam®, stanowi połączenie ezetymibu z atorwastatyną w jednej tabletkie [AOTMiT 2016v2].

W Tab. 18. zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące preparatu złożonego z ezetymibu i atorwastatyny.

Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii preparatem złożonym z ezetymibu i atorwastatyny.

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/83/84/2016 z dnia 08.08.2016 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 50/2016 z dnia 08.08.2016 r.	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej.	Stanowisko: RP uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Atozet (ezetymib/atorwastatyna) we wnioskowanym wskazaniu Uzasadnienie stanowiska: RP zwraca uwagę, iż urzędowa cena powyższego leku powinna być znacznie niższa niż obecnie proponowana przez wnioskodawcę, gdyż na rynku są bardzo podobne w działaniu preparaty, których cena ze 100% odpłatnością dla pacjenta jest nawet nieco niższa niż proponowana 30% cena refundowanego produktu Atozet.	Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Atozet, we wnioskowanym wskazaniu, pod warunkiem ustalenia ceny leku uwzględniającej dopłaty pacjentów na poziomie nie wyższym niż obecnie (przy stosowaniu terapii skojarzonej ezetymib + statyna). Uzasadnienie stanowiska: W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym, a obecnie refundowanym komparatorem, tj. terapia skojarzona. Analiza ekonomiczna (z perspektywy NFZ) wykazała, że stosowanie ezetymibu z atorwastatyną w ramach terapii złożonej jest tańsze od terapii skojarzonej osobnymi produktami jednoskładnikowymi. Wnioskowana technologia medyczna stanowić może pożądaną przez pacjentów opcję terapeutyczną, ze względu na jednotabletkową postać leku.

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Mizetam®. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 27.05.2021):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmsg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nihr.ac.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>

- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <https://pharmac.govt.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

W toku przeszukiwania stron agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje, które dotyczyły preparatu złożonego z ezetymibu i atorwastatyny. W przypadku jednego odnalezionego dokumentu, ze względu na brak odpowiednich danych przekazanych przez wnioskodawcę, agencja wstrzymała się od wydania rekomendacji. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dotyczące terapii preparatem złożonym z ezetymibu i atorwastatyny w jednej tabletkie.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2015	Dorośli pacjenci z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią, w przypadku których odpowiednie jest stosowanie złożonych produktów leczniczych i u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli przy zastosowaniu samej statyny lub u pacjentów już leczonych statyną i ezetymibem oraz jako terapia wspomagająca dietę do stosowania u dorosłych pacjentów z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią.	Brak rekomendacji. Rekomendacja dotyczyła produktu leczniczego Atozet, który również stanowi połączenie ezetymibu i atorwastatyny w jednej tabletkie. Z powodu braku złożenia dokumentów przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet) nie może być przyjęty do stosowania w ramach NHS Wales.
HAS 2016	Pacjenci z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią, w przypadku których odpowiednie jest stosowanie złożonych produktów leczniczych i u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli przy zastosowaniu samej statyny lub u pacjentów już leczonych statyną i ezetymibem oraz jako terapia wspomagająca dietę do stosowania u dorosłych pacjentów z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią.	Rekomendacja pozytywna. Rekomendacja dotyczyła produktu leczniczego Liptruzet, który również stanowi połączenie ezetymibu i atorwastatyny w jednej tabletkie. W przypadku dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których nie uzyskano kontroli choroby za pomocą monoterapii statynami, można im zaoferować leczenie skojarzone za pomocą statyn i ezetymibu (leczenie w formie preparatu złożonego lub terapii skojarzonej). Podobnie pacjentom, którzy otrzymują aktualnie ezetymib i atorwastatynę w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym, preparat Liptruzet można stosować jako zamiennik. W badaniach

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>klinicznych wykazano biorównoważność preparatu złożonego Liptruzet oraz terapii za pomocą dwóch składników tego preparatu podawanych osobno, tj. terapia skojarzona za pomocą ezetymibu i atorwastatyny podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach.</p> <p>Rekomendowano umieszczenie preparatu Liptruzet na liście produktów podlegających refundacji, które są dostarczane przez farmaceutów jak i do użytku szpitalnego.</p>
HAS 2020	<p>Jako uzupełnienie diety w leczeniu pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną lub homozygotyczną, rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią, w przypadku których uzyskano odpowiednią kontrolę za pomocą atorwastatyny i ezetymibu podawanych oddzielnie w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym.</p>	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Rekomendacja dotyczyła produktu leczniczego Reselip, który również stanowi połączenie ezetymibu i atorwastatyny w jednej tabletkce.</p> <p>Choroby układu krążenia, do powstawania których przyczynia się m.in. hipercholesterolemia, zagrażają życiu pacjentów oraz wpływają na ich jakość życia. Preparat Reselip (ezetymib/atorwastatyna) jest częścią leczenia profilaktycznego chorób układu sercowo-naczyniowego. Statyny są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu, a w przypadku braku uzyskania założonych celów terapeutycznych, terapię statynami można połączyć z terapią ezetymibem lub z terapią kolestyraminą. Stosunek skuteczności do działań niepożądanych ezetymibu/atorwastatyny jest umiarkowany.</p> <p>Wykazano biorównoważność preparatu złożonego Reselip oraz terapii za pomocą dwóch składników tego preparatu podawanych osobno, tj. terapia skojarzona za pomocą ezetymibu i atorwastatyny podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach.</p>
PBS 2014	Hipercholesterolemia	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Rekomendacja dotyczyła produktu leczniczego Atozet, który również stanowi połączenie ezetymibu i atorwastatyny w jednej tabletkce.</p> <p>PBS rekomenduje umieszczenie preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Atozet®) na liście leków refundowanych we wskazaniach takich jak dla ezetymibu i atorwastatyny stosowanych</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>w osobnych tabletkach, na podstawie minimalizacji kosztów w porównaniu ze stosowaniem ezetymibu i atorwastatyny w osobnych tabletkach.</p> <p>W 2013 roku PBS [PBS 2013] oceniło produkt leczniczy Atozet składający się z jednoskładnikowych tabletek zawierających atorwastatynę oraz jednoskładnikowych tabletek zawierających ezetymib – rekommendacja pozytywna. PBS ze względu na minimalizację kosztów rekomendowało objęcie refundacją preparatu mającego formę wspólnego opakowania dla jednoskładnikowych tabletek atorwastatyny i ezetymibu w zakresie wskazań: leczenie wspomagające wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym u chorych, u których nie osiągnięto docelowej wartości stężenia cholesterolu podczas leczenia atorwastatyną i u których występuje nadciśnienie, choroba niedokrwienna serca (lub w rodzinie), cukrzyca, choroba naczyń obwodowych, heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna lub choroba naczyń mózgowych.</p>

