



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Mizetam (ezetymib + atorwastatyna)**  
**we wskazaniu:**  
w całym zakresie zarejestrowanych wskazań  
i przeznaczeń  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.18.2021

Data ukończenia: 1 października 2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AACE</b>	American Association of Clinical Endocrinologists
<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>ACE</b>	American College of Endocrinology
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>ApoB</b>	apolipoproteina B
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCVD</b>	miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. atherosclerotic cardiovascular disease)
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>Ato</b>	atorwastatyna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BMI</b>	indeks masy ciała (ang. body mass index)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCS</b>	Canadian Cardiovascular Society
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CK</b>	kinaza kreatynowa
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CV</b>	sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular)
<b>CVD</b>	choroby sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular diseases)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EAS</b>	European Atherosclerosis Society
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
<b>eGFR</b>	szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne)
<b>Eze</b>	ezetymib

<b>FAS</b>	analiza całej populacji (ang. full analysis set)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FDC</b>	terapia lekiem złożonym (ang. fixed-dose combination)
<b>FH</b>	hipercholesterolemia rodzinna (ang. familial hypercholesterolemia)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GGN</b>	górna granica normy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HDL</b>	lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein)
<b>HDL-C</b>	cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. high-density lipoprotein cholesterol)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IPE</b>	icosapent etylowy
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDL</b>	lipoproteina o małej gęstości (ang. low-density lipoprotein)
<b>LDL-C</b>	cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>NSTEMI</b>	zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. non-ST elevation myocardial infarction)
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PCSK9</b>	konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PP</b>	populacja zgodna z protokołem (ang. per protocol)

<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>PTK</b>	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
<b>PTL</b>	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>STEMI</b>	zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. ST elevation myocardial infarction)
<b>TC</b>	cholesterol całkowity (ang. total cholesterol)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TG</b>	trójglicerydy
<b>UA</b>	niestabilna dławica piersiowa (ang. unstable angina)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>24</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	32
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	32

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	32
4.3.	Komentarz Agencji .....	35
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>36</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	36
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	36
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	36
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	38
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	38
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	39
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości .....	40
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	41
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	42
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	43
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	43
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	43
5.4.	Komentarz Agencji .....	45
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>46</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	46
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	46
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	47
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	48
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	50
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	51
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości .....	52
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	54
6.4.	Komentarz Agencji .....	54
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>55</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>56</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>57</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>60</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>61</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>65</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>67</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>68</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>70</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 28.07.2021  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1732.2021.3.MKO;  
PLR.4500.1733.2021.3.MKO;  
PLR.4500.1734.2021.3.MKO

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Mizetam, (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 10 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421601;
    - Mizetam, (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 20 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421564;
    - Mizetam, (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 40 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421526;
  - Wnioskowane wskazanie:
    - We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK  NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- 

Podmiot odpowiedzialny

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA  
ul. Pelplińska 19  
83-200 Starogard Gdański

---

Wnioskodawca

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19  
83-200 Starogard Gdański, Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 28.07.2021 r., znak PLR.4500.1732.2021.3.MKO, PLR.4500.1733.2021.3.MKO, PLR.4500.1734.2021.3.MKO (data wpłynięcia do AOTMiT 28.07.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Mizetam, (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 10 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421601;
- Mizetam, (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 20 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421564;
- Mizetam, (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 40 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421526;

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.09.2021 r., znak OT.4230.18.2021.MR.9. W ww. piśmie Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.09.2021 r.

Zgodnie z powyższym populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest tożsama z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym. Obecnie wskazanie rejestracyjne leku Mizetam brzmi „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”.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Mizetam stosowanego w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. [REDAKTOWANE] Warszawa, maj 2021.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Mizetam stosowanego w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. [REDAKTOWANE] Warszawa, czerwiec 2021.
- Analiza ekonomiczna dla leku Mizetam stosowanego w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. [REDAKTOWANE] Warszawa, czerwiec 2021.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Mizetam stosowanego w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. [REDAKTOWANE] Warszawa, czerwiec 2021.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka* – opakowanie** – kod EAN</b>	Mizetam, (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 10 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421601; Mizetam, (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 20 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421564; Mizetam, (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 40 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421526;
<b>Kod ATC</b>	C10BA05
<b>Substancja czynna</b>	ezetymib + atorwastatyna
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu Mizetam to jedna tabletki na dobę. Maksymalna zalecana dawka produktu Mizetam to 10 mg + 80 mg na dobę.
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Mizetam zawiera ezetym b i atorwastatynę, dwie substancje obniżające stężenie lipidów o uzupełniających się mechanizmach działania.</p> <p>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. Ezetym b wiąże się z rąbkami szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby.</p> <p>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).</p> <p>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.</p>

\*Inna zarejestrowana dawka leku:

Mizetam, (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 80 mg, tabletki, opakowania po 10 sztuk, 30 sztuk, 90 sztuk i 100 sztuk

\*\*Inne zarejestrowane wielkości opak.:

Mizetam, (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 10 mg, tabletki, opakowanie po 10 sztuk, 90 sztuk, 100 sztuk

Mizetam, (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 20 mg, tabletki, opakowanie po 10 sztuk, 90 sztuk, 100 sztuk

Mizetam, (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 40 mg, tabletki, opakowanie po 10 sztuk, 90 sztuk, 100 sztuk

Źródło: ChPL Mizetam (data dostępu 02.09.2021)

#### Komentarz Agencji:

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Mizetam we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Zgodnie z ChPL aktualnym na dzień 29.09.2021 r. produkt Mizetam jest zarejestrowany „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”.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.01.2020 r., URPL
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	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.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowo aktualizowane raporty dotyczące bezpieczeństwa

Źródło: ChPL Mizetam (data dostępu 29.09.2021)

Skróty: URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Wnioskowany produkt leczniczy Mizetam został dopuszczony do obrotu w procedurze zdecentralizowanej (ang. Decentralized Procedure, DCP). W styczniu 2020 r. na podstawie decyzji Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Mizetam uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski<sup>1</sup>.

W podsumowaniu planu zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) dla produktu leczniczego Mizetam, oprócz rutynowych środków minimalizacji ryzyka, zwrócono uwagę na istotne zagrożenia, które wymagają użycia specjalnych metod w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania zagrożenia, aby zapewnić bezpieczne przyjmowanie produktu leczniczego. Wśród istotnych zidentyfikowanych zagrożeń, dla których istnieją dostateczne dowody potwierdzające ich związek ze stosowaniem wnioskowanego produktu leczniczego wymieniono uszkodzenie mięśni (rabdomyoliza/miopatia) i zaburzenia czynności wątroby. Wśród brakujących informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Mizetam, które należy zgromadzić, wymieniono stosowania u dzieci poniżej 18. roku życia oraz u pacjentów z umiarkowanymi lub poważnymi zaburzeniami czynności wątroby<sup>2</sup>.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Mizetam nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Jednakże Agencja oceniła zasadności wydania zgody na refundację produktu Atozet, który podobnie jak produkt Mizetam, stanowi połączenie ezetymibu z atorwastatyną w jednej tabletkce. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Atozet częściowo zawiera się w zakresie wnioskowanych wskazań dla leku Mizetam (hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej – przeszłokrwotocznej lub kardiokirurgicznej, stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej). Rada Przejrzystości uznała za niezasadne finansowanie leku Atozet, natomiast rekomendacja Prezesa Agencji była pozytywna pod warunkiem ustalenia ceny leku uwzględniającej dopłaty pacjentów na poziomie nie wyższym niż obecnie (przy stosowaniu terapii skojarzonej ezetymib + statyna).

Produkty lecznicze zawierające ezetymib w połączeniu z atorwastatyną, były również przedmiotem oceny Agencji w ramach przygotowania danych do rankingu produktów leczniczych stosowanych w hipercholesterolemii w populacji osób powyżej 75 roku życia.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły stanowisk RP i rekomendacji Prezesa dotyczące terapii preparatami złożonym z ezetymibu i atorwastatyny.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące preparatów złożonych z ezetymibu i atorwastatyny

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP i/lub Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości</b>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Atozet (ezetimibum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 20 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909991226558; Atozet (ezetim bum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 40 mg,

<sup>1</sup> PAR Mizetam – Public Assessment Report: dostępny w materiałach do pobrania na stronie:

<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

<sup>2</sup> Streszczenie RMP Mizetam – Risk Management Plan dostępne w materiałach do pobrania na stronie:

<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP i/lub Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
nr 82/83/84/2016 z dnia 08.08.2016 r.	<p>30 tabletek, kod EAN 5909991226633; Atozet (ezetim bum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 80 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909991226725, we wnioskowanym wskazaniu w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę za odpłatnością w wysokości 30%.</p> <p>Rada Przejrzystości 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.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 50/2016 z dnia 08.08.2016 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+20mg, 30 szt.;</li> <li>• Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+40mg, 30 szt.;</li> <li>• Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+80mg, 30 szt.;</li> </ul> <p>we wskazaniu „Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej” <b>pod warunkiem</b> ustalenia ceny leku uwzględniającej dopłaty pacjentów na poziomie nie wyższym niż obecnie (przy stosowaniu terapii skojarzonej ezetymib + statyna).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska (główne argumenty):</u></p> <p>W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym, a obecnie refundowanym komparatorem, tj. terapia skojarzona.</p> <p>Analiza ekonomiczna (z perspektywy NFZ) wykazała, że stosowanie ezetymibu z atorwastatyną w ramach terapii złożonej jest tańsze od terapii skojarzonej osobnymi produktami jednoskładnikowymi.</p> <p>Szczególnie istotne jest uwzględnienie dopłat pacjentów, które w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii mogą ulec podwyższeniu. W związku z powyższym Prezes Agencji sugeruje takie skalkulowanie ceny produktu leczniczego Atozet, które pozwoli na zachowanie obecnej wysokości dopłat pacjentów do terapii skojarzonej dwoma osobnymi preparatami.</p> <p>Wnioskowana technologia medyczna stanowić może pożądaną przez pacjentów opcję terapeutyczną, ze względu na jednotabletkową postać leku. Należy także mieć na uwadze, że lek Atozet może stanowić opcję terapeutyczną również dla pacjentów stosujących inne statyny w skojarzeniu z ezetymibem, co nie zostało uwzględnione w ramach analizy wpływu na budżet. Przejęcie rynku nie tylko atorwastatyny ale także innych statyn może wpływać na rzeczywiste wydatki płatnika publicznego.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2017 z dnia 30.01.2017 r.</b></p>	<p>Należy odnotować, że atorwastatyna w ocenianym połączeniu z ezetymbem nie jest statyną hydrofilową i stosowana jest w dawkach wysokich. Brak jest przekonujących dowodów na istotną przewagę kliniczną intensywnej nad umiarkowaną terapią statynami w prewencji wtórnej w znaczącej liczbie grupie u osób powyżej 75 roku życia. Nie wiadomo także, czy intensyfikacja terapii statyną poprzez dołączenie ezetymibu wpływa korzystnie na rokowanie w prewencji pierwotnej. W badaniu IMPROVE-IT, w którym stosowano połączenie ezetymibu z atorwastatyną u chorych z niedawno przeżytym ostrym incydentem wieńcowym, dołączenie ezetymibu do simwastatyny spowodowało zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego o 2% (spadek ryzyka bezwzględnego). Liczba chorych, których trzeba było leczyć (NNT) w tak określonej populacji określono na 50, przy górnej granicy przedziału ufności sięgającej 288. Obie wartości odnosiły się do 7-letniego okresu leczenia. Dodatkowe analizy wskazywały na istotne statystycznie korzyści w podgrupie chorych z cukrzycą oraz brak trendu takich korzyści u osób bez cukrzycy a także trend w kierunku większych korzyści u osób starszych. NNT dla 7-letniej terapii połączeniem ezetym bu z atorwastatyną w ogólnej populacji mieszkańców Polski powyżej 75 roku życia z hipercholesterolemią jest trudna do określenia.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<p>██████████</p> <p>████████████████████</p> <p>████████████████████</p> <p>████████████████████</p>
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	██████

<b>Grupa limitowa</b>	Istniejąca grupa limitowa „48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego”
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	Brak

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	nie dotyczy

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym leku Mizetam, który ma być refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji,

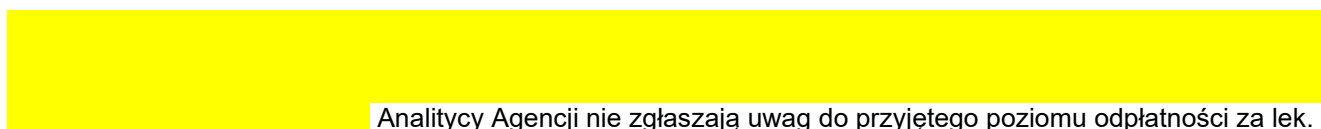


Zgodnie z powyższym populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest tożsama z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym. Jak wskazano w rozdziale 3.1.1.1 produkt leczniczy Mizetam jest obecnie zarejestrowany „jako leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu, które są podawane w takich samych dawkach”.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku objęcia refundacją leku Mizetam będzie on dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Warto zaznaczyć, że refundowane produkty lecznicze zawierające ezetymib i zawierające atorwastatynę są uwzględnione oprócz w katalogu A1 również w katalogu D obwieszczenia MZ, tym samym są wydawane bezpłatnie osobom powyżej 75 roku życia w ramach wskazania objętego refundacją.

W przypadku objęcia refundacją leku Mizetam będzie on z dużym prawdopodobieństwem również dostępny bezpłatnie dla pacjentów w wieku powyżej 75 r.ż. we wnioskowanym wskazaniu.



Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

<sup>3</sup> Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 5 września 2020 r

## Grupa limitowa

Wnioskowane jest zakwalifikowanie produktu leczniczego Mizetam do istniejącej grupy limitowej – 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego. Obecnie w ramach powyższej grupy objęte refundacją są produkty zawierające ezetymib oraz połączenie ezetymibu z rozuwastatyną w jednej tabletkie. Wskazania refundacyjne produktów leczniczych zawierających połączenie ezetymibu i rozuwastatyny brzmią „Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii”.

Produkt leczniczy Mizetam posiada podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania do produktów składających się z rozuwastatyny i ezetymibu refundowanych w ramach grupy limitowej 48.0. Jednocześnie produkt Mizetam ma być refundowany we wskazaniu zbliżonym do wskazania refundacyjnego produktów zawierających ezetymib i rozuwastatynę. Z uwagi na powyższe przyjęte założenie o włączeniu leku Mizetam do grupy limitowej 48.0 jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Warto zauważyć, że 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.

## Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Hipercholesterolemia (ICD-10: E78.0) i hiperlipidemia mieszana (ICD-10: E78.2) należą do zaburzeń lipidowych określanych mianem dyslipidemii. Dyslipidemia to stan, w którym stężenia którejkolwiek z frakcji lipidów i/lub lipoprotein w osoczu przekraczają wartości uznane za pożądane.

Hipercholesterolemię definiuje się jako występowanie w osoczu stężenia cholesterolu całkowitego (ang. total cholesterol, TC)  $\geq 5,0$  mmol/l (190 mg/dl), w przypadku cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) nie sprecyzowano stężenia w osoczu określającego hipercholesterolemię. Można jednak przyjąć za nieprawidłowe u osób zdrowych stężenie LDL-C  $\geq 3,0$  mmol/l (115 mg/dl), ponieważ mniejsze wartości uznano za docelowe u osób, u których ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest małe.

Hiperlipidemia mieszana należy do dyslipidemii aterogennych, które charakteryzują się: współwystępowaniem zwiększonego stężenia triglicerydów (ang. triglycerides, TG)  $\geq 1,7$  mmol/l (150 mg/dl), niskich stężeń cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. high-density lipoproteins, HDL-C)  $< 1$  mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i  $< 1,2$  mmol/l (48 mg/dl) u kobiet, a także obecnością nieprawidłowych (tzw. małych i gęstych) cząsteczek LDL. Jeżeli wzrośnie stężenie TG oraz obniży się stężenie cholesterolu frakcji HDL towarzyszy znaczny wzrost stężenia LDL-C wówczas rozpoznaje się hiperlipidemię mieszaną.

*Filipiak 2017, Piotrowska 2018, Szczeklik 2021*

### Klasyfikacja

#### Podział hipercholesterolemii:

- Pierwotna (najczęściej uwarunkowana licznymi polimorfizmami genetycznymi, spowodowana mutacją jednego bądź wielu genów receptora LDL, która czyni go nieaktywnym, efektem czego jest bardzo duże stężenie LDL-C w osoczu):
  - wielogenowa: najczęstsza, związana z jednoczesnym udziałem czynników genetycznych i środowiskowych (nieprawidłowe odżywianie);
  - monogenowa (inaczej hipercholesterolemia rodzinna, FH): ze względu na autosomalny dominujący sposób dziedziczenia wyróżnia się dwie postaci tej choroby: heterozygotyczną i homozygotyczną; FH wiąże się z mutacją jednego z trzech genów: genu receptora LDL (dotyczy ok. 85-90% pacjentów), genu apolipoproteiny B (nieprawidłowa struktura wyżej wymienionego genu zaburza wiązanie się lipoprotein zawierających apolipoproteinę B z receptorami, czego efektem jest upośledzenie katabolizmu LDL w wątrobie) oraz genu konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (obecność mutacji związana jest ze zwiększoną aktywnością degradacyjną tego białka w stosunku do receptorów LDL); u części pacjentów mutacja genetyczna jest nieznaną.

- Wtórna (najczęściej jest efektem stosowania leków oraz będąca objawem innych chorób), główne przyczyny wtórnego zwiększenia stężenia LDL-C w osoczu to:
  - niedoczynności tarczycy, zespół nerczycowy, przewlekła niewydolności nerek, choroby wątroby przebiegające z cholestazą, zespół Cushinga, jadłowstręt psychiczny;
  - kortykosteroidy, progestageny, niektóre leki  $\beta$ -adrenolityczne, inhibitory proteaz stosowane w leczeniu HIV, tiazydowe leki moczopędne.

*Piotrowska 2018, Szczeklik 2021*

## Epidemiologia

Najnowsze analizy epidemiologiczne, pochodzące z wielośrodkowego badania stanu zdrowia ludności WOBASZ II, wskazują, że w latach 2013-2014 hipercholesterolemia występowała u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet pochodzących z reprezentatywnej grupy dorosłych Polaków. Zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi Głównego Urzędu Statystycznego, pod koniec grudnia 2020 r. liczebność dorosłych kobiet i mężczyzn w Polsce wynosiła odpowiednio 16 378 481 i 14 932 893 osób. Biorąc pod uwagę odsetek występowania hipercholesterolemii w badaniu WOBASZ II, przekłada się to na około 22 mln przypadków hipercholesterolemii ogółem w populacji dorosłych w Polsce.

Dyslipidemia aterogenna (w tym hiperlipidemia mieszana) należy do częstych zaburzeń lipidowych. Stwierdza się ją najczęściej u osób z zespołem metabolicznym lub chorych na cukrzycę typu 2.

Poniżej przedstawiono częstość występowania poszczególnych typów hipercholesterolemii pierwotnej oraz hiperlipidemii:

- hipercholesterolemia wielogenowa: 1/10–20 osób;
- hipercholesterolemia rodzinna: postać homozygotyczna 1/160 tys.– 1 mln osób; postać heterozygotyczna 1/200–500 osób;
- rodzinna mieszana hiperlipidemia: 1/100–200 osób.

*Filipiak 2017, GUS 2020, PTK 2018, Szczeklik 2021*

## Rokowanie

Należy zwrócić uwagę, że u ok. 65% populacji hipercholesterolemia pozostaje nierozpoznana, a tylko 8% pacjentów jest skutecznie leczonych. Chorzy nieleczący hipercholesterolemii mają bardzo złe rokowania. Zaburzenia gospodarki cholesterolowej są najczęściej występującym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wskutek utrzymywania się wysokiego stężenia cholesterolu przez całe życie, bardzo wcześnie dochodzi do rozwoju miażdżycy i jej powikłań, w tym zgonu (np. zawał mięśnia sercowego) w młodym wieku. 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.

Wśród jednostek chorobowych związanych z układem krążenia na pierwszym miejscu wymienia się chorobę niedokrwinną serca (ChNS), która jest szerokim pojęciem i obejmuje wszystkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego bez względu na patomechanizm. Według danych Map Potrzeb Zdrowotnych w Polsce z 2019 r. chorobę niedokrwinną serca rozpoznaje się corocznie u 85 753 osób (223,1 na 100 tys. osób), natomiast chorobowość wynosi 1 491 616 (3 880,9 na 100 tys. osób). Liczba zgonów spowodowanych chorobą niedokrwinną serca w 2019 roku wyniosła 97 188 (252,9 na 100 tys. osób).

Badania przesiewowe w kierunku dziedzicznych form zaburzeń lipidowych mogą poprawić sytuację epidemiologiczną w Polsce. Wykonanie badania przesiewowego zalecane jest m.in.: u chorych na przewlekłą chorobę nerek, chorych z chorobą tętnic obwodowych, członków rodzin z występującą przedwcześnie miażdżycą, a także powinno się je rozważyć u dorosłych mężczyzn >40 r.ż. oraz kobiet >50 r.ż. lub po menopauzie, zwłaszcza gdy występują u nich inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

*AWA OT.4330.15.2018, MPZ 2019, Piotrowska 2018, PTK 2018, Szczeklik 2021*

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W trakcie prac nad AWA analitycy Agencji uzyskali dane z baz NFZ dotyczące liczby osób dorosłych z rozpoznaniem wg kodów ICD-10 E78.0 Czysta hipercholesterolemia i E78.2 Hiperlipidemia mieszana oraz dane

dotyczące pacjentów ogółem i z rozpoznaniem wg ICD-10 E78.0 lub E78.2, którzy stosowali terapię skojarzoną atorwastatyną i ezetymibem. Uzyskane dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Zgodnie z uzyskanymi danymi liczba osób z rozpoznaniem wg ICD-10: E78.0 lub E78.2 rosła stopniowo od roku 2015 i w roku 2020 wyniosła ok. 351 tys. osób.

**Tabela 6. Liczba osób dorosłych z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodów ICD-10: E78.0 lub E78.2**

Rozpoznanie główne lub współistniejące u osób $\geq 18$ r.ż.	2015	2016	2017	2018	2019	2020
E78.0 Czysta hipercholesterolemia	127 381	143 468	151 765	153 905	174 855	163 794
E78.2 Hiperlipidemia mieszana	146 548	165 168	173 924	180 446	200 568	195 465
E78.0 lub E78.2	266 685	300 790	317 894	326 484	366 405	351 341

W ostatnich dwóch latach liczba osób dorosłych stosujących terapię skojarzoną ezetymibem i atorwastatyną w osobnych produktach, które znajdują się na aktualnym obwieszczeniu MZ, wyniosła ok. 7 tys., w tym ok. 800 osób (11%) miało postawione rozpoznanie wg ICD-10 E78.0 Czysta hipercholesterolemia lub E78.2 Hiperlipidemia mieszana. Należy zaznaczyć, że wskazanie refundacyjne ezetymibu ogranicza jego finansowanie do stwierdzonej hipercholesterolemii w konkretnych jednostkach chorobowych (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), co mogło wpłynąć na niewielką liczbę osób z rozpoznaniem E78.0 lub E78.2, stosujących tę terapię.

**Tabela 7. Liczba osób dorosłych stosujących terapię skojarzoną ezetymibem i atorwastatyną w osobnych produktach**

Populacja $\geq 18$ r.ż.	2019	2020
Liczba pacjentów ogółem, którzy stosowali jednocześnie ezetymib 10 mg i atorwastatynę w dawce 10 mg lub 20 mg lub 40 mg	6949	7415
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 E78.0 lub E78.2, którzy stosowali jednocześnie ezetymib 10 mg i atorwastatynę w dawce 10 mg lub 20 mg lub 40 mg	772	779
Udział osób z rozpoznaniem wg ICD-10 E78.0 lub E78.2, wśród wszystkich osób stosujących terapię skojarzoną ezetymibem i atorwastatyną	11%	11%

Ponadto z baz NFZ uzyskano dane dotyczące pacjentów ogółem i z rozpoznaniem wg ICD-10 E78.0 lub E78.2, którzy stosowali terapię skojarzoną atorwastatyną i ezetymibem w postaci produktu Atozet, który był refundowany przez 2 lata od 01.01.2017 r. we wskazaniu „Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej”. Należy przy tym zaznaczyć, że w refundacji dostępne były tylko dwie prezentacje leku Atozet (ezetymib+atorwastatyna 10+40 mg, 30 szt. i ezetymib+atorwastatyna 10+80 mg, 30 szt.). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Liczba osób dorosłych stosujących terapię skojarzoną ezetymibem i atorwastatyną w postaci produktu leczniczego Atozet**

Populacja $\geq 18$ r.ż.	2017	2018
Liczba pacjentów ogółem, którzy stosowali Atozet (10+40 mg lub 10+80 mg)	4 115	3 990
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 E78.0 lub E78.2, którzy stosowali Atozet (10+40 mg lub 10+80 mg)	409	398
Udział osób z rozpoznaniem wg ICD-10 E78.0 lub E78.2, wśród wszystkich osób stosujących Atozet	10%	10%

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 06.09.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących dyslipidemii. Przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);



- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Sumsearch 2 (<http://sumsearch.org/>).

Korzystano również z wyszukiwarki google. Na potrzeby niniejszego raportu opisano 5 najnowszych dokumentów (opublikowanych od 2017 r.): wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) z 2018 r., wytyczne europejskie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (EAS) z 2019 r., wytyczne kanadyjskie Canadian Cardiovascular Society z 2021 r. oraz wytyczne amerykańskie American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) i American College of Endocrinology (ACE) z 2017/2018 r. oraz American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) z 2018 r.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje polskie</b>	
<p><b>PTK 2018 (Polska)</b></p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce</u></p> <p>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.</p> <p>Konieczne jest zalecenie modyfikacji stylu życia u wszystkich pacjentów. Służy to osiągnięciu docelowych wartości lipidogramu i poprawie współpracy z pacjentem. Zmiana sposobu odżywiania się jest podstawową metodą pozwalającą na obniżenie stężenia LDL-C. Jednak, korzystna, prozdrowotna dieta nie tylko umożliwia ograniczenie lipemii, ale wpływa także na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, wykraczające poza stężenie LDL-C.</p> <p>Pozostałe filary farmakoterapii, poza statynami, stanowią ezetymib, inhibitory PCSK9 i afereza. 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 osiągnięcia celów terapii w zakresie docelowego stężenia LDL-C jest <b>dołączenie do statyny selektywnego inhibitora wchłaniania cholesterolu — ezetymibu</b>.</p> <p>W ostatnim czasie dzięki rozwojowi farmakoterapii dostępnych jest coraz więcej metod, które potencjalnie mogą poprawić współpracę z pacjentami i chociaż w niewielkim stopniu zredukować trudności w osiąganiu docelowych wartości stężeń lipidów. Należy tu wymienić zwłaszcza preparaty zawierające pośrednie dawki statyn (rosuwastatyny 15/30 mg) pozwalające na miareczkowanie efektu hipolipemizującego i wyliczenie optymalnej dla lezonego pacjenta dawki oraz <b>preparaty złożone (SPC, single-pill combination)</b>. Zwłaszcza te ostatnie stanowią ogromny przełom na rynku farmaceutycznym.</p> <p>Obecnie dysponujemy w Polsce SPC zawierającymi w jednej tabletkce dwa leki hipolipemizujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atorwastatynę i ezetymib;</li> <li>• rosuwastatynę i ezetymib.</li> </ul> <p>Dostępne są także leki jeszcze nowocześniejsze, to znaczy łączące leki hipolipemizujące z hipotensyjnymi. Tego typu zestawienia odpowiadają na powszechny w populacji ogólnej problem, jakim jest współwystępowanie nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii.</p> <p>Do dwuskładnikowych SPC należą leki zawierające:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rosuwastatynę i walsartan;</li> <li>• rosuwastatynę i amlodipinę;</li> <li>• atorwastatynę i amlodipinę;</li> <li>• atorwastatynę i perindopril (planowane).</li> </ul> <p>Do trzyskładnikowych SPC należą leki zawierające:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atorwastatynę, perindopril i amlodipinę;</li> <li>• rosuwastatynę, perindopril i indapamid (planowane).</li> </ul> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano potencjalny konflikt interesów autorów  <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji  <u>Sila zaleceń:</u> brak informacji</p>
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<p><b>CCS 2021 (Kanada)</b></p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące postępowania w zapobieganiu chorobom układu krążenia u dorosłych z dyslipidemia</u></p> <p>W przypadku wszystkich pacjentów z prewencją wtórną CVD zalecane jest stosowanie statyn o wysokiej intensywności w połączeniu z odpowiednimi zmianami m.in. w stylu życia. W przypadku pacjentów,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>którzy nie tolerują statyn o wysokiej intensywności, zalecana jest maksymalna tolerowana dawka statyn. (Silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <p>Zaleca się intensyfikację leczenia hipolipemizującego inhibitorem PCSK9 (ewolokumab lub alirokumab) — z lub bez zastosowania ezetymibu — u pacjentów z prewencją wtórnej CVD, u których wykazano największą korzyść z leczenia inhibitorem PCSK9, u których stężenie LDL-C wynosi <math>\geq 1,8</math> mmol/l (lub nie-HDL-C <math>\geq 2,4</math> mmol/l lub ApoB <math>\geq 0,7</math> g/l) podczas otrzymywania maksymalnie tolerowanej dawki statyn (Silne zalecenie; dowody umiarkowanej jakości).</p> <p><b>Zaleca się intensyfikację leczenia hipolipemizującego ezetymibem i/lub inhibitorem PCSK9 u wszystkich pacjentów z prewencją wtórną CVD, u których stężenie LDL-C pozostaje na poziomie <math>\geq 1,8</math> mmol/l (lub nie-HDL-C <math>\geq 2,4</math> mmol/l lub ApoB <math>\geq 0,7</math> g /L) podczas otrzymywania maksymalnie tolerowanej dawki statyn.</b> (Silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <p>Jeśli ezetymib jest stosowany początkowo, a stężenie LDL-C pozostaje na poziomie <math>\geq 1,8</math> mmol/l (lub nie-HDL-C <math>\geq 2,4</math> mmol/l lub ApoB <math>\geq 0,7</math> g/l), zaleca się leczenie inhibitorem PCSK9 (Silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <p>Zaleca się stosowanie IPE w celu zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z ASCVD lub cukrzycą i <math>\geq 1</math> czynnikiem ryzyka CVD, u których na czczo występuje podwyższone stężenie triglicerydów na poziomie 1,5-5,6 mmol/l, pomimo leczenia maksymalnie tolerowaną terapią statynami (Silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <p>Zaleca się stosowanie inhibitora PCSK9 (alirokumab lub ewolokumab) w celu obniżenia poziomu LDL-C u pacjentów z heterozygotyczną FH bez klinicznego ASCVD, u których LDL-C pozostaje powyżej wartości docelowej (tj. LDL-C <math>\geq 2,5</math> mmol/l lub <math>&lt; 50\%</math> zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowych lub ApoB <math>\geq 0,85</math> mg/dl lub nie-HDL-C <math>\geq 3,2</math> mmol/l) pomimo maksymalnie tolerowanej terapii statynami z lub bez leczenia ezetymibem (Silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <p>Zaleca się stosowanie inhibitora PCSK9 (alirokumab lub ewolokumab) u pacjentów z heterozygotyczną FH i ASCVD, u których LDL-C utrzymuje się powyżej progu <math>\geq 1,8</math> mmol/l (lub ApoB <math>\geq 0,7</math> mg/dl lub nie-HDL-C <math>\geq 2,4</math> mmol /L) pomimo maksymalnej tolerancji leczenia statynami, z ezetymibem lub bez (Silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy z zadeklarowanym potencjalnym konfliktem interesów byli wyłączani na poszczególnych etapach z głosowania</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>W wytycznych wzięto pod uwagę systemy klasyfikacji stosowane przez The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).</i></p> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <p><i>Wysoka jakość – spójne dowody pochodzące z dobrze przeprowadzonych RCT lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych;</i></p> <p><i>Umiarkowana jakość – dowody z RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, wady metodologiczne, dowody pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wiarygodne dowody z badań obserwacyjnych;</i></p> <p><i>Niska jakość – dowody dla co najmniej jednego krytycznego punktu końcowego z badań obserwacyjnych, z badań RCT z poważnymi wadami lub dowodów pośrednich;</i></p> <p><i>Bardzo niska jakość – dowody dla co najmniej jednego krytycznego punktu końcowego z niesystematycznych obserwacji klinicznych lub bardzo pośrednich dowodów.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>Słaba rekomendacja – zalecenia wymagają dokładnego rozważenia za i przeciw, aby określić najlepszy sposób postępowania;</i></p> <p><i>Silna rekomendacja – przy zastosowaniu się do zaleceń pacjenci osiągną większe korzyści niż szkody.</i></p>
ESC/EAS 2019 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w dyslipidemiach (jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe)</u></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 <b>połączenie statyny z ezetymibem.</b> [IB]</p> <p>W prewencji pierwotnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, ale bez FH, u których nie osiągnięto celów leczenia w zakresie LDL-C mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, można rozważyć dołączenie inhibitora PCSK9. [IIb C]</p> <p>W prewencji wtórnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, u których nie osiągnięto celów leczenia mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9. [IA]</p> <p>U pacjentów z FH z grupy bardzo dużego ryzyka (tzn. z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka), u których nie osiągnięto celów leczenia mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9. [IC]</p> <p>Jeśli schemat leczenia oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po próbie ponownego włączenia), należy rozważyć zastosowanie ezetymibu. [IIa C]</p> <p>Jeśli schemat leczenia oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po próbie ponownego włączenia), można również rozważyć dodanie do ezetymibu inhibitora PCSK9. [IIb C]</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów w oddzielnym dokumencie</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: ESC i EAS</p> <p><u>Klasy dowodów</u>:</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>Ila - 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><u>Poziom wiarygodności danych naukowych</u>:</p> <p><i>A - Dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz;</i></p> <p><i>B - Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji;</i></p> <p><i>C - Uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</i></p>
<p><b>AACE/ACE 2017/2018 (USA)</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia dyslipidemii oraz prewencji choroby sercowo-naczyniowej</u></p> <p>Terapia statynami jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu w celu osiągnięcia docelowych wartości LDL-C. [stopień A; BEL 1]</p> <p>Ezetymib można rozważyć w monoterapii w celu zmniejszenia LDL-C i apolipoproteiny B, zwłaszcza u osób z nietolerancją statyn. [stopień B, BEL 2]</p> <p><b>Ezetymib można stosować w połączeniu ze statynami</b> w celu dalszej redukcji poziomu LDL-C oraz redukcji ryzyka wystąpienia miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego. [stopień A; BEL 1]</p> <p><b>Ezetymib, stosowany w skojarzeniu ze statynami</b> 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 jest opłacalną terapią, zwłaszcza przy obniżeniu ceny leku generycznego. [stopień A; BEL 1]</p> <p>Należy rozważyć stosowanie inhibitorów PCSK9 w skojarzeniu ze statynami w celu obniżenia stężenia LDL-C u osób z FH. [stopień A; BEL 1]</p> <p>Inhibitory PCSK9 należy rozważyć u osób z kliniczną chorobą sercowo-naczyniową, które nie są w stanie osiągnąć odpowiednich wartości LDL-C/nie-HDL-C, przy maksymalnie tolerowanej terapii statynami. Nie powinny być stosowane w monoterapii, z wyjątkiem osób z nietolerancją statyn. [stopień A; BEL 1]</p> <p>Terapię skojarzoną lekami hipolipemizującymi należy rozważyć, gdy stężenie LDL-C/nie-HDL-C jest wyraźnie podwyższone, a monoterapia (zwykle statyną) nie osiąga celu terapeutycznego. [stopień A; BEL 1]</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: brak potencjalnego konfliktu interesów autorów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: Brak zewnętrznych źródeł finansowania do opracowania wytycznych, wsparcie finansowe może być przyjęte przy wsparciu logistycznym czy dystrybucji wytycznych</p> <p><u>Najlepszy poziom wiarygodności danych (BEL)</u>:</p> <p>1 – silny</p> <p>2 – umiarkowany</p> <p>3 – słaby</p> <p><u>Poziomy rekomendacji</u>:</p> <p><i>poziom A – dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz – silna</i></p> <p><i>poziom B – dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji – umiarkowana</i></p> <p><i>poziom C – uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów – słaba</i></p>
<p><b>AHA/ACC 2018 (USA)</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące kontrolowania poziomu cholesterolu</u></p> <p>ASCVD prewencja wtórna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentom z ASCVD, którzy są z grupy bardzo wysokiego ryzyka i u których rozważa się leczenie inhibitorami PCSK9, maksymalnie tolerowana terapia obniżająca stężenie LDL-C powinna obejmować maksymalnie tolerowaną <b>terapię statynami i ezetymib</b>. [I, B]</li> <li>• pacjentom z ASCVD, którzy są z grupy bardzo wysokiego ryzyka i mają poziom LDL-C <math>\geq 70</math> mg/dl <b>pomimo stosowania statyn w maksymalnie tolerowanych dawkach, rozsądnym krokiem jest dodatnie ezetymibu</b>. [IIa, B]</li> <li>• pacjentom z ASCVD, którzy mają poziom LDL-C <math>\geq 70</math> mg/dl <b>pomimo stosowania statyn w maksymalnie tolerowanych dawkach, rozsądnym krokiem jest dodatnie ezetymibu</b>. [IIb, B]</li> </ul> <p>Ciężka hipercholesterolemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentom w wieku od 20 do 75 lat z poziomem LDL-C <math>\geq 190</math> mg/dl terapia statynami w maksymalnie tolerowanej dawce jest zalecana. [I, B]</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>• pacjentom w wieku od 20 do 75 lat z poziomem LDL-C <math>\geq 190</math> mg/dl, którzy osiągają mniej niż 50% redukcję LDL-C <b>podczas terapii statynami w maksymalnie tolerowanych dawkach</b> i/lub mają poziom LDL-C <math>\geq 100</math> mg/dl, <b>rozsądnym krokiem jest dodatkowo ezetymibu</b>. [IIa, B]</p> <p>• pacjentom w wieku od 30 do 75 lat z heterozygotyczną FH i poziomem LDL-C <math>\geq 100</math> mg/dl podczas przyjmowania maksymalnie tolerowanych statyn i ezetymibu można rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 [IIb, B]</p> <p>Pacjenci z cukrzycą:</p> <p>• pacjentom z cukrzycą i 10-letnim ryzykiem ASCVD <math>\geq 20\%</math> w celu obniżenia poziomu LDL-C o 50% lub więcej, rozsądnym krokiem jest <b>dodanie ezetymibu do terapii statynami w maksymalnie tolerowanych dawkach</b>. [IIb, C]</p> <p>Dorośli pacjenci w wieku 40-75 lat z poziomem LDL-C 70-189 mg/dl — prewencja pierwotna:</p> <p>• dorosłym pacjentom z grupy średniego ryzyka, którzy odniosą korzyści z intensywnej terapii obniżającej poziom LDL-C, ale <b>w przypadku których stosowanie statyn w wysokich dawkach nie jest tolerowane, uzasadnionym krokiem jest dodatkowo leku niestatynowego (ezetymib lub leki wiążące kwasy żółciowe) do terapii statynami</b> w umiarkowanych dawkach. [IIb, B]</p> <p>Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (CKD):</p> <p>• pacjentom w wieku od 40 do 75 lat z LDL-C od 70 do 189 mg/dl, u których 10-letnie ryzyko ASCVD wynosi <math>\geq 7,5\%</math> i u których CKD nie jest leczona za pomocą dializ lub przeszczepieniem nerki, uzasadnionym krokiem jest rozpoczęcie terapii statynami w umiarkowanych dawkach lub <b>rozpoczęcie terapii skojarzonej za pomocą ezetymibu i statyn w umiarkowanych dawkach</b>. [IIa, B]</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Klasy zaleceń:</u></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><u>Poziom wiarygodności danych naukowych:</u></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>