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; HAS – Haute Autorité de Santé; PBS – Pharmaceutical Benefits Scheme.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 13 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnym [Rozporządzenie MZ 2021].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” [AOTMiT 2016]

Mając na uwadze powyższe, poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Mizetam® może być stosowany w leczeniu zastępczym u pacjentów, którzy są już odpowiednio kontrolowani podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu oraz atorwastatyny. W związku z powyższym, stosowanie ezetymibu lub atorwastatyny w monoterapii nie stanowi technologii opcjonalnej dla wnioskowanego preparatu. Na liście refundacyjnej znajdują się również inne preparaty złożone zawierające ezetymib + statyny, tj. preparaty zawierające ezetymib + rozuwastatynę. Preparat Ezehron Duo (ezetymib/rozuwastatyna), oceniany był przez AOTMiT w 2018 [AWA Ezehron Duo]. Wówczas na liście refundacyjnej znajdował się również preparat Atozet (ezetymib/atorwastatyna). W AWA dla preparatu Ezehron Duo podano, że ze względu na różnice we właściwościach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych występujących pomiędzy atorwastatyną i rozuwastatyną, preparat Atozet nie stanowi technologii opcjonalnej dla produktu Ezehron Duo, co zostało pozytywnie zaopiniowane przez analityków AOTMiT. W związku z powyższym preparaty zawierające ezetymib i rozuwastatynę, nie stanowią technologii opcjonalnej dla wnioskowanego produktu leczniczego Mizetam®, ponadto jak zaznaczono w ChPL Mizetam®, wnioskowany lek można zastosować jedynie u pacjentów którzy otrzymywali wcześniej terapię skojarzoną atorwastatyną i ezetymibem, podawanych w formie dwóch oddzielnych tabletek (brak możliwości zastosowania produktu leczniczego Mizetam® u pacjentów leczonych rozuwastatyną i ezetymibem). W ramach niniejszej analizy przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Mizetam® będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu ezetymibu i atorwastatyny w dawkach identycznych, jak te w preparacie złożonym Mizetam®.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
<p>Ezetymib i atorwastatyna podawane w osobnych preparatach w dawkach identycznych jak w produkcie Mizetam[®], tj.:</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. 	<p>Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Mizetam[®] może być stosowany w leczeniu zastępczym u pacjentów, którzy są już odpowiednio kontrolowani podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu oraz atorwastatyny.</p>

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

W chwili obecnej w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii/mieszanej hiperlipemii czy też w zapobieganiu zdarzeniu sercowo-naczyniowym refundowane są następujące leki:

- refundacja apteczna:
 - grupa 46.0 – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA: atorwastatyna, lowastatyna, lowastatyna, rozuwastatyna, simwastatyna, refundacja z odpłatnością 30%;
 - grupa 47.0 – leki wpływające na gospodarkę lipidową – fibryny: ciprofibrat i fenofibrat, refundacja z odpłatnością 30%;
 - grupa 48.0 – leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego: ezetymib, ezetymib + rozuwastatyna, refundacja z odpłatnością 30%;
- refundacja w ramach programu lekowego:
 - grupa 1181.0, Alirocumab, odpłatność: bezpłatny;
 - grupa 1198.0, Ewolokumab, odpłatność: bezpłatny.

Biorąc pod uwagę wybór technologii opcjonalnej dla produktu leczniczego Mizetam[®] (patrz rozdział 4.1), w niniejszej analizie odstąpiono od przedstawiania wszystkich leków refundowanych aktualnie we wnioskowanym wskazaniu, a szczegółowo przedstawiono tylko te leki, które zostały wybrane jako komparator dla wnioskowanej interwencji, tj. preparaty ezetymibu 10 mg oraz atorwastatyny 10 mg, 20 mg i 40 mg.

Wykaz technologii opcjonalnych uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w aneksie 1.

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Ezetymib

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dla ezetymibu, które opracowano na podstawie ChPL dla leku Esetin[®] – preparat znajdujący się na liście refundacyjnej. W Tab. 21 podsumowano charakterystykę ezetymibu [ChPL Esetin].

Tab. 21. Charakterystyka komparatorów – ezetymib.