Skróty: AACE — American Association of Clinical Endocrinologists; ACC — American College of Cardiology; ACE — American College of Endocrinology; AHA — American Heart Association; ApoB — apolipoproteina B; ASCVD — miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. atherosclerotic cardiovascular disease); CCS — Canadian Cardiovascular Society; CV — sercowo-naczyniowe; CVD — choroby sercowo-naczyniowe; EAS — European Atherosclerosis Society; ESC — European Society of Cardiology (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne); FH — hipercholesterolemia rodzinna (ang. familial hypercholesterolemia); IPE — icosapent ethyl; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol); PCSK9 — konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9; PTK — Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; PTL — Polskie Towarzystwo Lipidologiczne.

We wszystkich odnalezionych wytycznych jako pierwszą linię leczenia dyslipidemii rekomendowano przede wszystkim stosowanie terapii statynami. Natomiast jako terapię drugiego rzutu rekomendowano leczenie skojarzone ezetymib + statyny, w przypadku gdy monoterapia statynami nie przyniosła pożądanych celów terapeutycznych. Żadne rekomendacje nie odnosiły się do zastosowania konkretnej statyny w połączeniu z ezetymibem oraz nie wyszczególniano połączenia atorwastatyny i ezetymibu w jednej tabletkie. Jedynie w polskich wytycznych wskazano, że dostępne są w Polsce preparaty złożone: atorwastatyna + ezetymib oraz rozuwastatyna + ezetymib.

W wytycznych PTK 2018 w ramach filarów farmakoterapii wymienia się statyny, ezetymib, inhibitory PCSK9 i aferezę. Zgodnie z rekomendacjami 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. Jak wskazano powyżej polskie rekomendacje wyszczególniają także, że są dostępne leki w formie jednej tabletki (atorwastatyna + ezetymib oraz rosuwastatyna + ezetymib). Wskazują, że preparaty złożone (SPC, single-pill combination) stanowią ogromny przełom na rynku farmaceutycznym i potencjalnie mogą poprawić współpracę z pacjentami i chociaż w niewielkim stopniu zredukować trudności w osiągnięciu docelowych wartości stężeń lipidów.

Kanadyjskie wytyczne z 2021 roku rekomendują intensyfikację leczenia hipolipemizującego ezetymibem i/lub inhibitorem PCSK9 u wszystkich pacjentów z przewencją wtórną CVD, u których stężenie LDL-C pozostaje na określonym poziomie podczas otrzymywania maksymalnie tolerowanej dawki statyn. Rekomendacje wyróżniają stosowanie inhibitora PCSK9 (alirokumab lub ewolokumab) w celu obniżenia poziomu LDL-C u pacjentów z heterozygotyczną FH bez klinicznego ASCVD, u których LDL-C pozostaje powyżej wartości docelowej, pomimo maksymalnie tolerowanej terapii statynami z lub bez leczenia ezetymibem.

Wytyczne europejskie z 2019 roku zalecają połączenie statyny z ezetymibem, jeżeli przy stosowaniu statyny w największej tolerowanej dawce nie osiągnięto wartości docelowych. W prewencji pierwotnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, ale bez FH, u których nie osiągnięto celów leczenia w zakresie LDL-C mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, można rozważyć dołączenie inhibitora PCSK9.

Wytyczne amerykańskie (AHA/ACC 2018) rekomendują terapię statynami jako leczenie pierwszego rzutu w celu osiągnięcia docelowych wartości LDL-C. Ezetymib można stosować w połączeniu ze statynami w celu dalszej redukcji poziomu LDL-C oraz redukcji ryzyka wystąpienia miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia zakończenia pracy nad AWA nie otrzymano opinii eksperckich w przedmiotowej sprawie.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 65), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach pokrywających się częściowo ze wskazaniem wnioskowanym (leczenie wspomagające pierwotnej hipercholesterolemii/mieszanej hiperlipemii) są:

- w ramach refundacji aptecznej:
  - grupa 46.0 — leki wpływające na gospodarkę lipidową — inhibitory reduktazy HMG-CoA: atorwastatyna, lowastatyna, rozuwastatyną, simwastatyna;
  - grupa 47.0 — leki wpływające na gospodarkę lipidową — fibraty: ciprofibrat i fenofibrat;
  - grupa 48.0 — leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego: ezetymib, ezetymib + rozuwastatyna.
- w ramach programu lekowego B.101. („Leczenie inhibitorami PCSK-9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi ICD-10 E78.01, I21, I22, I25”):
  - grupa 1181.0, Alirocumab;
  - grupa 1198.0, Ewolokumab.

W załączniku do AWA (roz.15 „Załączniki”) przedstawiono zestawienie produktów leczniczych zawierających ezetymib lub atorwastatynę refundowanych w Polsce zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20 sierpnia 2021 r.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wskazania refundacyjne dla produktów leczniczych zawierających ezetymib i atorwastatynę oraz dodatkowo ezetymib + rozuwastatynę.

**Tabela 10. Zakres wskazań refundacyjnych dla produktów leczniczych zawierających ezetymib, atorwastatynę i ezetymib + rozuwastatynę**

Substancja czynna	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją
Ezetymib	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	Nie dotyczy

Substancja czynna	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
	obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej	
<b>Ezetymib + Rozuwastatyna</b>	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	Nie dotyczy
<b>Atorwastatyna</b>	<p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <p><u>Hipercholesterolemia</u></p> <p>Stosowana jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i triglicerydów u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, lub z hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadająca typom IIa i IIb wg klasyfikacji Fredricksona) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na stosowanie diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia.</p> <p>Stosowany w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu-LDL u dorosłych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii jako terapia dodana do innych sposobów terapii hipolipemizującej (np. afereza cholesterolu-LDL) lub wtedy, gdy taka terapia jest niedostępna.</p> <p><u>Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym</u></p> <p>Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.</p>	<p>Ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem pow kłań sercowo – naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub poprzesczepianiu narządów.</p>

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla leku Mizetam (atorwastatyna + ezetymib) we wnioskowanym wskazaniu wskazał jednoczesne stosowanie atorwastatyny oraz ezetymibu, podawanych w oddzielnych preparatach w dawkach identycznych jak w produkcie Mizetam w ramach terapii skojarzonej. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Ezetymib i atorwastatyna podawane w osobnych preparatach w dawkach identycznych jak w produkcie Mizetam, tj.:</b>  <b>ezetymib 10 mg + atorwastatyna 10 mg;</b>  <b>ezetymib 10 mg + atorwastatyna 20 mg;</b>  <b>ezetymib 10 mg + atorwastatyna 40 mg</b></p>	<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. 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®.</p>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę jest prawidłowy.</p>

Zarówno produkty lecznicze zawierające atorwastatynę, jak i produkty zawierający ezetymib były objęte refundacją w momencie składania wniosku i znajdują się również na liście refundacyjnej obowiązującej na dzień zakończenia pracy nad AWA (obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. Poz. 65), szczegóły zostały opisane w rozdziale 3.5. „Refundowane technologie medyczne”.

Analizując wskazania refundacyjne produktów leczniczych zawierających ezetymib lub atorwastatynę, należy zauważyć, że nie pokrywają się one dokładnie z wnioskowanym wskazaniem dla leku Mizetam. Wnioskowane wskazanie dla leku Mizetam obejmuje populację szerszą, niż populacja, w której ezetymib jest obecnie refundowany. Wskazanie refundacyjne ezetymibu jest zawężone do leczenia hipercholesterolemii LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiologicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej. Tym samym nie odnosi się bezpośrednio do hiperlipidemii mieszanej i hipercholesterolemii nierodzinnej. Produkty lecznicze zawierające atorwastatynę, oprócz refundacji w zapobieganiu chorobie sercowo-naczyniowej u dorosłych, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże, mają wskazanie refundacyjne dotyczące leczenia hipercholesterolemii pokrywające się co do jednostek chorobowych z lekiem Mizetam, z tą różnicą, że produkty zawierające atorwastatynę mogą być stosowane również u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną.

W odnalezionych wytycznych klinicznych, opisanych w rozdziale 3.4.1, przedstawiono piramidę terapii 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. Jeżeli przy zastosowaniu statyn w największych tolerowanych dawkach nie osiągnięto docelowych wartości stężeń lipidów, kolejna linia leczenia stanowi głównie połączenie statyny z ezetymibem. Żadne wytyczne kliniczne nie odnosiły się do zastosowania konkretnej statyny w ramach terapii skojarzonej z ezetymibem, jednak biorąc pod uwagę, że statyny to grupa leków, do których należy m.in. atorwastatyna, należy uznać, że skojarzenie atorwastatyny z ezetymibem jest zalecane w najnowszych rekomendacjach.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Mizetam) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, w czasie przeprowadzania Analizy weryfikacyjnej Agencji, produkt leczniczy Mizetam był 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.

Wnioskodawca przeprowadził trzyetapową selekcję dowodów naukowych, składającą się z: selekcji badań pierwotnych, selekcji badań wtórnych oraz selekcji badań efektywności praktycznej.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych jakie przyjął wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego. Kryteria selekcji badań wtórnych oraz badań efektywności praktycznej były zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji, interwencji oraz punktów końcowych. W kryteriach selekcji badań efektywności praktycznej wskazano, że poszukiwane będą badania rzeczywistej praktyki klinicznej z zastosowaniem dowolnego komparatora. Natomiast, w kryteriach selekcji badań wtórnych wskazano, że poszukiwane będą opracowania, w których przejrzano co najmniej dwie bazy danych przez co najmniej dwóch badaczy. Szczegółowe kryteria selekcji badań wtórnych oraz badań efektywności praktycznej znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 2.2.

**Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu które są podawane w takich samych dawkach.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.	
Interwencja	Produkt złożony, zawierający ezetymib i atorwastatynę w jednej tabletkie (ezetymib/atorwastatyna). Nie stosowano ograniczenia co do dawek preparatu. Głównym kryterium włączenia były przede wszystkim badania w których porównano preparat złożony z terapią skojarzoną za pomocą dwóch oddzielnych tabletek ezetymibu i atorwastatyny podawanych w takich samych dawkach jak te w preparacie złożonym.	Brak pojedynczej tabletki, tj. stosowanie ezetymibu lub atorwastatyny w dwóch oddzielnych tabletkach.	Brak uwag



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Komparator</b>	Terapia skojarzona prowadzona jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi ezetymib i atorwastatynę (ezetymib + atorwastatyna), w dawkach adekwatnych jak te w preparacie złożonym.	Brak terapii skojarzonej, tj. ezetymib lub atorwastatyna stosowane w monoterapii. Ezetymib i atorwastatyna stosowane w innych dawkach niż w preparacie złożonym z jednej tabletki.	Brak uwag
<b>Punkty końcowe</b>	W zakresie skuteczności leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej.</li> </ul> W zakresie bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem;</li> <li>zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.</li> </ul>	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	Oceniano surogatowe punkty końcowe Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych.
<b>Typ badań</b>	Badania randomizowane, z grupą kontrolną.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Badania nierandomizowane. Badania bez grupy kontrolnej. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowych traktowano jako nadrzędne). Analizy post-hoc do badań włączonych do przeglądu, w których nie raportowano wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie.	Brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych, wtórnych oraz badań efektywności praktycznej, dokonano przeszukania baz PubMed (Medline), EMBASE oraz The Cochrane Library. Zarówno do wyszukiwania badań pierwotnych jak i wtórnych, w bazach Medline oraz EMBASE zastosowano filtry związane z metodyką opracowań. Przy wyszukiwaniu w The Cochrane Library nie wprowadzono tego ograniczenia, ponieważ baza ta zawiera już pokategoryzowane publikacje pod względem metodyki. Powyższe bazy przeszukano także pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych oraz rejestry badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>).

Przeszukane bazy danych/źródła wyszukiwania są zgodne z zalecanymi przez Wytyczne HTA. Wyszukiwanie weryfikacyjne zostało przeprowadzone dnia 14.09.2021 roku. W wyniku wyszukiwań własnych, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatora w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach informacji medycznych).

### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedną publikację dotyczącą dwóch randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych (NCT01370603 oraz NCT01370590), w których porównano preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) z terapią skojarzoną za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) – publikacja Bays 2015. Nie odnaleziono opracowań wtórnych oraz badań efektywności praktycznej spełniających odpowiednie kryteria włączenia.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badań z publikacji Bays 2015 dotyczących porównania stosowania wśród dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią ezetymibu/atorwastatyny w produkcie złożonym z terapią skojarzoną z zastosowaniem ezetymibu + atorwastatyny.

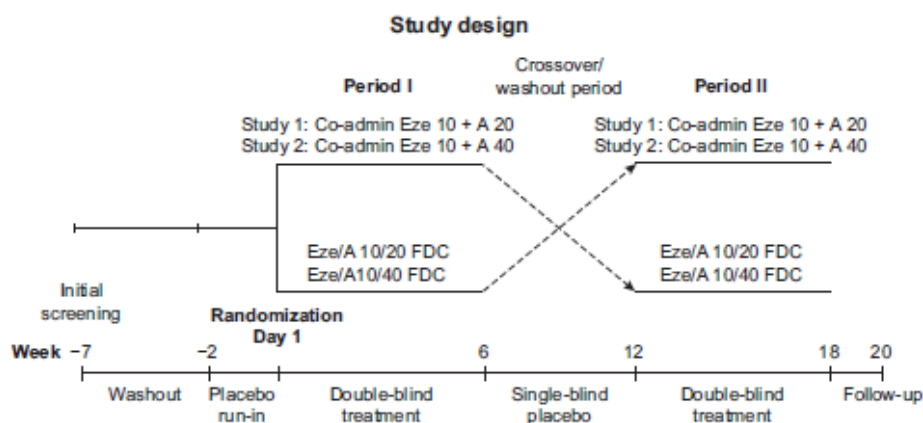
**Tabela 13. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Bays 2015</b> (NCT01370603; NCT01370590) <u>Źródło finansowania:</u> Merck &amp; Co. Inc.</p>	<p><b>Typ badania:</b> wieloośrodkowe, randomizowane badanie, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby w układzie naprzemiennym (<i>crossover study</i>).</p> <p>W Bays 2015 uwzględniono 2 badania. Każde z badań miało po dwa okresy. Oba okresy dzielił 6-tygodniowy czas „wyplukania”, w trakcie którego pacjenci otrzymywali placebo.</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie 1: preparat złożony (ezetym b 10 mg/atorwastatyna 20 mg)</li> <li>Badanie 2: preparat złożony (ezetym b 10 mg/atorwastatyna 40 mg)</li> </ul> <p><b>Komparator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie 1: terapia dwutabletkowa: ezetym b 10 mg + atorwastatyna 20 mg;</li> <li>Badanie 2: terapia dwutabletkowa: ezetym b 10 mg + atorwastatyna 40 mg;</li> </ul> <p><b>Czas obserwacji:</b> 2 x 6 tygodni (każdą z interwencji stosowano 6 tygodni).</p> <p><b>Hipoteza:</b> <i>equivalence</i></p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek: 18-80 lat;</li> <li>Hipercholesterolemia;</li> <li>Pacjenci z niskim, umiarkowanym i umiarkowanie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (zgodnie z wytycznymi NCEP ATP III) nieleczeni statynami z LDL-C w zakresie od 130 do 300 mg/dL (pacjenci z niskim ryzykiem), od 100 do 300 mg/dL (pacjenci z umiarkowanym ryzykiem) oraz od 100 do 275 mg/dL (pacjenci z umiarkowanie wysokim ryzykiem) lub pacjenci przyjmujący obecnie statyny lub ezetymib w skojarzeniu ze statynami z LDL-C w przedziale zdefiniowanym dla pacjentów naiwnych, mogący przerwać dotychczasowe leczenie.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z wysokim ryzykiem (odpowiedn k ryzyka ChNS lub ChNS)</li> <li>Przekroczenie prawidłowego poziomu enzymów wątrobowych (&gt;2x GGN ALT, AST), &gt;3x GGN kinazy kreatyninowej (CK) oraz TG &gt; 400 mg/dL;</li> <li>Miopatia lub rhabdomyoliza w wyn ku leczenia statynami lub ezetym bem;</li> <li>Nadwrażliwość lub nietolerancja atorwastatyny lub ezetymibu;</li> <li>Niekontrolowane zaburzenia rytmu serca lub niestabilny obraz EKG, niekontrolowane nadciśnienie;</li> <li>Stwierdzona homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna lub afereza LDL,</li> <li>eGFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i klinicznie istotna choroba nerek;</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b></p> <p>Analiza skuteczności: <i>per protocol</i> (PP) Analiza bezpieczeństwa: wszyscy, którzy dostali co najmniej 1 dawkę leku</p> <p><b>Badanie 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eze/Ato 10/20 mg: 203, pacjenci z tego ramienia w II okresie przyjmowali terapię skojarzoną Eze + Ato</li> <li>Eze + Ato 10 + 20 mg: 203, pacjenci z tego ramienia w okresie II przyjmowali Eze/Ato w schemacie FDC</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia.</li> </ul> <p><b>Pozostałe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Względna (%) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych (TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteiny B) w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia;</li> <li>Analiza bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Badanie 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>Eze/Ato 10/40 mg: 164, pacjenci z tego ramienia w II okresie przyjmowali terapię skojarzoną Eze + Ato</li> <li>Eze + Ato 10 + 40 mg: 164, pacjenci z tego ramienia w okresie II przyjmowali Eze/Ato w schemacie FDC</li> </ul>	

Ato — atorwastatyna; ALT — aminotransferaza alaninowa; AST — aminotransferaza asparaginianowa; Eze — ezetymib; ChNS – choroba niedokrwienne serca; eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej; EKG – elektrokardiograf; FDC – terapia lekiem złożonym (ang. fixed-dose combination); LDL-C – lipoproteiny niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol); NCEP ATP III – National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III; NYHA – New York Heart Association; TC – cholesterol całkowity; TG – triglicerydy; HDL-C – lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. high-density lipoprotein cholesterol)

W badaniach opisanych w publikacji Bays 2015 zakwalifikowani pacjenci przeszli 5-tygodniowy okres wypłukiwania (ang. lipid lowering therapy washout) oraz 2-tygodniowy okres wprowadzający placebo, podczas którego otrzymywali porady dotyczące stylu życia i diety oraz zalecenia dotyczące przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Zrandomizowanych 376 pacjentów z badania 1 oraz 300 pacjentów z badania 2, otrzymywało albo tabletkę preparatu złożonego zawierającą ezetymib/atorwastatynę 10/20 mg i 10/40 mg, albo 10 mg ezetymibu w skojarzeniu z atorwastatyną 20 mg lub 40 mg raz na dobę przez 6 tygodni (I okres), następnie przeszli 6 tygodniową przerwę w leczeniu, podczas której przyjmowali tabletkę placebo, po czym przeszli do 6-tygodniowego leczenia (okres II), w którym przyjmowali odpowiednie dawki jednocześnie stosowanych terapii lub tabletki ezetymibu z atorwastatyną w preparacie złożonym. Na poniższej rycinie przedstawiono schemat przeprowadzenia badań.



Rycina 1. Schemat przeprowadzenia badań z publikacji Bays 2015

Charakterystyka pacjentów biorących udział w dwóch badaniach była zbliżona pomiędzy grupą interwencji jak i komparatora oraz pomiędzy badaniami. Poniżej przedstawiono szczegółowe dane pacjentów z badania 1 i 2, opisanych w publikacji Bays 2015.

Tabela 14. Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniach opisanych w Bays 2015

Cecha	Badanie 1 (Eze= 10 mg i Ato= 20 mg)		Badanie 2 (Eze= 10 mg i Ato= 40 mg)	
	Eze + Ato -> Eze/Ato N= 203	Eze/Ato ->Eze + Ato N= 203	Eze + Ato -> Eze/Ato N= 164	Eze/Ato ->Eze + Ato N= 164
Kobiety (%)	126 (62,1)	122 (60,1)	94 (57,3)	92 (56,1)
Wiek (lata) [średnia ± SD]	55,5 ± 9,9	56,6 ± 8,9	54,7 ± 9,1	56,1 ± 9,6
Rasa biała (%)	167 (82,3)	174 (85,7)	138 (84,1)	130 (79,3)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) [średnia ± SD]	30,4 ± 6,0	29,8 ± 5,5	30,2 ± 4,8	29,7 ± 5,6
Czas z hipercholesterolemią (lata) [średnia ± SD]	7,7 ± 6,9	7,4 ± 6,8	8,4 ± 7,4	8,6 ± 8,0

Cecha	Badanie 1 (Eze= 10 mg i Ato= 20 mg)		Badanie 2 (Eze= 10 mg i Ato= 40 mg)	
	Eze + Ato -> Eze/Ato N= 203	Eze/Ato ->Eze + Ato N= 203	Eze + Ato -> Eze/Ato N= 164	Eze/Ato ->Eze + Ato N= 164
<b>Stężenie cholesterolu (mg/dL) [średnia ± SD]</b>				
LDL	161,1 ± 29,3	163,0 ± 34,2	163,8 ± 32,0	160,4 ± 28,7
całkowity	244,9 ± 34,3	248,0 ± 38,3	251,4 ± 38,6	245,2 ± 32,8
HDL	53,0 ± 14,2	53,7 ± 14,3	53,9 ± 13,5	54,5 ± 14,0
nie-HDL	191,9 ± 33,5	194,4 ± 36,5	197,6 ± 37,2	190,6 ± 31,4
Apo-B	126,7 ± 20,1	128,7 ± 21,7	129,9 ± 23,2	126,1 ± 19,4
triglicerydy [mediana ± SD]	139,0 ± 96,7	138,5 ± 99,5	145,0 ± 90,2	135,0 ± 84,7

Apo-B- apolipoproteina B; BMI- indeks masy ciała (ang. body mass index); SD- odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB, wersja 2). Wnioskodawca wskazuje, że dla wszystkich pięciu analizowanych domen (proces randomizacji, odchylenia od zaplanowanej interwencji, brakujące dane wynikowe, pomiar efektu, selekcja raportowania wyników) uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego i tym samym uzyskano ogólne niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Wyniki przeprowadzonej oceny znajdują się w rozdziale 3.4. AEK wnioskodawcy.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń do wykonanej przez wnioskodawcę oceny.

#### Ograniczenia dostępnych danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

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

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


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

- W badaniu Bays 2015 nie oceniano „twardych” punktów końcowych. Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu Bays 2015 była zmiana poziomu cholesterolu LDL — surogat. Okres obserwacji w badaniu Bays 2015 był stosunkowo krótki, tj. 6 tygodni, czyli niewystarczający do oceny skuteczności zastosowanego leczenia w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych. Przy czym należy podkreślić, że w ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, wykazano, że w przypadku hipercholesterolemii, zmiana poziomu LDL jest preferowaną oraz wiarygodną miarą efektywności, która w bezpośredni sposób związana jest z twardymi punktami końcowymi, tj. udowodniono, że obniżenie poziomu LDL-C zapobiega zdarzeniom sercowo-naczyniowym [CTT, APD Mizetam]. Ponadto zmiana poziomu LDL-C stanowiła również podstawowy punkt końcowy oceniany we wnioskach dla innych preparatów złożonych zawierających połączenie ezetymibu i statyny [AWA Atozet, AWA Ezheron Duo].

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

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- jednym z kryteriów wyłączenia z badań przedstawionych w publikacji Bays 2015 była homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia, która jest jednym z wnioskowanych wskazań refundacyjnych analizowanego produktu leczniczego. Z tego względu istnieje niepewność skuteczności ocenianego złożonego preparatu w tej populacji pacjentów;

- 
- populacja uwzględniona w badaniach opisanych w publikacji Bays 2015 w pewnych elementach była szersza od populacji wnioskowanej, gdyż uwzględniała pacjentów z wcześniej nieleczoną hipercholesterolemią oraz pacjentów leczonych wyłącznie statynami, natomiast lek Mizetam może być stosowany wyłącznie u pacjentów u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach;
  - czas obserwacji w badaniach uwzględnionych w analizie skuteczności wynosił 6 tygodni. Należy mieć na uwadze, że przyjęty czas obserwacji może być niewystarczający do oceny skuteczności.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

Wyniki włączonych do AKL badań opisanych w publikacji Bays 205 zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Przy opracowywaniu wyników autorzy AKL korzystali z programów Microsoft Excel 2016 (do ekstrakcji danych) oraz z WebPlotDigitizer (dane przedstawione za pomocą wykresów). Dla wyników o charakterze dychotomicznym obliczano parametr względny – iloraz szans (ang. odds ratio, OR) i parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (ang. risk difference, RD) z 95% przedziałami ufności, wartości p, liczbę NNTB (w ocenie skuteczności) oraz liczbę NNTH (w ocenie bezpieczeństwa). Liczbę NNTB oraz NNTH obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiono w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. mean difference, MD) z 95%CI oraz wartości p.

Jak wskazuje wnioskodawca, w analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwił przeprowadzenie porównania.

#### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania w którym oceniano stosowanie preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna (jedna tabletki) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniu Katzmann 2020 porównano stosowanie preparatów złożonych statyna/ezetymib względem terapii skojarzonej za pomocą oddzielnych składowych preparatu złożonego, tj. statyna + ezetymib w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, przy czym wyniki podano łącznie dla wszystkich analizowanych statyn. Nie wyodrębniono wyników dla preparatu złożonego atorwastatyna/ezetymib. W badaniu nie podano również jaki odsetek pacjentów otrzymywał taki preparat, co uniemożliwiło uwzględnienie tego badania w ramach niniejszej analizy.
- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, dotyczącego porównania preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna względem terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny — brak możliwości porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi wynikami (większość zidentyfikowanych opracowań wtórnych odnosiła się do badań porównujących terapię skojarzoną względem monoterapii

atorwastatyną i ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia została wykluczona z niniejszej analizy);

- Analizę skuteczności w badaniu Bays 2015 przedstawiono dla populacji per protocol, tj. analiza zgodna z protokołem, z której wykluczono pacjentów z określonymi odchyleniami od protokołu. W przypadku względnej zmiany poziomu LDL-C (pierwszorzędowy punkt końcowy) analizę przeprowadzono również w populacji FAS, tj. całej analizowanej populacji. W publikacji zaznaczono, że w populacji FAS uzyskano adekwatne wyniki jak w populacji PP.
- W badaniu Bays 2015 zmiany poziomu parametrów lipidowych były raportowane bez podania parametrów zmienności. W celu obliczenia własnych statystyk przyjęto parametry zmienności raportowane na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- analiza w populacji per protocol skutkuje zaburzeniem wyjściowej charakterystyki porównywanych grup utworzonych w wyniku randomizacji, dlatego należy wyniki tej analizy interpretować ostrożnie. Ponadto w publikacji Bays 2015 nie przedstawiono wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego w populacji FAS (cała analizowana populacja, ang. Full Analysis Set), tym samym nie można zweryfikować czy wyniki oszacowań dla populacji FAS były w rzeczywistości zbliżone z tymi uzyskanymi w populacji PP.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższym rozdziale przedstawiono wybrane wyniki dla populacji PP z publikacji Bays 2015. Szczegółowe informacje zostały przedstawione w rozdz. 3.6. AKL wnioskodawcy.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego atorwastatynę z ezetymibem (Eze/Ato), a terapią skojarzoną opartą na podawaniu atorwastatyny i ezetymibu (Eze + Ato) w odrębnych produktach po 6 tygodniowym okresie leczenia, w zakresie:

- procentowej zmiany stężenia cholesterolu LDL (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- procentowej zmiany stężenia cholesterolu całkowitego;
- procentowej zmiany stężenia triglicerydów;
- procentowej zmiany stężenia cholesterolu HDL;
- procentowej zmiany stężenia cholesterolu nie-HDL;
- procentowej zmiany apolipoproteiny B (Apo-B);

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki z dwóch badań dla wymienionych powyżej punktów końcowych.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności z publikacji Bays 2015

Punkt końcowy	Badanie*	Średnia (SD)		MD (95% CI)	Wartość p
		Eze/Ato	Eze + Ato		
Procentowa zmiana poziomu LDL-C	Badanie 1	-54 (17,25)	-53,8 (17,8)	-0,20 (-2,80; 2,40)	0,878
	Badanie 2	-58,9 (17,07)	-58,7 (17,7)	-0,2 (-3,08; 2,68)	0,890
Procentowa zmiana poziomu TC	Badanie 1	-38,1 (12,46)	-38,5 (13,29)	0,40 (-1,51; 2,31)	0,682
	Badanie 2	-43 (12,81)	-42,9 (12,81)	-0,10 (-2,22; 2,02)	0,926
Procentowa zmiana poziomu TG	Badanie 1	-28,3 (41,22)	-29,9 (24,67)	1,60 (-3,45; 6,65)	0,533
	Badanie 2	-36,2 (39,27)	-36,2 (23,5)	0,00 (-5,36; 5,36)	1,000
Procentowa zmiana poziomu HDL-C	Badanie 1	5,4 (12,46)	4,6 (12,34)	0,80 (-1,04; 2,64)	0,394
	Badanie 2	2,3 (12,81)	2,6 (12,81)	-0,30 (-2,42; 1,82)	0,781

Punkt końcowy	Badanie*	Średnia (SD)		MD (95% CI)	Wartość p
		Eze/Ato	Eze + Ato		
Procentowa zmiana poziomu nie-HDL-C	Badanie 1	-50,1 (15,34)	-50,2 (16,13)	0,10 (-2,23; 2,43)	0,933
	Badanie 2	-55,4 (16,22)	-55,2 (15,37)	-0,20 (-2,82; 2,42)	0,881
Procentowa zmiana poziomu Apo-B**	Badanie 1	-42,6 (15,32)	-43,3 (15,16)	0,70 (-1,56; 2,96)	0,545
	Badanie 2	-48,7 (14,46)	-48,3 (14,49)	-0,40 (-2,80; 2,00)	0,745

LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol); TC - cholesterol całkowity (ang. total cholesterol); TG – trójglicerydy; HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein cholesterol); Apo-B – apolipoproteina B;

\* Badanie 1: N<sub>Eze/Ato</sub> = 353; N<sub>Eze + Ato</sub> = 346, dawka ezetymibu 10 mg, dawka atorwastatyny 20 mg;

Badanie 2: N<sub>Eze/Ato</sub> = 280; N<sub>Eze + Ato</sub> = 280, dawka ezetymibu 10 mg, dawka atorwastatyny 40 mg;

\*\* jak wskazano w AKL, dane zaczerpnięte ze strony clinicaltrials.gov. Badanie 1: N<sub>Eze/Ato</sub> = 352; N<sub>Eze + Ato</sub> = 345; Badanie 2: N<sub>Eze/Ato</sub> = 278; N<sub>Eze + Ato</sub> = 279

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

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzone porównanie profilu bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę i terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym przyjmowaniu ezetymibu i atorwastatyny w postaci odrębnych produktów, wykazało na brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem (co najmniej 1 zdarzenie);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem (zdarzenia określone przez badacza);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ogółem;
- przekroczenia norm stężenia enzymów wątrobowych ( $\geq 3 \times$  GGN i  $\geq 5 \times$  GGN);
- pozostałych zdarzeń niepożądanych (m.in. reakcje alergiczne, przekroczenie  $\geq 10$  GGN kinazy kreatynowej, zdarzeń związanych z przewodem pokarmowym).

Analiza bezpieczeństwa objęła 18 tygodni (2 okresy po 6 tygodni, oraz 1 okres „wypłukania” 6 tygodni). Poniżej przedstawiono częstości występowania wybranych zdarzeń niepożądanych z badań Bays 2015 wraz z obliczonymi przez wnioskodawcę parametrami OR i RD. Szczegółowe informacje podane są na stronach: 27-32 AKL wnioskodawcy.