Parametr	Opis
Nazwa handlowa, postać i dawka	Esetin®, tabletki 10 mg
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki modyfikujące stężenie lipidów Kod ATC: C10A X09
Substancja czynna	Ezetymib
Wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercholesterolemia pierwotna: <ul style="list-style-type: none"> ○ Esetin podawany w skojarzeniu z inhibitorem reduktazy HMG-CoA (statyną) jest wskazany do stosowania jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których nie jest możliwe odpowiednie zmniejszenie stężenia lipidów przy zastosowaniu samej statyny. ○ Esetin w monoterapii jest wskazany do stosowania jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których stosowanie statyny jest niewskazane lub lek ten nie jest tolerowany. • Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych: Esetin podawany dodatkowo u pacjentów wcześniej leczonych statyną lub włączany do leczenia jednocześnie ze statyną jest wskazany do stosowania, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową (ang. CHD, <i>Coronary Heart Disease</i>) i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie (ang. ACS, <i>Acute Coronary Syndrome</i>). • Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna: Esetin w skojarzeniu ze statyną jest wskazany do stosowania jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U pacjentów mogą być również stosowane dodatkowe metody leczenia (np. afereza LDL).
Dawkowanie	Zalecana dawka to jedna tabletki 10 mg raz na dobę.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest nośnik steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelicie. Ezetymib wiąże się z rąbkami szczoteczki jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu. Prowadzi to do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. W przypadku stosowania produktu leczniczego Esetin w skojarzeniu ze statyną należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) danego produktu leczniczego. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Esetin i statyny w okresie ciąży i laktacji.

Parametr	Opis
	Esetin w skojarzeniu ze statyną jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy krwi.
Przedawkowanie	Ezetymib był dobrze tolerowany w badaniach klinicznych, w których, dawkę 50 mg na dobę podawano 15 zdrowym ochotnikom przez 14 dni, a dawkę 40 mg na dobę podawano 18 pacjentom z hipercholesterolemią pierwotną przez okres 56 dni. Informowano o kilku przypadkach przedawkowania ezetymibu; większość tych przypadków nie była związana z występowaniem działań niepożądanych. Raportowane działania niepożądane nie były poważne. W przypadku wystąpienia przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające.
Działania niepożądane	W przeprowadzonych badaniach klinicznych trwających do 112 tygodni 2396 pacjentom podawano ezetymib w dawce 10 mg na dobę w monoterapii, 11 308 pacjentom w skojarzeniu ze statyną oraz 185 pacjentom w skojarzeniu z fenofibratem. Działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające. Ogólna częstość występowania działań niepożądanych w badaniach była podobna do częstości ich występowania podczas stosowania placebo. Stwierdzono również, że liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych była porównywalna w grupie przyjmującej Esetin i placebo. Najczęściej występujące działania niepożądane podczas monoterapii ezetymibem: bóle brzucha, biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, zmęczenie. Dodatkowe działania niepożądane podczas terapii skojarzonej ezetymib + statyna: zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT), bóle głowy, bóle mięśni.

Źródło: ChPL Esetin

4.3.2 Atorwastatyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dla atorwastatyny, które opracowano na podstawie ChPL dla leku Atrox® – preparat znajdujący się na liście refundacyjnej. W Tab. 22 podsumowano charakterystykę ezetymibu [ChPL Atrox].

Tab. 22. Charakterystyka komparatorów – atorwastatyna.

Parametr	Opis
Nazwa handlowa, postać i dawka	Atrox®, tabletki 10 mg, 20 mg, 40 mg.
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA Kod ATC: C10AA05
Substancja czynna	Atorwastatyna
Wskazanie	Hipercholesterolemia Atrox stosowany jest jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL-cholesterolu, apolipoproteiny B i triglicerydów u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 10 lat lub starszych:

Parametr	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> z hipercholesterolemią pierwotną (typ IIa wg klasyfikacji Fredricksona); z hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadająca typom IIa i IIb wg klasyfikacji Fredricksona); z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną; <p>gdy niefarmakologiczne metody leczenia (leczenie diety, ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) nie są wystarczająco skuteczne.</p> <p>Atorwastatyna jest również wskazana do stosowania u dorosłych z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej, jako leczenie wspomagające inne leczenie hipolipemizujące (np. aferezę cholesterolu-LDL) lub w przypadkach, w których te metody terapeutyczne nie są dostępne.</p> <p>Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym</p> <p>Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów dorosłych, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.</p> <p>Zalecenia ogólne: przed rozpoczęciem leczenia atorwastatyną, należy wykluczyć wtórne przyczyny hipercholesterolemii (np. źle kontrolowana cukrzyca, niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, dysproteinemia, zmiany polekowe, alkoholizm).</p>
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka początkowa to 10 mg atorwastatyny raz na dobę. Dawka atorwastatyny powinna być dostosowana w zależności od stężenia frakcji LDL-cholesterolu, skuteczności terapii oraz odpowiedzi pacjenta na lek. Modyfikacji dawki można dokonywać w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych. Dawka maksymalna to 80 mg atorwastatyny raz na dobę.</p> <p>Dawkę dobową atorwastatyny podaje się jednorazowo o dowolnej porze dnia, jednak zawsze o tej samej godzinie, niezależnie od posiłków.</p>
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie reduktazy HMG-CoA, co w efekcie hamuje biosyntezę cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL. Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL oraz ilość cząsteczek LDL. Atorwastatyna prowadzi do nasilonego i utrzymującego się wzrostu aktywności receptora LDL i jednocześnie do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza LDL-C u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi.</p>
Przeciwwskazania	<p>Atrox jest przeciwwskazany u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy przekraczającą trzykrotnie górną granicę normy; w ciąży, podczas karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży.

Parametr	Opis
Przedawkowanie	Nie jest określone specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania atorwastatyny. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i jeśli zachodzi konieczność zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność kinazy kreatynowej (CK). Hemodializa nie zwiększy w znaczącym stopniu klirensu atorwastatyny, gdyż lek wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza.
Działania niepożądane	<p>W bazie danych kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących atorwastatyny spośród 16 066 pacjentów leczonych przez średnio 53 tygodnie (8755 atorwastatyna vs.7311 placebo), 5,2% pacjentów w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do 4,0% w grupie otrzymującej placebo przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.</p> <p>Najczęściej występujące działania niepożądane podczas monoterapii atorwastatyną: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, reakcje alergiczne, hiperglikemia, ból głowy, bóle gardła i krtani, krwawienie z nosa, zaparcia, wzdęcia, niestrawność, nudności, biegunka, bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, skurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi.</p>

Źródło: ChPL Atox

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Terapia preparatem złożonym zawierającym ezetymib i atorwastatynę może mieć wpływ na takie punkty końcowe, jak:

- zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych;
- zmiana poziomu innych parametrów lipidowych względem wartości początkowych;
- bezpieczeństwo leczenia, zdefiniowane jako:
 - zdarzenia niepożądane ogółem;
 - ciężkie zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) z 2018 roku, nadrzędnym celem leczenia dyslipidemii jest zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości docelowych. Dowodów na słuszność takiego postępowania dostarczają randomizowane badania kliniczne, w których LDL-C był markerem odpowiedzi na leczenie hipolipemizujące. Intensywność prowadzonej terapii powinna zależeć od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz od wyjściowego stężenia LDL-C. Warto podkreślić, że mimo że poziom LDL-C jest surogatem klinicznie istotnego punktu końcowego, to związek redukcji poziomu LDL-C z takimi punktami końcowymi jak śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych został bardzo dobrze udowodniony w wielu badaniach. W metaanalizie 27 badań przeprowadzonych łącznie wśród ponad 170 tys. chorych dowiedziono, że obniżenie stężenia LDL o 1,0 mmol/l (40 mg/dl) powoduje [CTT]:

- zmniejszenie liczby zgonów ogółem o 10%;
- zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn CV o 20%;
- zmniejszenie liczby wystąpienia poważnych zdarzeń sercowych o 23%;

- zmniejszenie liczby udarów mózgu o 17%.

Stąd redukcja poziomu LDL-C stanowi głównym celem leczenia hipercholesterolemii i jest powszechnie akceptowanym biomarkerem (pochodnym punktem końcowym) ocenianym w badaniach klinicznych, na podstawie którego można wiarygodnie wnioskować o klinicznej wartości leku.

W przypadku bardzo wysokiego ryzyka CV, po osiągnięciu celu terapeutycznego w zakresie stężenia LDL-C, można rozważyć optymalizację leczenia w zakresie drugorzędowych celów terapeutycznych. Jako drugorzędowy cel leczenia należy rozważyć stężenie ApoB lub nie-HDL-C [Woźakowska-Kapłon 2012]. Niemniej jednak, w kontekście analizowanego problemu decyzyjnego, należy wspomnieć, że wyniki opublikowanego w 2015 r. badania IMPROVE-IT dowiodły, że dodanie ezetimibu do terapii statyną skutkuje dodatkowym obniżeniem poziomu cholesterolu LDL co przekłada się na redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [Cannon 2015]. Wyniki badania IMPROVE-IT dowiodły, że chorzy przyjmujący leki o obu mechanizmach działania (obniżanie syntezy cholesterolu w wątrobie jak i zmniejszanie wchłaniania cholesterolu w jelitach) mieli znacznie mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak: zgon, zawał serca, udar mózgu czy hospitalizacje z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. Pacjenci byli też rzadziej poddawani zabiegom udroźniania naczyń wieńcowych w porównaniu z chorymi przyjmującymi tylko jeden lek [Cannon 2015, Murphy 2016].

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, badania dotyczące efektywności praktycznej, a także opracowania wtórne obejmujące przeglądy systematyczne i metaanalizy. W zakresie analizy efektywności praktycznej uwzględniono badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano jednoczesne stosowanie atorwastatyny i ezetymibu w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Mizetam®) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. 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]

[Redacted text]

[Redacted text]

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

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]
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.

Aneks 1. Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Tab. 24. Sposób i poziom finansowania ezetymibu 10 mg ze środków publicznych (NFZ).

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Ezetymb 10 mg													
Ezetin, tabletki, 10 mg	30 tabl.	05909991388669	2019-05-01	3 lata	48.0. Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	21,22	22,28	25,82	13,75	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskómej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej		30%	16,20
Erbax, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991402303	2020-03-01	3 lata		9,02	9,47	12,83	12,83			30%	3,85
Erbax, tabl., 10 mg	90 szt.	05909991402310	2020-03-01	3 lata		28,99	30,44	37,54	37,54			30%	11,26
Ezehron, tabletki, 10 mg	28 tabl.	05909991347161	2018-07-01	3 lata		15,57	16,35	19,71	12,83			30%	10,73
Ezen, tabletki, 10 mg	28 szt.	05909991096229	2018-07-01	3 lata		21,24	22,30	25,66	12,83			30%	16,68
Ezetimbe Genoptim, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991414450	2021-05-01	3 lata		9,01	9,46	12,82	12,82			30%	3,85
Ezetimbe Mylan, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991189822	2018-07-01	3 lata		23,76	24,95	28,31	12,83			30%	19,33
Ezoleta, tabletki, 10 mg	30 szt.	05909991311407	2018-07-01	3 lata		9,72	10,21	13,75	13,75			30%	4,13
Ezolit, tabletki, 10 mg	30 tabl.	05909991304416	2018-09-01	3 lata		22,57	23,70	27,24	13,75			30%	17,62
Lipegis, tabletki, 10 mg	30 tabl.	05909990996902	2019-07-01	3 lata		21,60	22,68	26,22	13,75			30%	16,60
Mizetib, tabletki, 10 mg	28 tabl.	05903060613973	2018-07-01	3 lata		23,76	24,95	28,31	12,83			30%	19,33
Symezet, tabletki w blistrze, 10 mg	30 szt.	05909991347529	2018-07-01	3 lata		10,61	11,14	14,67	13,75			30%	5,05