Tabela 16. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z publikacji Bays 2015

Zdarzenie	Eze/Ato n/N (%)	Eze + Ato n/N (%)	OR (95%CI)	p	RD (95%CI)	p
<b>Badanie 1 (ezetymib 10 mg, atorwastatyna 20 mg)</b>						
<b>AEs ogółem</b>	94/383 (24,5%)	103/388 (26,5%)	0,90 (0,65; 1,24)	0,524	-2,00 (-8,16; 4,15)	0,524
<b>SAEs</b>	2/383 (0,5%)	4/388 (1,0%)	0,50 (0,09; 2,77)	0,430	-0,51 (-1,75; 0,73)	0,420
<b>AEs związane z leczeniem</b>	15/383 (3,9%)	17/388 (4,4%)	0,89 (0,44; 1,81)	0,746	-0,46 (-3,28; 2,35)	0,746
<b>AEs prowadzące do przerwania leczenia ogółem</b>	6/383 (1,6%)	10/388 (2,6%)	0,60 (0,22; 1,67)	0,330	-1,01 (-3,02; 1,00)	0,324

Zdarzenie	Eze/Ato n/N (%)	Eze + Ato n/N (%)	OR (95%CI)	p	RD (95%CI)	p
ALT $\geq$ 3 x GGN	1/383 (0,3%)	1/388 (0,3%)	1,01 (0,06; 16,26)	0,993	0,00 (-0,71; 0,72)	0,993
ALT $\geq$ 5 x GGN	0/383 (0,0%)	1/388 (0,3%)	0,34 (0,01; 8,29)	0,506	-0,26 (-0,97; 0,46)	0,479
AST $\geq$ 3 x GGN	1/383 (0,3%)	1/388 (0,3%)	1,01 (0,06; 16,26)	0,993	0,00 (-0,71; 0,72)	0,993
CK $\geq$ 10 x GGN	1/383 (0,3%)	0/388	3,05 (0,12; 75,04)	0,496	0,26 (-0,46; 0,98)	0,476
Reakcje alergiczne	4/383 (1,0%)	4/388 (1,0%)	1,01 (0,25; 4,08)	0,985	0,01 (-1,42; 1,44)	0,985
Zdarzenia związane z przewodem pokarmowym	17/383 (4,4%)	14/388 (3,6%)	1,24 (0,60; 2,55)	0,558	0,83 (-1,94; 3,60)	0,558
<b>Badanie 2 (ezetymib 10 mg, atorwastatyna 40 mg)</b>						
AE ogółem	91/303 (30,0%)	86/313 (27,5%)	1,13 (0,80; 1,61)	0,483	2,56 (-4,59; 9,71)	0,483
SAEs	3/303 (1,0%)	2/313 (0,6%)	1,56 (0,26; 9,37)	0,630	0,35 (-1,07; 1,77)	0,628
AEs związane z leczeniem	25/303 (8,3%)	16/313 (5,1%)	1,67 (0,87; 3,19)	0,122	3,14 (-0,80; 7,08)	0,118
AEs prowadzące do przerwania leczenia ogółem	5/303 (1,7%)	8/313 (2,6%)	0,64 (0,21; 1,98)	0,438	-0,91 (-3,17; 1,36)	0,433
ALT $\geq$ 3 x GGN	1/303 (0,3%)	2/313 (0,6%)	0,51 (0,05; 5,71)	0,589	-0,31 (-1,40; 0,78)	0,580
ALT $\geq$ 5 x GGN	1/303 (0,3%)	0/313 (0,0%)	3,11 (0,13; 76,62)	0,488	0,33 (-0,57; 1,23)	0,474
AST $\geq$ 3 x GGN*	0/303 (0,0%)	0/313 (0,0%)	bd	bd	0,00 (-1,18; 1,18)	>0,999
CK $\geq$ 10 x GGN*	0/303 (0,0%)	0/313 (0,0%)	bd	bd	0,00 (-1,18; 1,18)	>0,999*
Reakcje alergiczne	5/303 (0,3%)	0,388 (0,0%)	3,05 (0,12; 75,04)	0,496	0,26 (-0,46; 0,98)	0,476
Zdarzenia związane z przewodem pokarmowym	16/303 (5,3%)	19/313 (6,1%)	0,86 (0,44; 1,71)	0,672	-0,79 (-4,44; 2,86)	0,672

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; CK- kinaza kreatynowa; GGN – górna granica normy; SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)

\*- dane z publikacji Bays 2015, nie przedstawione w AKL wnioskodawcy

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

##### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

###### **Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Mizetam):**

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Mizetam jest 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 niestosujących odpowiedniej metody antykoncepcji. Produkt Mizetam jest przeciwwskazany również 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.



- Najczęstsze działania niepożądane:

Nie zgłoszono działań niepożądanych leku Mizetam (ADR, ang. adverse drug reaction) występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ), natomiast wśród ADR występujący często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ) znajdują się: ból głowy, ból mięśni i zwiększone stężenia ALT i/lub AST.

- Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Mizetam:

#### *Przed rozpoczęciem leczenia*

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu Mizetam pacjentom z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy. W następujących przypadkach należy oznaczyć aktywność CK (kinaza kreatynowa) przed rozpoczęciem leczenia: zaburzenia czynności nerek, niedoczynność tarczycy, przypadki dziedzicznych zaburzeń mięśni w wywiadzie u pacjenta lub występujące w jego rodzinie, występujące w wywiadzie toksyczne działania na mięśnie podczas stosowania statyn lub fibratów, występująca w wywiadzie choroba wątroby i (lub) spożywanie znacznych ilości alkoholu, w przypadku osób w podeszłym wieku (wiek  $>70$  lat), należy rozważyć konieczność wykonania takiego badania w oparciu o inne istniejące czynniki predysponujące do wystąpienia rabdomiolizy. W powyższych przypadkach należy rozważyć spodziewane korzyści leczenia i związane z tym ryzyko. Zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Jeśli aktywność CK w punkcie początkowym jest istotnie podwyższona (przekracza  $>5$ -x GGN), nie należy rozpoczynać leczenia.

#### *W trakcie leczenia*

Pacjentów trzeba poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia bólu, skurczów lub osłabienia mięśni, w szczególności jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka, lub jeśli objawy podmiotowe i przedmiotowe dotyczące mięśni utrzymują się po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Mizetam.

Jeśli takie objawy wystąpią podczas stosowania produktu leczniczego Mizetam, u pacjenta należy oznaczyć poziom CK. Jeśli aktywność będzie istotnie zwiększona (przekraczająca 5-krotnie GGN), należy przerwać leczenie.

Jeśli objawy ze strony mięśni są ciężkie i powodują codzienny dyskomfort, nawet przy aktywności CK  $\leq 5$  x GGN, należy rozważyć zakończenie leczenia.

W przypadku ustąpienia objawów i powrotu aktywności CK do zakresu wartości prawidłowych można rozważyć ponowne rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Mizetam lub wprowadzenie innego produktu zawierającego statynę w najmniejszej dawce, przy jednoczesnym uważnym monitorowaniu.

Stosowanie produktu leczniczego Mizetam należy przerwać w przypadku wystąpienia istotnego klinicznie zwiększenia aktywności CK (przekraczającego  $>10$ -krotnie GGN) bądź w sytuacji rozpoznania lub podejrzenia rabdomiolizy.

#### *Jednoczesne przyjmowanie z innymi produktami*

Ryzyko rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, np. silne inhibitory CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz niektóre inhibitory proteazy wirusa HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, tyranawir z rytonawirem, itp.). Ryzyko miopatii może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem), erytromycyny lub ezetymibu. Jeśli to możliwe, należy rozważyć inne (niepowodujące interakcji) metody leczenia zamiast stosowania tych produktów leczniczych.

Produktu Mizetam nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na cały okres leczenia kwasem fusydowym.

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

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

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

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

Niektóre dane wskazują, że statyny są lekami zwiększającymi stężenie glukozy we krwi; u niektórych pacjentów, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia cukrzycy w przyszłości, może dojść do rozwoju hiperglikemii wymagającej zastosowania odpowiedniego leczenia cukrzycy. Jednak zmniejszenie zagrożenia chorobami naczyniowymi podczas stosowania statyn przewyższa to ryzyko, dlatego nie powinno być ono powodem przerwania leczenia statynami. U pacjentów z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo 5,6- 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie) należy prowadzić obserwację kliniczną i monitorować parametry biochemiczne zgodnie z krajowymi wytycznymi.

### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA**

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Mizetam opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Nie odnaleziono na powyższych stronach żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Mizetam, które nie znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

### **VigiBase**

W VigiBase, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, nie zidentyfikowano żadnych danych dotyczących preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę.

### **ADRReports**

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących preparat złożony ezetymib + atorwastatyna odnalezione w europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA.

U chorych leczonych lekiem Mizetam najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi i tkanki łącznej (455 przypadków), w tym najwięcej odnotowano ich w grupie wiekowej 18-64 lata – 208, natomiast pozostała liczba przypadków dotyczyła populacji w wieku 65-85 lat – 171, powyżej 85 lat – 3, 3-11 lat – 1, 72 przypadki zostały nieokreślone.

**Tabela 17. Działania niepożądane zestawione w kolejności malejącej wg częstości, na podstawie danych z bazy EudraVigilance**

Działanie niepożądane leku	Liczba przypadków
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	455
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	238
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	223
Nieprawidłowe wyniki badań	220
Zaburzenia układu nerwowego	166
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	159
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	88
Zaburzenia psychiczne	77
Zaburzenia wątroby	76
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	68
Zaburzenia serca	43

Działanie niepożądane leku	Liczba przypadków
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	41
Zaburzenia oka	36
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	36
Zaburzenia naczyniowe	35
Zaburzenia nerek i układu moczowego	32
Zaburzenia ucha i błędnika	28
Problemy związane z produktem	27
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	25
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	15
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	14
Zaburzenia układu immunologicznego	14
Choroby nowotworowe	6
Zaburzenia endokrynologiczne	2
Sytuacje społeczne	2

Źródło: <https://www.adrreports.eu/pl/search.html> (dostęp: 09.09.2021 r.)

### 4.3. Komentarz Agencji

Ocena skuteczności preparatu złożonego Mizetam względem terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny w dawkach 10 i 20 mg lub 10 i 40 mg została przeprowadzona na podstawie parametrów biochemicznych, określonych przez autorów publikacji Bays 2015, jako I- i II- rzędowe punkty końcowe. W badaniach opisanych w publikacji Bays 2015 porównywano równoważność stosowania ezetymibu i atorwastatyny w preparacie złożony względem tych substancji czynnych podawanych w oddzielnych produktach. W żadnym z punktów końcowych w analizie skuteczności nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi metodami leczenia. Ocena bezpieczeństwa również nie wskazała istotnej statystycznie różnicy w profilach bezpieczeństwa.

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest niewielka ilość odnalezionych dowodów – włączono tylko jedną publikację (Bays 2015) przedstawiającą dwa badania, w których pacjenci stosowali technologię wnioskowaną. Wspomniane badania zostały przeprowadzone wśród dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią. Byli wśród nich pacjenci nieleczeni wcześniej, leżeni wyłącznie statynami, bądź leżeni statynami i ezetymibem. Z badań zostali wykluczeni pacjenci z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią oraz pacjenci z wysokim ryzykiem choroby niedokrwiennej serca lub z chorobą niedokrwinną serca. Wnioskodawca nie odnalazł badań potwierdzających skuteczność produktu Mizetam u pacjentów z powyższym typem hipercholesterolemii. Biorąc pod uwagę, że wnioskowane wskazania obejmuje także taką populację, brak dowodów na skuteczność leczenia w porównaniu z adekwatnym komparatorem stanowi istotne ograniczenie w analizie klinicznej.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

##### Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii.

##### Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji, tj. preparatu złożonego Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), jest jednoczesne podanie jednoskładnikowych preparatów ezetymibu i atorwastatyny, w dawkach identycznych, jak te w produkcie leczniczym Mizetam.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W analizie ekonomicznej przyjęto horyzont czasowy wynoszący 30 dni.

##### Model

Wnioskodawca przedstawił model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel. Analizowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne różnicujące porównywane technologie medyczne, tj. koszty leków w odniesieniu do jednego pacjenta.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Charakterystyka populacji docelowej

Populację docelową, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, stanowią osoby dorosłe z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu. W analizie przyjęto, że wiek pacjentów wynosi 48 lat, co odpowiada wiekowi populacji pacjentów z badania Mulder 2020 zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia.

##### Skuteczność kliniczna

Z uwagi na wyniki analizy klinicznej wskazującej na porównywalną skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa terapii składającej się z ezetymibu i atorwastatyny stosowanych w postaci jednej tabletki i stosowanych w osobnych tabletkach zawierających tożsame dawki substancji czynnych w analizie ekonomicznej nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii.

## Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszt terapii produktem leczniczym Mizetam (ezetymib + atorwastatyna),
- koszt terapii refundowanymi preparatami zawierającymi ezetymib i atorwastatynę.

W analizie pominięto koszty przepisania leków, monitorowania leczenia, leczenia działań niepożądanych z uwagi, iż stanowią one koszty nieróżnicujące.

Charakterystykę cenową produktu leczniczego Mizetam przedstawiono w tabeli poniżej. Przyjęto, że produkt Mizetam będzie wydawany pacjentom [redacted] i będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego [redacted]

**Tabela 18. Koszty wnioskowanego produktu leczniczego**

Prezentacja leku Mizetam	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	Limit finansowania	WDS [PLN]
opak. 10 mg + 10 mg, 30 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
opak. 10 mg + 20 mg, 30 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
opak. 10 mg + 40 mg, 30 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Koszt ezetymibu i atorwastatyny stosowanych w osobnych tabletkach oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 21 kwietnia 2021 r., jako średni koszt za tabletkę analizowanej substancji czynnej ważony udziałem w rynku wszystkich preparatów zawierających daną substancję na podstawie danych NFZ (Komunikat DGL za okres styczeń-grudzień 2020).

W zakresie analizy wrażliwości koszt komparatora oszacowano jako:

- średni ważony koszt za tabletkę analizowanych substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w sprawozdaniu NFZ (Komunikat DGL za okres styczeń-grudzień 2020),
- średni ważony koszt za tabletkę analizowanych substancji wyznaczony na podstawie kosztu wszystkich preparatów znajdujących się poniżej limitu + limit (obwieszczenia MZ z dnia 21 kwietnia 2021 r.).

W przypadku ezetymibu, z uwagi na fakt, że wskazania refundacyjne produktów leczniczych zawierających ezetymib dotyczą węższej populacji niż wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Mizetam, w ramach szacowania kosztu ezetymibu z perspektywy NFZ [redacted] Tym samym uwzględniono brak dostępu części pacjentów z populacji docelowej leku Mizetam do refundowanej terapii ezetymibem.

## Użyteczności stanów zdrowia

W celu odszukania wartości użyteczności wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w bazie Medline badań prezentujących wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z hipercholesterolemią z krajów europejskich, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono publikację Mulder 2020, dotyczącą oceny jakości życia pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią z Holandii, w której autorzy wskazują na zbliżony poziom wartości użyteczności pacjentów objętych badaniem i wartości użyteczności dla ogólnej populacji z Holandii. Wskazano tam również, że średni wiek pacjentów objętych badaniem wyniósł 48 lat.

Na tej podstawie przyjęto, iż wartości użyteczności w populacji pacjentów zgodnych z ocenianym wskazaniem są zbliżone do wartości użyteczności dla ogólnej populacji w Polsce. W analizie wykorzystano wartości użyteczności dla osób wieku 45-54 lata zaczerpnięte z polskich norm populacyjnych dla kwestionariusza EQ-5D-5L (publikacja Golicki 2021).

## Dyskontowanie

Ponieważ horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie przekracza jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

**Tabela 19. Zestawienie kluczowych założeń i danych wejściowych w analizie podstawowej modelu wnioskodawcy**

Parametr	Wartość		Źródło/założenie
<b>Parametry ogólne</b>			
Horyzont czasowy	30 dni		Założenie autorów AE
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	Nie dyskutowano		Wytyczne AOTMiT
<b>Charakterystyka populacji docelowej</b>			
Wiek pacjentów	48 lat		Mulder 2020
<b>Parametry kosztowe [PLN]</b>			
Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), opak. 10 mg + 10 mg, opak. 10 mg + 20 mg, opak. 10 mg + 40 mg koszt 1 tabl. [p. NFZ / p. wspólna]	[redacted]		Dane wnioskodawcy
Ezetym b* 10 mg koszt za 1 tabl. [p. NFZ / p. wspólna]	[redacted]		Obwieszenie MZ z dnia 21 kwietnia 2021 r.; Komun kat DGL
Atorwastatyna* koszt za 1 tabl. [p. NFZ / p. wspólna]	10 mg	[redacted]	
	20 mg	[redacted]	
	40 mg	[redacted]	
<b>Użyteczności stanu zdrowia</b>			
Wartość użyteczności w populacji ogólnej	0,935		Mulder 2020; Golicki 2021

\*Koszt preparatów jednoskładnikowych

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

**Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy - analiza minimalizacji kosztów**

Analizowana dawka	Koszt preparatów jednoskładnikowych [PLN]	Koszt preparatu Mizetam [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
<b>perspektywa NFZ</b>			
10 mg + 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10 mg + 20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10 mg + 40 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>perspektywa wspólna</b>			
10 mg + 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10 mg + 20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10 mg + 40 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej wnioskodawcy stosowanie preparatu Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) w miejsce preparatów jednoskładnikowych zawierających ezetymib i atorwastatynę przez 30 dni jest [redacted] z perspektywy NFZ dla dawek 10 mg + 10 mg i 10 mg + 20 mg o odpowiednio [redacted]. Natomiast w przypadku dawki ezetymibu i atorwastatyny 10 mg + 40 mg stosowanie leku Mizetam jest [redacted].

Natomiast z perspektywy wspólnej zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) w miejsce preparatów jednoskładnikowych zawierających ezetymib i atorwastatynę przez 30 dni jest [redacted] odpowiednio dla dawek ezetymibu i atorwastatyny 10 mg + 10 mg, 10 mg + 20 mg oraz 10 mg + 40 mg.

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy - analiza ilorazu kosztu i efektu

Analizowana dawka	QALY	CUR* preparatów jednoskładnikowych [PLN/QALY]	CUR* preparatu Mizetam [PLN/QALY]	Różnica CUR* [PLN/QALY]
<b>perspektywa NFZ</b>				
10 mg + 10 mg	■	■	■	■
10 mg + 20 mg	■	■	■	■
10 mg + 40 mg	■	■	■	■
<b>perspektywa wspólna</b>				
10 mg + 10 mg	■	■	■	■
10 mg + 20 mg	■	■	■	■
10 mg + 40 mg	■	■	■	■

\*Koszt poszczególnych interwencji przedstawiono w tabeli powyżej

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ współczynnik CUR dla produktu leczniczego Mizetam wyniósł ■ i był ■ od współczynnika CUR dla dawek ezetymibu i atorwastatyny odpowiednio 10 mg + 10 mg i 10 mg + 20 mg oraz ■ od współczynnika CUR dla dawki 10 mg + 40 mg.

Z perspektywy wspólnej oszacowany współczynnik CUR dla produktu leczniczego Mizetam wyniósł ■ od współczynnika CUR dla terapii za pomocą preparatów jednoskładnikowych zawierających ezetymib i atorwastatynę w dawce odpowiednio 10 mg + 10 mg, 10 mg + 20 mg oraz 10 mg + 40 mg.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na to, iż analiza ekonomiczna przeprowadzona została w postaci analizy minimalizacji kosztów, ceny progowe szacowano w taki sposób, aby różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej była równa zero, co jest zgodne z §5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych.

W AE wskazano, że *Należy zwrócić uwagę, że przy istniejących regulacjach prawnych nie ma możliwości obliczenia ceny progowej dla preparatów Mizetam® w analizie wykonywanej z perspektywy płatnika publicznego, w przypadku gdy koszt terapii powyższymi preparatami jest niższy od kosztów terapii ezetymibem i atorwastatyną stosowanymi w oddzielnych tabletkach (...), gdyż limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto preparatów Mizetam®, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto preparatów Mizetam® może być (teoretycznie) dowolnie wysoka z perspektywy NFZ (limit finansowania nie ulega wzrostowi wraz ze wzrostem ceny). Z uwagi na powyższe ceny progowe wyznaczono dla wszystkich analizowanych wariantów z perspektywy wspólnej. W przypadku perspektywy płatnika publicznego, ceny progowe leku Mizetam wyznaczono jedynie w przypadku gdy koszt terapii preparatami Mizetam był wyższy od kosztów terapii komparatorem.*

Progowe ceny zbytu netto za opakowanie leku Mizetam przedstawiono w tabeli poniżej. Oszacowane progowe ceny zbytu netto z perspektywy NFZ są ■ niż ceny wnioskowane a z perspektywy wspólnej są ■ niż ceny wnioskowane.

Tabela 22. Analiza podstawowa – progowe ceny zbytu netto

Prezentacja leku Mizetam	Progowe ceny zbytu netto z perspektywy NFZ	Progowe ceny zbytu netto z perspektywy wspólnej
opak. 10 mg + 10 mg, 30 tabl.	■	■
opak. 10 mg + 20 mg, 30 tabl.	■	■
opak. 10 mg + 40 mg, 30 tabl.	■	■

W związku z wynikami AKL, z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych leku Mizetam, w których wykazano wyższość leku nad refundowanymi komparatorami, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Należy wskazać, iż cena wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji „*musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej (...) dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania*”.

Z uwagi na brak oszacowań wnioskodawcy ceny leku Mizetam wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne, które przedstawiono w rozdziale 5.3.4.

### 5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości, testując zmiany parametrów obarczonych największą niepewnością:

- koszt wnioskowanych prezentacji leku Mizetam,
- koszt komparatora.

Alternatywne wartości parametrów wejściowych uwzględnione w analizie wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy

Oznaczenie scenariusza	Parametr podlegający zmianie	Wartość w analizie wrażliwości - koszt 1 tabl. w PLN [p. NFZ / p. wspólna]	Opis źródła wartości w analizie wrażliwości
A	Koszt ezetymibu i atorwastatyny	Ezetymib 10 mg Atorwastatyna 10 mg Atorwastatyna 20 mg Atorwastatyna 40 mg	Średni ważony koszt za tabletkę wszystkich najtańszych preparatów (preparaty znajdujące się poniżej limitu + limit) na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 21.04.2021 r.
B	Koszt ezetymibu i atorwastatyny	Ezetymib 10 mg Atorwastatyna 10 mg Atorwastatyna 20 mg Atorwastatyna 40 mg	Średni ważony koszt za tabletkę wyznaczony w oparciu o dane raportowane w sprawozdaniu NFZ za okres styczeń-grudzień 2020
C	Koszt leku Mizetam		
D	Koszt leku Mizetam		
E	Koszt leku Mizetam		

Z perspektywy NFZ uwzględnienie kosztu najtańszych produktów leczniczych w ramach komparatora (wariant A) Natomiast uwzględnienie kosztu komparatora w oparciu o dane NFZ (rzeczywisty koszt dla płatnika, wariant B) skutkowało zmniejszeniem różnicy między terapiami do poziomu w przypadku dawki 10 mg + 10 mg, wykazaniem ze stosowania Mizetam w dawce 10 mg + 20 mg oraz w wyniku stosowanie Natomiast z perspektywy skutkowało

stosowania leku Mizetam w dawkach 10 mg + 10 mg i 10 mg + 20 mg oraz wynikającymi ze stosowania leku Mizetam w dawce 10 mg + 40 mg, w porównaniu ze stosowaniem terapii ezetymibem i atorwastatyną w osobnych produktach.

Z perspektywy wspólnej uwzględnienie kosztu najtańszych preparatów w ramach komparatora wpłynęło na



skutkowało [redacted], a uwzględnienie kosztu komparatora w oparciu o dane NFZ [redacted].

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy dla 30 dni terapii

Wariant scenariusza	Analizowana dawka	Koszty inkrementalne z perspektywy NFZ [PLN]	Zmiana procentowa	Koszty inkrementalne z perspektywy wspólnej [PLN]	Zmiana procentowa
Analiza podstawowa	10 mg + 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	10 mg + 20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	10 mg + 40 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
A	10 mg + 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	10 mg + 20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	10 mg + 40 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
B	10 mg + 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	10 mg + 20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	10 mg + 40 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C	10 mg + 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	10 mg + 20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	10 mg + 40 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
D	10 mg + 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	10 mg + 20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	10 mg + 40 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
E	10 mg + 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	10 mg + 20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	10 mg + 40 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Zgodnie z informacjami przedstawionymi m.in. w rozdziale 2.1 wskazanie wnioskowane uwzględnia jedynie wskazanie aktualnie zarejestrowane leku Mizetam. [redacted] Jednakże z uwagi na przyjęte założenie, adresujące fakt, że część pacjentów z populacji docelowej stosuje obecnie pełnopłatne produkty zawierające ezetymib, nie wpływa to znacznie na przedstawione oszacowania.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę minimalizacji kosztów. Przedstawiono również analizę ilorazu kosztu i efektu. Z uwagi na wyniki AKL wybór techniki analitycznej w ocenie analityków Agencji jest prawidłowy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Z uwagi na długość horyzontu czasowego (30 dni) nie było potrzeby dyskontowania kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 4 AE wnioskodawcy):

- *Arbitralny wybór krótkiego horyzontu obserwacji. Hipercholesterolemia jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż 1 miesiąc, jednak należy podkreślić, że wybór horyzontu obserwacji nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora (...). Przyjęty 30-dniowy horyzont analizy jest wygodny ze względu na wielkość wnioskowanych do refundacji opakowań preparatu Mizetam® (tj. 30 tabletek).*

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:



Analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych ograniczeń założeń i struktury modelu.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *Wnioskowane wskazanie jest szersze niż wskazanie dla aktualnie refundowanych preparatów ezetymibu. Nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie proporcji pacjentów, którzy będą stosowali wnioskowaną technologię w zakresie wskazań zdefiniowanych dla obecnie refundowanych preparatów ezetymibu.*

*Warto podkreślić, że tym samym w sposób sztuczny zaniżono koszty refundacji po stronie NFZ co skutkuje niekorzystnymi wynikami dla analizy dla perspektywy NFZ. W rzeczywistości (patrz analiza złożona przed uzupełnieniem analiz), koszty jednostkowe ponoszone na refundację preparatów ezetymibu i atorwastatyny podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym są niemal zawsze wyższe od kosztów wnioskowanej technologii.*

- *W analizie wykorzystano dane sprzedażowe zawarte w sprawozdaniu NFZ za rok 2020 r. Powyższe dane dotyczą okresu styczeń-grudzień 2020, natomiast aktualne obwieszczenie pochodzi z kwietnia 2021 i dotyczy listy leków refundowanych od maja b.r. Dostępne są dane z komunikatów NFZ DGL, nie mniej należy podkreślić, że dane z komunikatów są okresowo korygowane, stąd w analizie zdecydowano się na wykorzystanie dawnych przedstawionych w sprawozdaniu NFZ za 2020 rok co pozwala zoptymalizować wiarygodność danych wykorzystanych do oszacowania udziału w rynku poszczególnych refundowanych preparatów ezetymibu i atorwastatyny.*

- *W ramach analizy ilorazu kosztu i efektu założono, że wartości użyteczności dla populacji pacjentów z hipercholesterolemią są takie same jak w przypadku populacji ogólnej. (...) Należy podkreślić, że analiza ilorazu kosztu i efektu w przypadku braku różnic w skuteczności terapii i braku możliwości pokazania wartości inkrementalnych, jest analizą nieinformatywną dla płatnika tj. nie wnosi żadnej wartości w kontekście ustawy refundacyjnej.*

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Na dzień złożenia wniosku dostępne były bardziej aktualne dane NFZ dotyczące refundacji aptecznej leków, uwzględniające okres styczeń-luty 2021 r.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował, że modele zostały poddane walidacji wewnętrznej poprzez wprowadzenie wartości zerowych dla składowych kosztowych/cen. Wnioskodawca nie zidentyfikował błędów w modelu.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

Z uwagi na uwzględnienie w modelu jedynie danych kosztowych, wnioskodawca odstąpił od przeprowadzania walidacji zewnętrznej.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego, jednak nie odnalazł żadnej analizy ekonomicznej spełniającej założone kryteria włączenia.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

#### Dodatkowy wariant analizy wrażliwości

Uwzględnienie powyższych danych wykazało, że z perspektywy NFZ stosowanie przez 30 dni leku Mizetam w dawce 10 mg + 10 mg i 10 mg + 20 mg jest [redacted] niż stosowanie terapii ezetymibem i atorwastatyną w osobnych produktach, a stosowanie leku Mizetam w dawce 10 mg + 40 mg jest [redacted] niż terapii ezetymibem i atorwastatyną w osobnych produktach. Z perspektywy wspólnej stosowanie leku Mizetam w każdej z wnioskowanych dawek [redacted] od stosowania ezetymibu i atorwastatyny w osobnych produktach.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Wyniki wariantu Agencji**

Wariant scenariusza	Analizowana dawka	Koszty inkrementalne z perspektywy NFZ [PLN]	Zmiana procentowa	Koszty inkrementalne z perspektywy wspólnej [PLN]	Zmiana procentowa
Analiza podstawowa	10 mg + 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	10 mg + 20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	10 mg + 40 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant Agencji	10 mg + 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	10 mg + 20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	10 mg + 40 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

#### Oszacowania ceny zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych leku Mizetam, w których wykazano wyższość leku nad refundowaną terapią składającą się z ezetymibu i atorwastatyny stosowanych w osobnych tabletkach, należy policzyć cenę leku Mizetam zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji względem najtańszej technologii medycznej stanowiącej komparator. W ramach oszacowań posłużono się obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. wybierając preparaty zawierające ezetymib 10 mg, atorwastatynę 10 mg, atorwastatynę 20 mg i atorwastatynę 40 mg najtańsze z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej, czyli odpowiednio produkty Etibax (ezetymib, tabl 10 mg x 90 szt.), Atrox 10 (atorwastatyna, 10 mg tabl. x 90 szt.), Atorvastatin Bluefish AB (20 mg tabl. x 90 szt.) i Atorvastatin Bluefish AB (40 mg tabl. x 90 szt.).

Z uwagi na fakt, że wskazania refundacyjne produktów leczniczych zawierających ezetymib dotyczą węższej populacji niż wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Mizetam, w ramach szacowania kosztu ezetymibu z perspektywy NFZ uwzględniono korektę kosztu zgodnie z założeniami wnioskodawcy.

Z perspektywy NFZ UCZ leku Mizetam oszacowana wg art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wyniosła [redacted] dla prezentacji 10 mg + 10 mg x 30 tabl. i [redacted] dla prezentacji 10 mg + 20 mg x 30 tabl. Oszacowane ceny są [redacted] niż wnioskowane. [redacted]

Z perspektywy wspólnej UCZ leku Mizetam oszacowana wg art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wyniosła [redacted] dla prezentacji 10 mg + 10 mg x 30 tabl., [redacted] dla prezentacji 10 mg + 20 mg x 30 tabl. i [redacted] dla prezentacji 10 mg + 40 mg x 30 tabl. i była [redacted] od cen wnioskowanych dla prezentacji 10 mg + 10 mg x 30 tabl. i prezentacji 10 mg + 20 mg x 30 tabl. oraz [redacted] od ceny wnioskowanej dla prezentacji 10 mg + 40 mg x 30 tabl. Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 27. Urzędowa cena zbytu oszacowana zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**

Prezentacja leku Mizetam	UCZ z perspektywy NFZ	UCZ z perspektywy wspólnej
opak. 10 mg + 10 mg, 30 tabl.	[redacted]	[redacted]
opak. 10 mg + 20 mg, 30 tabl.	[redacted]	[redacted]
opak. 10 mg + 40 mg, 30 tabl.	[redacted]	[redacted]

## 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę opłacalności stosowania terapii z użyciem produktu Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) w porównaniu z terapią ezetymibem i atorwastatyną stosowanych w osobnych produktach jednoskładnikowych, podawanych w analogicznych dawkach.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Mizetam brzmi: 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.

Należy wspomnieć, że wskazanie wnioskowane leku Mizetam zawiera się we wskazaniu refundacyjnym produktów leczniczych zawierających atorwastatynę, ale jest szersze od wskazania refundacyjnego produktów leczniczych zawierających ezetymib. W ocenie wnioskodawcy *w ramach analizy nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie proporcji pacjentów, którzy będą stosowali wnioskowaną technologię w zakresie wskazań zdefiniowanych dla obecnie refundowanych preparatów ezetymibu*. W analizie wnioskodawca przyjął,

Zdaniem analityków Agencji powyższy parametr wpływa najbardziej na niepewność przedstawionych oszacowań, natomiast nie ma możliwości dokładnego oszacowania ile rzeczywiście pacjentów kwalifikujących się do terapii lekiem Mizetam obecnie korzysta z refundowanej terapii ezetymibem.

Wyniki analizy są dość spójne i wskazują, że terapia lekiem Mizetam z perspektywy NFZ jest od terapii ezetymibem i atorwastatyną w osobnych produktach, dla dawek ezetymibu i atorwastatyny odpowiednio 10 mg + 10 mg i 10 mg + 20 mg, oraz od terapii ezetymibem i atorwastatyną przy uwzględnieniu dawek 10 mg i 40 mg. Z perspektywy wspólnej terapia każdą prezentacją leku Mizetam okazała się od terapii ezetymibem i atorwastatyną stosowanych w osobnych produktach

W związku z wynikami AKL, z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych leku Mizetam, w których wykazano wyższość leku nad refundowanymi komparatorami, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W przypadku prezentacji leku Mizetam 10 mg + 10 mg x 30 tabl. i 10 mg + 20 mg x 30 tabl., zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej, oszacowane UCZ wg art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji były niż proponowane. Natomiast dla prezentacji leku Mizetam 10 mg + 40 mg x 30 tabl.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

*Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Mizetam® (ezetymib + atorwastatyna) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Analizę kosztów terapii lekiem Mizetam® przeprowadzono na tle kosztów terapii preparatami ezetymibu i preparatami atorwastatyny w dawkach równoważnych do tych wnioskowanych dla leku Mizetam®, tj.: 10 mg, 10/20/40 mg odpowiednio dla ezetymibu i atorwastatyny.*

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Dodatkowo przedstawiono analizę dopłat pacjentów.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy (obejmujący lata 2022-2023).

##### Populacja

Wnioskowaną populację stanowią dorośli pacjenci z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nie-rodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu, które są podawane w takich samych dawkach.

##### Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem

W ramach refundacji aptecznej (wykaz A), w obrębie istniejącej grupy limitowej (grupa 48.0, leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego).

##### Scenariusze

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania leku Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) i stosowanie aktualnie refundowanych preparatów ezetymibu i atorwastatyny. Udziały poszczególnych technologii stosowanych w ramach schematów przyjęto na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres styczeń 2020 – marzec 2021.

W scenariuszu nowym założono finansowanie leku Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) w ramach refundacji aptecznej (wykaz A). Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w scenariuszu nowym określono arbitralnie. Przyjęto, że docelowa liczba chorych osiągnięta jest w 1 roku leczenia (ze względu na metodę szacowania populacji docelowej, założenie to nie ma wpływu na wyniki analizy i służy jedynie do prognozy miesięcznego zapotrzebowania na wnioskowany lek).

##### Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy, minimalny i maksymalny – różniące się oszacowaną wielkością populacji. W ramach analizy wrażliwości przetestowano dwa dodatkowe warianty:

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Populację docelową zgodnie z wnioskiem refundacyjnym stanowią dorośli pacjenci z pierwotną hipercholesterolemią lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu, które są podawane jako osobno stosowane preparaty.

Jednakże z uwagi na fakt, że oszacowania AWB przeprowadzono na danych sprzedażowych, a nie na danych epidemiologicznych, niespójność ta nie wpływa znacznie na wyniki analizy.

Oszacowanie zużycia ezetymibu i atorwastatyny w scenariuszu istniejącym wnioskodawca dokonał na podstawie prognozy danych sprzedażowych NFZ ezetymibu oraz trzech uwzględnionych dawek atorwastatyny z okresu styczeń 2020 – marzec 2021.

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku jej refundacji przyjęto na podstawie zakładanej sprzedaży liczby opakowań poszczególnych prezentacji leku Mizetam przez wnioskodawcę. Przyjęto sprzedaż produktu leczniczego Mizetam z uwzględnieniem rozkładu dawek 10 mg + 10 mg / 10 mg + 20 mg / 10 mg + 40 mg odpowiednio na poziomie

W scenariuszu nowym wielkość refundacji ezetymibu oraz atorwastatyny oszacowano odejmując od określonych w scenariuszu istniejącym wartości, prognozowaną sprzedaż preparatu Mizetam.

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane wskazanie obejmuje populację szerszą, niż populację, w której ezetymib jest obecnie refundowany (tj.: w leczeniu hipercholesterolemii LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej) wnioskodawca na podstawie

Oszacowano w ten sposób sprzedaż wyniosła. Oszacowane osobolata terapii odpowiadają zgodnie z założeniami AWB wnioskodawcy liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Tak oszacowany współczynnik zaimplementowano do modelu jako korektę przejścia rynku ezetymibu tj. przyjęto założenie, że wnioskowana prognozowanej sprzedaży wnioskowanej technologii.

### Dawkowanie

W modelu uwzględniono dawkę leku skojarzonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Mizetam. Dawkowanie komparatora – ezetymibu i atorwastatyny podawanych jako osobne preparaty przyjęto w sposób analogiczny.

### Koszty

W AWB uwzględniono jedynie koszty leków: Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) oraz aktualnie refundowanych produktów leczniczych jednoskładnikowych zawierających ezetymib w dawce 10 mg oraz atorwastatynę w dawce 10 mg, 20 mg lub 40 mg. Średnie koszty ezetymibu i atorwastatyny w wariantach podstawowym oszacowano uwzględniając ceny leków z obwieszczenia MZ i wielkość ich sprzedaży na podstawie danych raportowanych przez NFZ.