Tab. 25. Sposób i poziom finansowania atorwastatyny 10 mg, 20 mg i 40 mg ze środków publicznych (NFZ).

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Atorwastatyna 10 mg													
Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05907695215137	2021-05-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,31	6,63	9,06	8,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	2,86
Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05907695215359	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		9,15	9,61	13,00	13,00			30%	3,90
Apo-Atorva, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990787586	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		7,72	8,11	9,39	4,43			30%	6,29
Atoris, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990991815	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		7,83	8,22	9,50	4,43			30%	6,40
Atoris, tabl. powł., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990336647	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		23,44	24,61	28,00	13,29			30%	18,70
Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 10 mg	30 tabl.	05909991382896	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		2,92	3,07	4,35	4,35			30%	1,31
Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990900053	2019-11-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		3,24	3,40	4,68	4,43			30%	1,58
Atorvasterol, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990077847	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		7,98	8,38	9,66	4,43			30%	6,56
Atorvox, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990573400	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		7,24	7,60	8,88	4,43			30%	5,78
Atractin, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078141	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		5,68	5,96	7,24	4,43			30%	4,14
Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991124618	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	7,65	8,03	9,32	4,43	30%	6,22			

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Lambrinex, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990905508	2019-03-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		5,08	5,33	6,62	4,43			30%	3,52
Lambrinex, tabletki powlekane, 10 mg	60 tabl.	05909990905539	2017-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	5 lat - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		6,80	7,14	9,57	8,86			30%	3,37
Lambrinex, tabletki powlekane, 10 mg	90 tabl.	05909990905553	2017-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	5 lat - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		10,10	10,61	14,00	13,29			30%	4,70
Storvas CRT, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991042097	2019-05-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		4,05	4,25	5,54	4,43			30%	2,44
Torvacard 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990338290	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		7,67	8,05	9,33	4,43			30%	6,23
Torvalipin, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990053179	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		7,24	7,60	8,88	4,43			30%	5,78
Tulip, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990998814	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		7,88	8,27	9,55	4,43			30%	6,45
Tulip, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	05909990998821	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		15,77	16,56	18,99	8,86			30%	12,79
Tulip, tabl. powł., 10 mg	90 szt. (9 blist. po 10 szt.)	05909990998838	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		23,22	24,38	27,77	13,29			30%	18,47
Atorvastatyna 20 mg													
Atox 20, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	05907695215144	2021-05-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	12,61	13,24	17,31	17,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	5,19
Atox 20, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05907695215366	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		18,30	19,22	24,58	24,58			30%	7,37

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Apo-Atorva, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990787609	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		14,47	15,19	17,61	8,86		ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	11,41
Atoris, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990991914	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		10,80	11,34	13,77	8,86			30%	7,57
Atoris, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	05909991013806	2021-03-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		19,98	20,98	25,05	17,72			30%	12,65
Atoris, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05909990419173	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		32,40	34,02	39,38	26,58			30%	20,77
Atorvagen, tabletki powlekane, 20 mg	28 tabl.	05909991385699	2019-03-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		5,44	5,71	8,01	8,01			30%	2,40
Atorvagen, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990938926	2019-07-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		6,80	7,14	9,57	8,86			30%	3,37
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	05909991321611	2019-03-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		5,72	6,01	8,43	8,43			30%	2,53
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909991321659	2019-03-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		17,17	18,03	23,39	23,39			30%	7,02
Atorvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990887279	2018-07-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		6,26	6,57	9,00	8,86			30%	2,80
Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	05909991382902	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		5,83	6,12	8,55	8,55			30%	2,57
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	07311920002252	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		15,47	16,24	21,60	21,60		30%	6,48	

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990899920	2019-11-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		6,70	7,04	9,47	8,86			30%	3,27
Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 20 mg	60 tabl.	05909990899951	2018-11-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		12,10	12,71	16,78	16,78			30%	5,03
Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909990899975	2018-11-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		18,14	19,05	24,41	24,41			30%	7,32
Atorvastatin Vitama, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909991200787	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		5,51	5,79	8,22	8,22			30%	2,47
Atorvasterol, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990077939	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		15,97	16,77	19,20	8,86			30%	13,00
Atorvox, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990573530	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		12,31	12,93	15,36	8,86			30%	9,16
Atractin, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078264	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		11,23	11,79	14,22	8,86			30%	8,02
Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991124717	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		11,94	12,54	14,97	8,86			30%	8,77
Lambrinex, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990905638	2019-03-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		8,49	8,91	11,34	8,86			30%	5,14
Lambrinex, tabletki powlekane, 20 mg	60 tabl.	05909990905652	2017-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	5 lat - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		13,48	14,15	18,22	17,72			30%	5,82
Lambrinex, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909990905676	2017-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	5 lat - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		19,82	20,81	26,17	26,17			30%	7,85