Tabela 28 Parametry wejściowe do modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość		Źródło
<b>Horyzont czasowy</b>			
Horyzont czasowy	2 lata		Założenie Wnioskodawcy
<b>Zakładana sprzedaż produktu Mizetam (opakowania)</b>			
Prezentacja	I rok	II rok	Prognoza wnioskodawcy
Mizetam 10 mg + 10 mg x 30 tabl.			
Mizetam 10 mg + 20 mg x 30 tabl.			
Mizetam 10 mg + 40 mg x 30 tabl.			
<b>Dawkowanie</b>			
Dawkowanie interwencji	lek skojarzony: ezetymib 10 mg + atorwastatyna 10 mg/20 mg/40 mg)	1 tabletką raz na dobę	ChPL Mizetam
Dawkowanie komparatora	ezetymib 10 mg	1 tabletką raz na dobę	ChPL Esetin
	atorwastatyna 10 mg/20 mg/40 mg	1 tabletką raz na dobę	ChPL Atrax
<b>Koszty leków (analiza podstawowa) [PLN]</b>			
Mizetam 10 mg + 10 mg Mizetam 10 mg + 20 mg Mizetam 10 mg + 40 mg	Koszt za tabletkę, p. NFZ		Dane wnioskodawcy
Ezetymib 10 mg	Koszt za tabletkę, p. NFZ		Obwieszczenie MZ, dane sprzedażowe NFZ za rok 2020
Atorwastatyna 10 mg			
Atorwastatyna 20 mg			
Atorwastatyna 40 mg			

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku [pacjento-lata]		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min – max)		

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w wariacie podstawowym

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln PLN]	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
Koszt refundacji Mizetam 10 mg + 10 mg		
Koszt refundacji Mizetam 10 mg + 20 mg		
Koszt refundacji Mizetam 10 mg + 40 mg		
<b>Koszt refundacji leku Mizetam - razem</b>		
Koszt refundacji atorwastatyny 10 mg		
Koszt refundacji atorwastatyny 20 mg		
Koszt refundacji atorwastatyny 40 mg		



Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [min PLN]	
	I rok	II rok
Koszt refundacji ezetymibu 10 mg		
<b>Całkowity koszt refundacji leków</b>		
<b>Scenariusz nowy (min; max)</b>		
Koszt refundacji Mizetam 10 mg + 10 mg		
Koszt refundacji Mizetam 10 mg + 20 mg		
Koszt refundacji Mizetam 10 mg + 40 mg		
<b>Koszt refundacji leku Mizetam - razem</b>		
Koszt refundacji atorwastatyny 10 mg		
Koszt refundacji atorwastatyny 20 mg		
Koszt refundacji atorwastatyny 40 mg		
Koszt refundacji ezetymibu 10 mg		
<b>Całkowity koszt refundacji leków</b>		
<b>Koszty inkrementalne (min; max)</b>		
Koszt refundacji Mizetam 10 mg + 10 mg		
Koszt refundacji Mizetam 10 mg + 20 mg		
Koszt refundacji Mizetam 10 mg + 40 mg		
<b>Koszt refundacji leku Mizetam - razem</b>		
Koszt refundacji atorwastatyny 10 mg		
Koszt refundacji atorwastatyny 20 mg		
Koszt refundacji atorwastatyny 40 mg		
Koszt refundacji ezetymibu 10 mg		
<b>Całkowity koszt refundacji leków</b>		

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją leku Mizetam w populacji wnioskowanej wg scenariusza podstawowego [redacted] obowiązywania decyzji refundacyjnej.


Prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem preparatu Mizetam wyniosą [redacted] obowiązywania decyzji refundacyjnej.

W wariantcie minimalnym analizy objęcie refundacją leku Mizetam w populacji wnioskowanej [redacted] obowiązywania decyzji refundacyjnej, natomiast prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem preparatu Mizetam wyniosą [redacted] obowiązywania decyzji refundacyjnej.

W wariantcie maksymalnym analizy objęcie refundacją leku Mizetam w populacji wnioskowanej [redacted] obowiązywania decyzji refundacyjnej, natomiast prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem preparatu Mizetam wyniosą [redacted] obowiązywania decyzji refundacyjnej.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Przyszłą sprzedaż wnioskowanego leku oparto na prognozach sprzedaży wnioskodawcy. Nie przedstawiono szczegółów dot. szacowania ww. wartości.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W analizie wpływu na budżet posługiwano się obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r. Dodatkowo w analizie wpływu na budżet wykorzystano dane sprzedażowe dla poszczególnych preparatów na podstawie informacji raportowanych w sprawozdaniu NFZ za rok 2020 - dane sprzedażowe za okres styczeń-grudzień 2020.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca w swoich analizach założył, że docelowa liczba chorych stosujących lek Mizetam w skali miesiąca osiągnięta jest w I roku leczenia. Oszacowania zużycia ezetymibu i atorwastatyny w scenariuszu istniejącym wnioskodawca dokonał na podstawie prognozy danych sprzedażowych NFZ. W scenariuszu nowym oszacowania wielkości refundacji ezetymibu oraz atorwastatyny dokonano odejmując od określonych w scenariuszu istniejącym wartości, prognozowaną sprzedaż preparatu Mizetam. W analizie nie przedstawiono wyjaśnienia dla wyboru linii trendu dla danych sprzedażowych preparatów ezetymibu i atorwastatyny wykorzystanych w prognozowaniu dalszej sprzedaży, nie przedstawiono informacji czy przyjęty trend był najlepiej dopasowany do danych sprzedażowych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Uwagi dot. wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	W scenariuszu podstawowym prognozowaną wielkość sprzedaży ezetymibu oraz atorwastatyny modelowano w oparciu o dane sprzedażowe NFZ. Przyszłą sprzedaż wnioskowanego leku oparto na prognozach sprzedaży wnioskodawcy. Na podstawie otrzymanych danych z udostępnionej Agencji bazy NFZ, oszacowanie odsetka pacjentów, którzy przeszliby na terapię za pomocą produktu leczniczego Mizetam jest ograniczone.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	 Zdeklarowana przez wnioskodawcę wielkość dostaw pokryje zapotrzebowania zgodne z oszacowaniem wielkości populacji docelowej.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wykonano analizę wrażliwości dla minimalnej i maksymalnej sprzedaży leku Mizetam. [redacted]

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

#### **Ograniczenia oraz założenia analizy wpływu na budżet wg wnioskodawcy:**

- *Niepewności dotyczące liczebności populacji docelowej, w której zostanie zastosowana wnioskowana technologia. W analizie wykorzystano prognozy sprzedażowe wnioskodawcy. Należy zauważyć, że wielkość populacji leczonej jest wprost proporcjonalna do oszczędności generowanych w systemie w związku z refundacją wnioskowanego leku. Stąd wydaje się, że ograniczenie to ma małą wagę i nie powinno wpływać na ocenę aspektu wpływu na budżet płatnika związanego z refundacją wnioskowanej technologii.*  
[redacted]

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji sprawdzili, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Przedłożona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (koszty uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

#### Liczebność populacji

W modelu dostarczonym przez wnioskodawcę w celu określenia kosztów związanych w prowadzeniem finansowania produktu leczniczego Mizetam posługiwano się całkowitą liczbą przyjętych tabletek przez pacjentów w ciągu roku.

Oszacowania zużycia ezetymibu i atorwastatyny w scenariuszu obecnym wnioskodawca dokonał na podstawie prognozy danych sprzedażowych NFZ. W złożonych analizach nie przedstawiono wyjaśnienia dla wyboru linii trendu dla danych sprzedażowych preparatów ezetymibu i atorwastatyny wykorzystanych w prognozowaniu dalszej sprzedaży, nie przedstawiono informacji czy przyjęty trend był najlepiej dopasowany do danych sprzedażowych.

W scenariuszu nowym wielkość refundacji ezetymibu oraz atorwastatyny oszacowano odejmując od określonych w scenariuszu obecnym wartości, prognozowaną sprzedaż preparatu Mizetam. Nie przedstawiono szczegółów dot. szacowania ww. wartości.

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane wskazanie obejmuje populację szerszą, niż populację, w której ezetymib jest obecnie refundowany oszacowano, iż [redacted]

[redacted] prognozowanej sprzedaży wnioskowanej technologii. Wyżej wskazany współczynnik zaimplementowano do modelu w prawidłowy sposób.

[redacted] Jest to założenie konserwatywne. Analitykom Agencji nie udało się określić liczby pacjentów, których dotyczy rozszerzenie wskazania refundacyjnego. Tym samym określona w wariantach podstawowym oszczędność z wprowadzenia preparatu Mizetam jest niedoszacowana.

W analizie wskazano, że liczebność populacji, która będzie stosowała refundowany Mizetam, oparta na prognozach sprzedaży wynosi [redacted]. W modelu elektronicznym uwzględniono liczbę [redacted]

[redacted] y, która posłużyła do oszacowania wyników analizy. Wskazana rozbieżność ma niewielki wpływ na wyniki analizy.

#### Analiza wrażliwości

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych (minimalnego i maksymalnego) przy uwzględnieniu arbitralnego założenia, że warianty te będą się różnić o  $\pm 10\%$  od scenariusza podstawowego w zakresie prognozowanej liczby sprzedanych opakowań leku Mizetam. Wyniki uzyskane dla scenariuszy skrajnych zostały przedstawione razem z wynikami dla scenariusza podstawowego.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano dwa dodatkowe warianty:

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane dla poszczególnych wariantów w porównaniu z wariantem podstawowym analizy.

Tabela 32. Wyniki analiz wrażliwości w porównaniu z wariantem podstawowym

Kategoria kosztów	Wariant podstawowy		Scenariusz 1 AW		Scenariusz 2 AW	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący [mln PLN]</b>						
Koszt refundacji Mizetam 10 mg + 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt refundacji Mizetam 10 mg + 20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt refundacji Mizetam 10 mg + 40 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<u>Koszt refundacji leku Mizetam - razem</u>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt refundacji atorwastatyny 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt refundacji atorwastatyny 20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt refundacji atorwastatyny 40 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt refundacji ezetymibu 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<u>Całkowity koszt refundacji leków</u>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy [mln PLN]</b>						
Koszt refundacji Mizetam 10 mg + 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt refundacji Mizetam 10 mg + 20 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt refundacji Mizetam 10 mg + 40 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<u>Koszt refundacji leku Mizetam - razem</u>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt refundacji atorwastatyny 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Wariant podstawowy		Scenariusz 1 AW		Scenariusz 2 AW	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt refundacji atorwastatyny 20 mg						
Koszt refundacji atorwastatyny 40 mg						
Koszt refundacji ezetymibu 10 mg						
<b>Całkowity koszt refundacji leków</b>						
<b>Koszty inkrementalne [mln PLN]</b>						
Koszt refundacji Mizetam 10 mg + 10 mg						
Koszt refundacji Mizetam 10 mg + 20 mg						
Koszt refundacji Mizetam 10 mg + 40 mg						
<b><u>Koszt refundacji leku Mizetam - razem</u></b>						
Koszt refundacji atorwastatyny 10 mg						
Koszt refundacji atorwastatyny 20 mg						
Koszt refundacji atorwastatyny 40 mg						
Koszt refundacji ezetymibu 10 mg						
<b>Całkowity koszt refundacji leków</b>						

### Analiza dopłat pacjenta

Wnioskodawcy w ramach analizy wpływu na budżet zbadał dodatkowo wpływ objęcia refundacją leku Mizetam w populacji wnioskowanej na wysokość dopłat pacjentów.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 33. Analiza dopłat pacjentów**

Wielkość opakowania	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz obecny [PLN]	Różnica [PLN]	Różnica %
<b>Analiza podstawowa</b>				
Mizetam 10 mg + 10 mg				
Mizetam 10 mg + 20 mg				
Mizetam 10 mg + 40 mg				
<b>Scenariusz 1 AW</b>				
Mizetam 10 mg + 10 mg				
Mizetam 10 mg + 20 mg				
Mizetam 10 mg + 40 mg				
<b>Scenariusz 2 AW</b>				
Mizetam 10 mg + 10 mg				
Mizetam 10 mg + 20 mg				
Mizetam 10 mg + 40 mg				

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

### 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) u dorosłych chorych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nie-rodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu, które są podawane w takich samych dawkach.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją leku Mizetam w scenariuszu podstawowym [redacted] obowiązywania decyzji refundacyjnej.

Prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem preparatu Mizetam wyniosą [redacted] obowiązywania decyzji refundacyjnej.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**



## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Mizetam (ezetymib+atorwastatyna) w leczeniu wspomagającym do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Włochy – <https://www.aifa.gov.it/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 03.09.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: ezetimib i ezetimibe. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje sześciu agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowanie produktu leczniczego Mizetam. Poniżej przedstawiono podsumowanie odszukanych rekomendacji refundacyjnych dla połączenia ezetimib + atorwastatyna (statyna).

Odnaleziono sześć pozytywnych rekomendacji (HAS 2020, HAS 2016, NICE 2016, PBAC 2014, PBAC 2013 oraz SMC 2003) dotyczących zastosowania ezetimibu w skojarzeniu ze statyną u pacjentów z hipercholesterolemią. Rekomendacje dotyczyły stosowania terapii w postaci jednej tabletki i osobnych tabletek zawierających poszczególne substancje czynne.

AMWSG w 2015 przedstawił informację, że z powodu braku złożenia dokumentów przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparat złożony zawierający ezetimib i atorwastatynę (Atozet) nie może być przyjęty do stosowania w ramach NHS Wales u pacjentów z hipercholesterolemią.

W rekomendacjach negatywnej PBAC 2012, dotyczącej produktu zawierającego w jednym opakowaniu tabletki z ezetimibem i tabletki z atorwastatyną, zwraca się m.in. uwagę na brak wykazania wyższości pod względem porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa nad preparatem złożonym o ustalonej dawce ezetimibu z simwastatyną. Należy jednak zaznaczyć, że kolejnych latach PBAC wydał pozytywne rekomendacje dla połączenia ezetimibu z atorwastatyną u pacjentów z hipercholesterolemią (PBAC 2013 i PBAC 2014).

W opracowaniu IQWIG z 2011 roku określono, iż nie ma dowodów na korzyści lub szkody wynikające z leczenia pacjentów z hipercholesterolemią ezetimibem w porównaniu z leczeniem placebo, zarówno dla monoterapii, jak i terapii skojarzonej ze statyną.

Na stronie PHARMAC<sup>4</sup> odnaleziono informację, że wniosek o finansowanie terapii atorwastatyna + ezetimib (Ezetrol, Lorstat) został zatwierdzony w 2010 roku we wskazaniu: hiperlipidemia (poszerzony dostęp, terapia skojarzona).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla terapii skojarzonej ezetimib + atorwastatyna (statyna)**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2020	Komitet uważa, że rzeczywista korzyść ze stosowania RESELIP (ezetymib/atorwastatyna) jest istotna we wskazaniu zgodnym z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Komisja wydaje pozytywną opinię w sprawie wpisania na listę leków refundowanych przez ubezpieczenie społeczne oraz na listę leków dopuszczonych do stosowania szpitalnego we wskazaniu i dawkach zgodnych z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

<sup>4</sup> <https://connect.pharmac.govt.nz/apptracker/s/application-public/a102P000008pu1Y/p000476> [dostęp: 03.09.2021 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>RESELIP, stała kombinacja ezetymibu i atorwastatyny, nie poprawia rzeczywistej korzyści w porównaniu z jednoczesnym przyjmowaniem dwóch składników aktywnych w tych samych dawkach.</p> <p>Opinia dotyczy wskazania: razem z dietą jako terapia zastępcza u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczna i homozygotyczna rodzinna i nierodzinna) lub mieszaną dyslipidemią, kontrolowaną już za pomocą ezetym bu i atorwastatyny, podawanych w tych samych dawkach.</p>
HAS 2016	<p>Stosowanie terapii skojarzonej atorwastatyną i ezetymibem (Liptruzet) przynosi istotne korzyści w zakresie skuteczności klinicznej. Nie wykazano jednak klinicznych wartości dodanych w związku z podawaniem tych substancji w produkcie złożonym w stosunku do leczenia produktami jednoskładnikowymi. Opinia dotyczy wskazań: hipercholesterolemia pierwotna (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) i homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna w przypadku niewystarczającej poprawy w trakcie monoterapii statynami jako uzupełnienie postępowania niefarmakologicznego.</p>
NICE 2016	<p>Rekomendacja dotyczy zastosowania ezetymibu.</p> <p>Ezetymib, w skojarzeniu z początkowym leczeniem statynami, jest zalecany jako opcja leczenia pierwotnej (heterozygotycznej rodzinnej lub nierodzinnej) hipercholesterolemii u dorosłych, którzy rozpoczęli leczenie statynami, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie cholesterolu całkowitego lub lipoprotein o małej gęstości (LDL) w surowicy nie jest odpowiednio kontrolowane albo po odpowiednim dostosowaniu dawki początkowej terapii statynami albo ponieważ dostosowanie dawki jest ograniczone przez nietolerancję początkowej terapii statynami oraz</li> <li>• rozważana jest zmiana początkowego leczenia statynami na alternatywne statyny.</li> </ul> <p>W przypadku przepisywania ezetym bu w skojarzeniu ze statyną, ezetymib należy przepisywać uwzględniając najniższy kosztu nabycia.</p>
AWMSG 2015	<p>Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet) nie jest aktualnie dostępny na terenie UK. Z powodu braku złożenia dokumentów przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparat złożony zawierający ezetym b i atorwastatynę (Atozet) nie może być przyjęty do stosowania w ramach NHS Wales.</p> <p>Oceniane wskazanie: Leczenie wspomagające dietę u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią, w przypadku nieodpowiedniej kontroli podczas monoterapii statyną lub u osób, które stosują już statynę i ezetym b w postaci odrębnych preparatów. Leczenie wspomagające homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w skojarzeniu z dietą.</p>
PBAC 2014	<p>Preparat złożony zawierający ezetymib/atorwastatynę (Atozet).</p> <p>Rekomendacja pozytywna we wskazaniach takich jak dla ezetymibu i atorwastatyny stosowanych w osobnych tabletkach, na podstawie minimalizacji kosztów w porównaniu ze stosowaniem ezetymibu i atorwastatyny w osobnych tabletkach.</p> <p>W opinii PBAC preparat zawierający ezetymib/atorwastatyna jest równoważny z ezetym bem + atorwastatyną stosowanymi w osobnych tabletkach pod względem skuteczności i bezpieczeństwa i powinien mieć taką samą cenę.</p>
PBAC 2013	<p>Preparat zawierający ezetym b i atorwastatynę w osobnych tabletkach (Atozet)*.</p> <p>PBAC ze względu na minimalizację kosztów rekomenduje objęcie refundacją preparatu mającego formę wspólnego opakowania dla jednoskładnikowych tabletek atorwastatyny i ezetymibu w zakresie wskazań: hipercholesterolemia - leczenie wspomagające wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym u chorych, u których nie osiągnięto docelowej wartości stężenia cholesterolu podczas leczenia statyną i u których występuje nadciśnienie, choroba niedokrwienna serca (również w rodzinie), cukrzyca, choroba naczyń obwodowych, heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna lub choroba naczyń mózgowych. PBAC podkreśla jednak, że nie widzi istotnych klinicznie potrzeb co do wspólnego opakowania dla preparatów jednoskładnikowych i wyraziła obawę odnośnie możliwości doprowadzenia do sytuacji niewłaściwego dopasowania dawki statyny w monoterapii.</p>
PBAC 2012	<p>Preparat zawierający ezetym b i atorwastatynę w osobnych tabletkach (Ezetrol plus Atorva)*.</p> <p>PBAC odrzucił wniosek o umieszczenie w ramach PBS opakowania zbiorczego ezetymibu z atorwastatyną z powodu obaw związanych z oznakowaniem opakowania zbiorczego oraz ze względu na fakt, iż wyższość pod względem porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa nad preparatem złożonym o ustalonej dawce ezetymib z simwastatyną nie została wykazana i Komitet nie zaleca umieszczenia na liście, jeśli proponowany lek jest znacznie droższy niż alternatywna terapia lub terapie, chyba że PBAC uzna, że u niektórych pacjentów zapewnia znaczną poprawę skuteczności lub zmniejszenie toksyczność w porównaniu z alternatywną terapią lub terapiami, u pacjentów, u których poziom cholesterolu jest niewystarczająco kontrolowany za pomocą statyn i którzy spełniają określone kryteria lub z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.</p>
IQWIG 2011	<p>Podwyższony poziom cholesterolu: nie ustalono korzyści ze stosowania ezetym bu.</p> <p>Zapobieganie zawałowi mięśnia sercowego przy jednoczesnym stosowaniu statyn pozostaje niejasne.</p> <p>Nie ma dowodów na korzyści lub szkody wynikające z leczenia pacjentów z hipercholesterolemią ezetym bem w porównaniu z leczeniem placebo. Dotyczy to zarówno monoterapii, jak i terapii skojarzonej. Nie było dostępnych badań dotyczących monoterapii.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	Nie ma również dowodów na dodatkowe lub mniejsze korzyści lub większe lub mniejsze szkody wynikające ze stosowania ezetymbu w porównaniu z innymi lekami hipolipemizującymi lub terapiami nielekowymi. Dotyczy to zarówno monoterapii, jak i terapii skojarzonej. Nie było dostępnych badań dotyczących monoterapii.
<b>SMC 2003</b>	Rekomendowany do ograniczonego użytkowania w ramach NHS Scotland. Ezetymib można rozważyć w skojarzeniu ze statyną u pacjentów, u których nie udało się osiągnąć docelowego stężenia cholesterolu pomimo leczenia wyłącznie zoptymalizowanymi dawkami statyn. Ezetym b można również rozważyć jako monoterapię u osób, u których statyny są nieodpowiednie lub są źle tolerowane.