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Larus, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078707	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		6,64	6,97	9,40	8,86			30%	3,20
Storvas CRT, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909991042103	2019-05-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		8,10	8,51	10,94	8,86			30%	4,74
Torvacard 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338368	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		11,02	11,57	14,00	8,86			30%	7,80
Torvalipin, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990053230	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		11,23	11,79	14,22	8,86			30%	8,02
Tulip, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990998913	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		12,31	12,93	15,36	8,86			30%	9,16
Tulip, tabl. powł., 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990998920	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		22,68	23,81	27,88	17,72			30%	15,48
Tulip, tabl. powł., 20 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990998937	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		33,70	35,39	40,75	26,58			30%	22,14
Atorwastatyna 40 mg													
Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	60 szt.	05907695215151	2021-05-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	25,23	26,49	32,85	32,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	9,86
Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	90 szt.	05907695215373	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		36,59	38,42	46,70	46,70			30%	14,01
Apo-Atorva, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990787647	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		26,30	27,62	31,69	17,72			30%	19,29
Atoris, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990623464	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		21,38	22,45	26,52	17,72			30%	14,12

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Atoris, tabl. powł., 40 mg	60 szt.	05909990623471	2021-03-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		39,96	41,96	48,32	35,44		ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	23,51
Atoris, tabl. powł., 40 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990623488	2019-11-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		62,64	65,77	74,05	53,16			30%	36,84
Atorvagen, tabletki powlekane, 40 mg	28 tabl.	05909991385675	2019-03-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		10,31	10,83	14,73	14,73			30%	4,42
Atorvagen, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990938995	2019-07-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		13,61	14,29	18,36	17,72			30%	5,96
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	05909991321710	2019-07-01 - dla kolumny M, 2019-07-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		10,79	11,33	15,40	15,40			30%	4,62
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	05909991321758	2019-07-01 - dla kolumny M, 2019-07-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		32,37	33,99	42,27	42,27			30%	12,68
Atorvastatin Bluefish, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990887286	2018-07-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		12,20	12,81	16,88	16,88			30%	5,06
Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	05909991382926	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		11,66	12,24	16,31	16,31			30%	4,89
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 40 mg	60 szt.	07311920002276	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		20,62	21,65	28,01	28,01			30%	8,40
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 40 mg	90 szt.	07311920002269	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		30,93	32,48	40,76	40,76			30%	12,23
Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990900275	2019-11-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		13,39	14,06	18,13	17,72		30%	5,73	

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 40 mg	60 tabl.	05909990900305	2018-11-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		24,19	25,40	31,76	31,76			30%	9,53
Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	05909990900336	2018-11-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		36,29	38,10	46,38	46,38			30%	13,91
Atorvastatin Vitama, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909991201050	2019-03-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		10,31	10,83	14,90	14,90			30%	4,47
Atorvasterol, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990078028	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		31,96	33,56	37,63	17,72			30%	25,23
Atorvox, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990573547	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		22,68	23,81	27,88	17,72			30%	15,48
Atractin, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078356	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		22,46	23,58	27,65	17,72			30%	15,25
Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991124816	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		23,90	25,10	29,17	17,72			30%	16,77
Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990905782	2019-03-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		17,00	17,85	21,92	17,72			30%	9,52
Lambrinex, tabletki powlekane, 40 mg	60 tabl.	05909990905805	2017-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	5 lat - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		26,09	27,39	33,75	33,75			30%	10,13
Lambrinex, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	05909990905867	2017-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	5 lat - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		38,34	40,26	48,54	48,54			30%	14,56
Storvas CRT, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909991042134	2019-05-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		16,20	17,01	21,08	17,72			30%	8,68

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338436	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		19,48	20,45	24,53	17,72			30%	12,13
Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990338443	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		59,04	61,99	70,27	53,16			30%	33,06
Torvalipin, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990053278	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		19,33	20,30	24,37	17,72			30%	11,97
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990810161	2019-05-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		16,42	17,24	21,31	17,72			30%	8,91
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	60 tabl.	05909990810178	2018-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	5 lat - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		27,71	29,10	35,46	35,44			30%	10,65
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	90 tabl.	05909990810185	2018-01-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny N	5 lat - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		41,55	43,63	51,91	51,91			30%	15,57

Spis tabel

Tab. 1. Docelowe stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości zależnie od profilu ryzyka sercowo-naczyniowego.	11
Tab. 2. Klasyfikacja hipercholesterolemii.	12
.....	14
Tab. 4. Kryteria diagnostyczne rozpoznania klinicznego FH <i>Dutch Lipid Clinic Network</i>	16
.....	19
Tab. 6. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: E78.0.	20
Tab. 7. Współczynniki zapadalności.	21
Tab. 8. Częstość występowania dyslipidemii w badaniu WOBASZ II.	22
.....	23
Tab. 10. Zestawienie wartości docelowych poziomów LDL-C w aktualnych wytycznych. ...	24
Tab. 11. Strategie interwencji w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości przed leczeniem.	24
Tab. 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	28
Tab. 13. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	33
Tab. 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	34
Tab. 15. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych.	37
Tab. 16. Ceny preparatów Mizetam® – refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 48.0.	40
Tab. 17. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	40
Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii preparatem złożonym z ezetymibu i atorwastatyny.	42
Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dotyczące terapii preparatem złożonym z ezetymibu i atorwastatyny w jednej tabletkie.	43
Tab. 20. Zestawienie wybranych komparatorów.	47
Tab. 21. Charakterystyka komparatorów – ezetymib.	48
Tab. 22. Charakterystyka komparatorów – atorwastatyna.	49
Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	55
Tab. 24. Sposób i poziom finansowania ezetymibu 10 mg ze środków publicznych (NFZ). ..	57
Tab. 25. Sposób i poziom finansowania atorwastatyny 10 mg, 20 mg i 40 mg ze środków publicznych (NFZ).	58

Bibliografia

- AACE/ACE 2017** Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract.* 2017 Apr;23(Suppl 2):1-87.
- AACE/ACE 2018** Jellinger PS. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Practice Guidelines. *Diabetes Spectr.* 2018;31(3):234-245.
- ACC/AHA 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 Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;Nov 10.
- AEK Mizetam** Mizetam® (ezetymib/atorwastatyna) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2021.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AOTMiT 2016v2** <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4640-140-2016-zlc>, dostęp online: 2021.05.27.
- AWA alirokumab** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/AWA/148_AW_A_OT.4331.7.2017_PRALUENT_alirokumab_E78.01.pdf, 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.
- AWMSG 2015** <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/atorvastatin-ezetimibe-atozet/>, dostęp online: 2021.05.27.
- Bachorski 2017** Bachorski W, Mickiewicz A, Gruchala M, Fijałkowski M. Diagnostyka zaburzeń przemiany lipidów w praktyce lekarskiej. *Choroby Serca i Naczyń* 2017;14(5):258-262.
- Bednarz 2007** Bednarz B. Ostre zespoły wieńcowe. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 2-3/2007, s. 53-57.
- Bugajska 2006** Bugajska J, Jędryka-Góral A, Konarska M. Występowanie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca a praca zawodowa. *Bezpieczeństwo Pracy* 4/2006.
- Cannon 2015** Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 18;372(25):2387-97.
- Cassar 2009** Cassar A, Holmes DR Jr, Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(12):1130-1146.
- CEESTAHC 2016** Central and Eastern European Society of Technology Assessment in Health Care (CEESTAHC). Świadczenia finansowane przez płatnika publicznego w związku z leczeniem hipercholesterolemii w Polsce. Analiza kosztowa. Kraków, marzec 2016.
- ChPL Atrox** http://leki.urpl.gov.pl/files/21_ATROX_10_20_40.pdf, dostęp online: 2021.05.27.

- ChPL Esetin** <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc155750/esetin-dokument.pdf>, 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.
- Crea 2006** Crea F., Camici P.G., De Caterina R., Lanza G.A. Przewlekła choroba niedokrwienne serca. W: Camm A.J., Luescher T.F., Serruys P.W. (red.). Choroby serca i naczyń. Podręcznik Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Tom I. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2006: 409-444.
- 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.
- Defesche 2004** Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhuisen MA, et al. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;4(1):59-65.
- Dudek 2018** Dudek DZ, Lamotte M, Sawicka M, Krupiarz M, Duma K, Sidelnikov E. PCV62 - The 1-Year Productivity Loss And Indirect Costs After Acute Cardiovascular Events In Poland. Volume 21, supplement 3, S102-S103, October 01, 2018.
- ESC 2019** Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019). Zeszyty edukacyjne. *Kardiologia Polska* 1/2020.
- ESC/EAS 2019** Mach F et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019;00:1-78.
- Fox 2006** Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. i wsp. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1341-1381.
- Frycz-Kurek 2008** Frycz-Kurek A.M, Buchta P, Szkodziński J. Stabilna choroba wieńcowa - epidemiologia, diagnostyka, wybór postępowania. *Choroby Serca i Naczyń* 2008;5(3):125-134.
- Gajewki 2016** Gajewski P. Leśniak W. Postępowanie w dyslipidemiach. Podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology i European Atherosclerosis Society 2011.
- GUS 2020** <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-12-2020,6,29.html>, dostęp online: 2021.05.27.
- HAS 2016** https://www.has-sante.fr/jcms/c_2024177/en/liptruzet-ezetimibe/atorvastatin-fixed-combination-of-cholesterol-lowering-drugs, dostęp online: 2021.05.27.
- HAS 2020** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3217176/fr/reselip-ezetimibe/-atorvastatine, dostęp online: 2021.05.27.
- IHME 2021** <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp online: 2021.05.27.
- IKARD** <https://www.ikard.pl/choroba-wiencowa.html>, dostęp online: 2021.05.27.
- Kaar 2017** Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. *Am J Manag Care.* 2017 Jun;23(9 Suppl):S139-S148

- KCHR** <http://hipercholesterolemia.com.pl/Rokowanie,59>, dostęp online: 2021.05.27.
- KCHR2** http://hipercholesterolemia.com.pl/Leczenie_farmakologiczne,19,57.html, dostęp online: 2021.05.27.
- Kłosiewicz-Latoszek 2006** Kłosiewicz-Latoszek L, Cybulska B. Rodzinna hipercholesterolemia - patogeneza, klinika i postępowanie. *Przew Lek* 2006; 3: 80-86.
- Kotseva 2019** Kotseva K, Gerlier L, Sidelnikov E, et al. Patient and caregiver productivity loss and indirect costs associated with cardiovascular events in Europe. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(11):1150-1157.
- Michalak 2020** Michalak A. Ocena i kontrola czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w profilaktyce pierwotnej, <https://www.termedia.pl/poz/Ocena-i-kontrola-czynnikow-ryzyka-chorob-sercowo-naczyniowych-w-profilaktyce-pierwotnej,36606.html>, dostęp online: 2021.05.27.
- 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.
- MPZ 2020** <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3363>, dostęp online: 2021.05.27.
- Murphy 2016** Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Kher U, Tershakovec AM, Braunwald E. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Feb 2;67(4):353-61.
- Myśliwiec 2013** Myśliwiec M, Walczak M, Matecka-Tendera E, Dobrzańska A, Cybulska B, Filipiak KJ, Mazur A, Jarosz-Chobot P, Szadkowska A, Rynkiewicz A, Chybicka A, Socha P, Brandt A, Kubalska J, Bautembach-Minkowska J, Limon J, Zdrojewski T, Limon J, Banach M; Lipid Expert Forum. Management in familial hypercholesterolaemia in children and adolescents. Position of the Lipid Expert Forum. *Kardiologia Pol.* 2013;71(10):1099-105.
- NHLBI** <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/atherosclerosis>, dostęp online: 2021.05.27.
- Pajak 2016a** Pajak A, Szafraniec K, Polak M, Drygas W, Piotrowski W, Zdrojewski T, Jankowski P. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci.* 2016 Aug 1;12(4):687-96.
- Pajak 2005** Pajak A., Wiercińska E., Polakowska M., Kozakiewicz K., Kaczmarczyk-Chałas K., Tykarski A., Gaździk D., Zdrojewski T. Rozpowszechnienie dyslipidemii u mężczyzn i kobiet w wieku 20-74 lat w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kard Pol.* 2005; 63 (supl. IV): 620-625.
- Pajak 2016** Pajak A, Szafraniec K, Polak M, Polakowska M, Kozela M, Piotrowski W, Kwaśniewska M, Podolecka E, Kozakiewicz K, Tykarski A, Zdrojewski T, Drygas W; WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn.* 2016 Jul 19;126(9):642-652.
- Parol 2014** Parol G, Kobylecka M, Bakoń L. Nieinwazyjna diagnostyka choroby niedokrwiennej serca – którą opcję diagnostyczną wybrać?. *Folia Cardiologica* 2014;9(2):197-204.
- PBS 2013** <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/ezetimibe-psd-07-2013.pdf>, dostęp online: 2021.05.27.
- PBS 2014** <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/atorvastatin-ezetimibe-psd-11-2014.pdf>, dostęp online: 2021.05.27.

Piotrowska 2018	Arent-Piotrowska K. Hipercholesterolemia - zmora dzisiejszych czasów. Co zrobić, by zapobiec jej konsekwencjom w świetle aktualnych zaleceń kardiologicznych. <i>Probl Hig Epidemiol</i> 2018, 99(2): 108-113.
PTK 2018	Szymański F, Barylski M, Cybulska B., Wożankowska-Kapton B, i in. (2018) Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce - III Deklaracja Sopotcka. Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. <i>Choroby Serca i Naczyń</i> 2018, tom 15, nr 4, 199-210.
PTL/KLRwP/PTK 2016	Banach M, Jankowski P, Józwiak J, Cybulska B, Windak A, Guzik T, Mamcarz A, Broncel M, Tomasik T. Wytyczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016. Suplement do „Lekarza Rodzinnego” nr 6/2016.
Raport ewolokumab	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/076/RPT/ot.422.32.2020_repatha_bip.pdf , dostęp online: 2021.05.27.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 13 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Smith 2000	Smith SC Jr, Greenland P, Grundy SM. AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. <i>American Heart Association. Circulation.</i> 2000 Jan 4-11;101(1):111-6.
Syngowska 2012	Syngowska E, Waśkiewicz A. Sposób żywienia osób z hipercholesterolemią stosujących odpowiednią dietę i niestosujących diety. <i>Bromat. Chem. Toksykol.</i> XLV, 2012, 3, str. 608-13.
Szczeklik 2017	Interna Szczeklika 2017. <i>Medycyna Praktyczna, Kraków</i> 2017.
Szymański 2014	Szymański F.M. Hipercholesterolemia jako najbardziej rozpowszechniony czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. O czym warto pamiętać w codziennej praktyce? <i>Choroby Serca i Naczyń</i> 2014;11(4):204-211.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Węgrzyn 2011	Węgrzyn A, Lewandowski P, Taszner M. i wsp. Hipercholesterolemia rodzinna - problemy diagnostyczne i terapeutyczne chorych z bardzo wysokim ryzykiem. <i>Przewodnik Lekarza</i> 2011; 1: 30-37.
WHO	https://apps.who.int/gho/data/view.main.2570?lang=en , dostęp online: 2021.05.27.
Wojakowski 2014	https://www.mp.pl/pacjent/cholesterol/hipercholesterolemia/88295,hipercholesterolemia , 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. <i>Ann. Intern. Med.</i> 1991; 115: 687-693.
Wożakowska-Kapton 2012	Wożakowska-Kapton B., Zalecenia postępowania w dyslipidemii - propozycje algorytmu dla lekarzy rodzinnych. <i>Via Medica</i> 2012.
Wożakowska-Kapton 2014	Wożakowska-Kapton B. Terapia hipercholesterolemii w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego – jaki cel, jaka statyna, jaka dawka? <i>Folia Cardiologica</i> 2014;9(1):55-66.
Zdrojewski 2016	Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, Bandosz P, Rutkowski M, Stokwiszewski J, Gaciong Z, Banach M, Wojtyński B, Pencina M, Wyrzykowski B. Prevalence

of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiol Pol.* 2016;74(3):213-23.

Ziołkowski 2009

Ziołkowski M, Kubica A, Sinkiewicz W, Maciejewski J. Zmniejszanie umieralności na chorobę niedokrwienną serca w Polsce - sukces terapii czy prozdrowotnego stylu życia? *Folia Cardiologica Excerpta* 2009;4(5):265-272.