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; HAS – Haute Autorité de santé; IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC – Scottish Medicine Consortium;

\*Rekomendacja PBAC z 2021 r. dotyczy produktu, który składa się z jednoskładnikowych tabletek zawierających atorwastatynę oraz jednoskładnikowych tabletek zawierających ezetymib.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku Mizetam ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
<b>Chorwacja</b>			
Cypr			
Czechy			
Dania			
<b>Estonia</b>			
Finlandia			
Francja			
<b>Grecja</b>			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
<b>Litwa</b>			
Luksemburg			
<b>Łotwa</b>			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
<b>Portugalia</b>			
<b>Rumunia</b>			
<b>Słowacja</b>			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
<b>Węgry</b>			
Wielka Brytania			
Włochy			

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 29.09.2021 r.].

Źródło: Wnioski refundacyjne dla Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg +10 mg, 30 tabl.; Mizetam (ezetym b + atorwastatyna), 10 mg + 20 mg, 30 tabl.; Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 40 mg.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 28.07.2021 r., znak PLR.4500.1732.2021.3.MKO; PLR.4500.1733.2021.3.MKO; PLR.4500.1734.2021.3.MKO (data wpływu do AOTMiT 28.07.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Mizetam, (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 10 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421601;
- Mizetam, (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 20 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421564;
- Mizetam, (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 40 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421526;

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Zgodnie z ChPL aktualnym na dzień 01.10.2021 r. produkt Mizetam jest zarejestrowany „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”.

### Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia (ICD-10: E78.0) i hiperlipidemia mieszana (ICD-10: E78.2) należą do zaburzeń lipidowych określanych mianem dyslipidemii. Dyslipidemia to stan, w którym stężenia którejkolwiek z frakcji lipidów i/lub lipoprotein w osoczu przekraczają wartości uznane za pożądane.

Hipercholesterolemię definiuje się jako występowanie w osoczu stężenia cholesterolu całkowitego (ang. total cholesterol, TC)  $\geq 5,0$  mmol/l (190 mg/dl), w przypadku cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) nie sprecyzowano stężenia w osoczu określającego hipercholesterolemię. Można jednak przyjąć za nieprawidłowe u osób zdrowych stężenie LDL-C  $\geq 3,0$  mmol/l (115 mg/dl), ponieważ mniejsze wartości uznano za docelowe u osób, u których ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest małe.

Hiperlipidemia mieszana należy do dyslipidemii aterogennych, które charakteryzują się: współwystępowaniem zwiększonego stężenia triglicerydów (ang. triglycerides, TG)  $\geq 1,7$  mmol/l (150 mg/dl), niskich stężeń cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. high-density lipoproteins, HDL-C)  $< 1$  mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i  $< 1,2$  mmol/l (48 mg/dl) u kobiet, a także obecnością nieprawidłowych (tzw. małych i gęstych) cząsteczek LDL. Jeżeli wzrosłoby stężenie TG oraz obniżeniu stężenia cholesterolu frakcji HDL towarzyszy znaczny wzrost stężenia LDL-C wówczas rozpoznaje się hiperlipidemię mieszaną.

Najnowsze analizy epidemiologiczne, pochodzące z wielośrodkowego badania stanu zdrowia ludności WOBASZ II, wskazują, że w latach 2013-2014 hipercholesterolemia występowała u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet pochodzących z reprezentatywnej grupy dorosłych Polaków. Uwzględniając dane GUS dotyczące liczebności populacji Polski, ogółem w populacji dorosłych Polaków liczba osób z hipercholesterolemią może wynosić około 22 mln. Dyslipidemia aterogenna (w tym hiperlipidemia mieszana) należy do częstych zaburzeń lipidowych. Stwierdza się ją najczęściej u osób z zespołem metabolicznym lub chorych na cukrzycę typu 2.

Należy zwrócić uwagę, że u ok. 65% populacji hipercholesterolemia pozostaje nierozpoznana, a tylko 8% pacjentów jest skutecznie leczonych. Chorzy nieleczący hipercholesterolemią mają bardzo złe rokowania. Zaburzenia gospodarki cholesterolowej są najczęściej występującym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wskutek utrzymywania się wysokiego stężenia cholesterolu przez całe życie, bardzo wczesnie dochodzi do rozwoju miażdżycy i jej powikłań, w tym zgonu (np. zawał mięśnia sercowego) w młodym wieku.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako technologię alternatywną dla terapii lekiem Mizetam wnioskodawca wybrał terapię ezetymibem i atorwastatyną w osobnych tabletkach. W ocenie analityków Agencji wybór komparatora jest właściwy.

Produkty zawierające ezetymib i produkty zawierające atorwastatynę są obecnie refundowane w Polsce. Jednakże warto zauważyć, że wnioskowane wskazanie dla leku Mizetam obejmuje populację szerszą, niż populacja, w której ezetymib jest obecnie refundowany, gdyż wskazanie ezetymibu nie odnosi się bezpośrednio do hiperlipidemii mieszanej i hipercholesterolemii nierodzinną. Natomiast wskazanie refundacyjne atorwastatyny dotyczące hipercholesterolemii pokrywa się co do jednostek chorobowych z lekiem Mizetam,

z tą różnicą, że produkty zawierające atorwastatynę mogą być stosowane również u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych, z hipercholesterolemią pierwotną.

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie u pacjentów z dyslipidemią terapii skojarzonej ezetymibem i statynami, w przypadku gdy monoterapia statynami nie przyniosła pożądanych celów terapeutycznych. Żadne rekomendacje nie odnosiły się do zastosowania konkretnej statyny w połączeniu z ezetymibem oraz nie wyszczególniano połączenia atorwastatyny i ezetymibu w jednej tabletkie. Jedynie w polskich wytycznych PTK 2018 wskazano, że dostępne są w Polsce preparaty złożone: atorwastatyna + ezetymib oraz rozuwastatyna + ezetymib.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca do przeglądu systematycznego włączył jedną publikację dotyczącą dwóch randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby w układzie naprzemiennym, w których porównano preparat złożony (ezetymib/atorwastatyna) z terapią skojarzoną za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) – publikacja Bays 2015. Badanie składało się z 3 etapów: 6 tygodni okresu aktywnego leczenia, 6 tygodni okresu wypłukania oraz 6 tygodni okresu z zamianą leczenia względem grup. Hipoteza badań dotyczyła wykazania równoważności pomiędzy porównywanymi terapiami.

Populację badania stanowili dorośli pacjenci (18 – 80 lat) z hipercholesterolemią, z niskim, umiarkowanym lub umiarkowanie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Populacja uwzględniona w badaniach opisanych w publikacji Bays 2015 w pewnych elementach była szersza od populacji wnioskowanej, gdyż uwzględniała pacjentów z wcześniej nieleczoną hipercholesterolemią oraz pacjentów leczonych wyłącznie statynami, natomiast lek Mizetam może być stosowany wyłącznie u pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach.

Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy między stosowaniem produktu złożonego zawierającego atorwastatynę z ezetymibem (Eze/Ato), a terapią skojarzoną opartą na podawaniu atorwastatyny i ezetymibu (Eze + Ato) w odrębnych produktach po 6 tygodniowym okresie leczenia, w zakresie zmiany procentowej stężenia: cholesterolu LDL (pierwszorzędowy punkt końcowy), cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu HDL, cholesterolu nie-HDL oraz apolipoproteiny B. Powyższe wyniki dotyczą dwóch badań, w których stosowano różne dawki. W badaniu 1 pacjenci otrzymywali ezetymib w dawce 10 mg i atorwastatynę w dawce 20 mg, natomiast w badaniu 2, pacjenci byli leczeni z zastosowaniem tych substancji czynnych w dawce odpowiednio 10 mg i 40 mg. Analizę wyników przeprowadzono w populacji *per protocol*, co stanowi ograniczenie analizy klinicznej wnioskodawcy ze względu na zaburzenie wyjściowej charakterystyki porównywanych grup utworzonych w wyniku randomizacji. W związku z powyższym, wyniki tej analizy należy interpretować ostrożnie.

### Analiza bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały zaczerpnięte z publikacji Bays 2015. Analiza porównawcza objęła 18 tygodni i wykazała brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między grupami (grupa interwencji: produkt złożony ezetymib 10 mg z atorwastatyną [w badaniu 1 – 20 mg; w badaniu 2 – 40mg] vs. grupa komparatora: te same substancje czynne jak w produkcie złożonym stosowane w odrębnych produktach) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, AEs związanych ze stosowanym leczeniem, AEs prowadzących do przerwania leczenia, przekroczenia norm stężeń enzymów wątrobowych oraz m.in. reakcji alergicznych czy zdarzeń związanych z przewodem pokarmowym.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca porównał koszt stosowania przez 30 dni leku Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) z kosztem stosowania ezetymibu i atorwastatyny podawanych w osobnych produktach jednoskładnikowych. Z uwagi na wyniki AKL analizę przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów (CMA). Dodatkowo przeprowadzono analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii

Wnioskowane jest objęcie refundacją leku Mizetam w ramach refundacji aptecznej. Proponowana cena zbytu netto [redacted] Przyjęto, że produkt Mizetam będzie wydawany pacjentom [redacted] i będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 48.0. [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej wnioskodawcy stosowanie preparatu Mizetam w miejsce preparatów jednoskładnikowych zawierających ezetymib i atorwastatynę przez 30 dni jest [redacted] z perspektywy NFZ dla dawek 10 mg + 10 mg i 10 mg + 20 mg o odpowiednio [redacted] oraz [redacted] w przypadku dawki 10 mg + 40 mg. Z perspektywy wspólnej stosowanie leku Mizetam jest [redacted]

[redacted] odpowiednio dla dawek ezetymibu i atorwastatyny 10 mg + 10 mg, 10 mg + 20 mg oraz 10 mg + 40 mg. [redacted]

Analitycy Agencji przeprowadzili własny wariant analizy uwzględniający [redacted]

[redacted] Z obliczeń Agencji wynika, że z perspektywy NFZ stosowanie przez 30 dni leku Mizetam w dawce 10 mg + 10 mg i 10 mg + 20 mg jest [redacted] niż stosowanie terapii ezetymibem i atorwastatyną w osobnych produktach, a stosowanie leku Mizetam w dawce 10 mg + 40 mg jest [redacted] niż terapii ezetymibem i atorwastatyną w osobnych produktach. Z perspektywy wspólnej stosowanie leku Mizetam [redacted] od stosowania ezetymibu i atorwastatyny w osobnych produktach o [redacted], odpowiednio dla dawek ezetymibu i atorwastatyny 10 mg + 10 mg, 10 mg + 20 mg oraz 10 mg + 40 mg.

Z uwagi na brak badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem (zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji) analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania urzędowej ceny zbytu leku Mizetam, przy której koszt terapii lekiem Mizetam będzie równy kosztowi terapii najtańszymi produktami zawierającymi ezetymib i atorwastatynę w produktach jednoskładnikowych.

Z perspektywy NFZ UCZ leku Mizetam oszacowana wg art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wyniosła [redacted] dla prezentacji 10 mg + 10 mg x 30 tabl. i [redacted] dla prezentacji 10 mg + 20 mg x 30 tabl. Oszacowane ceny są [redacted] niż wnioskowane. Jednocześnie [redacted]

[redacted] Z perspektywy wspólnej UCZ leku Mizetam oszacowana wg art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wyniosła [redacted] dla prezentacji 10 mg + 10 mg x 30 tabl., [redacted] dla prezentacji 10 mg + 20 mg x 30 tabl. i [redacted] dla prezentacji 10 mg + 40 mg x 30 tabl. i była [redacted] niższa od cen wnioskowanych dla prezentacji 10 mg + 10 mg i prezentacji 10 mg + 20 mg oraz [redacted] od ceny wnioskowanej dla prezentacji 10 mg + 40 mg.

Największa niepewność przedstawionych obliczeń wynika z wartości odsetka pacjentów z populacji objętej wskazaniem refundacyjnym leku Mizetam, którzy obecnie stosują refundowany ezetymib. Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Mizetam jest szersze niż wskazania refundacyjne produktów zawierających ezetymib. W analizie wnioskodawca założył, że obecnie [redacted]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) u dorosłych chorych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nie-rodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu, które są podawane w takich samych dawkach.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją leku Mizetam w scenariuszu podstawowym [redacted] obowiązywania decyzji refundacyjnej.

Prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem preparatu Mizetam wyniosą [redacted] obowiązywania decyzji refundacyjnej.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono 03.09.2021 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje sześciu agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia, dotyczące stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w leczeniu dyslipidemii. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowanie produktu leczniczego Mizetam.

Odnaleziono sześć pozytywnych rekomendacji (HAS 2020, HAS 2016, NICE 2016, PBAC 2014, PBAC 2013 oraz SMC 2003) dotyczących zastosowania ezetymibu w skojarzeniu ze statyną u pacjentów z hipercholesterolemią. Rekomendacje dotyczyły stosowania terapii w postaci jednej tabletki i osobnych tabletek zawierających poszczególne substancje czynne. W rekomendacji HAS 2020 i HAS 2016 wskazano, że stała kombinacja ezetymibu i atorwastatyny, nie poprawia rzeczywistej korzyści w porównaniu z jednoczesnym przyjmowaniem dwóch składników aktywnych w tych samych dawkach. W opinii PBAC preparat zawierający ezetymib/atorwastatyna jest równoważny z ezetymibem + atorwastatyną stosowanymi w osobnych tabletkach pod względem skuteczności i bezpieczeństwa i powinien mieć taką samą cenę.

AMWSG w 2015 przedstawił informację, że 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 u pacjentów z hipercholesterolemią.

W rekomendacjach negatywnej PBAC 2012, dotyczącej produktu zawierającego w jednym opakowaniu tabletki z ezetymibem i tabletki z atorwastatyną, zwraca się m.in. uwagę na brak wykazania wyższości pod względem porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa nad preparatem złożonym o ustalonej dawce ezetymibu z simwastatyną. Należy jednak zaznaczyć, że kolejnych latach PBAC wydał pozytywne rekomendacje dla połączenia ezetymibu z atorwastatyną u pacjentów z hipercholesterolemią (PBAC 2013 i PBAC 2014).

W opracowaniu IQWiG z 2011 roku określono, iż nie ma dowodów na korzyści lub szkody wynikające z leczenia pacjentów z hipercholesterolemią ezetymibem w porównaniu z leczeniem placebo, zarówno dla monoterapii, jak i terapii skojarzonej ze statyną.

Na stronie PHARMAC odnaleziono informację, że wniosek o finansowanie atorwastatyny + ezetymibu (Ezetrol, Lorstat) został zatwierdzony w 2010 roku we wskazaniu: hiperlipidemia (poszerzony dostęp, terapia skojarzona).



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>Aktualność analiz</b>		
<p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie ekonomicznej i wpływu na budżet posłkowano się obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego aktualne było obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.</p> <p>Dodatkowo w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet wykorzystano dane sprzedażowe dla poszczególnych preparatów na podstawie informacji raportowanych w sprawozdaniu NFZ za rok 2020 - dane sprzedażowe za okres styczeń-grudzień 2020, podczas gdy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępny był na platformie e-zdrowie.gov.pl: Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za okres I-II 2021.</p>	<b>NIE</b>	Przedstawiono odpowiednie wyjaśnienie Agencji.
<b>W ramach Analizy klinicznej</b>		
<p>1. Opis metodyki badań, zawarty w tabelarycznej charakterystyce nie uwzględnia charakterystyki grupy osób badanych (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. d Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie efektywności klinicznej nie przedstawiono pełnej charakterystyki grupy osób badanych (tabl. 33, str. 80 AEK) w stosunku do danych zawartych w pracy Bays 2015.</p>	<b>TAK</b>	Analizę uzupełniono o charakterystykę grupy osób badanych, którą zawarto w aneksie dotyczącym wyjściowych danych demograficznych w pierwotnych badaniach klinicznych (tabl. 33, str. 80 AKL).
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wyniki badań opisanych w pracy Bays 2015 przedstawiono z uwzględnieniem 97,5% przedziału ufności, natomiast w ramach AEK przedstawiono wyniki z uwzględnieniem 95% przedziału ufności. Nie przedstawiono informacji na temat liczby zgonów raportowanych w publikacji Bays 2015 w postaci tabelarycznej.</p>	<b>NIE</b>	Wnioskodawca zwrócił uwagę, że w opisie danych z badania Bays 2015 podano informację o wykorzystaniu danych dotyczących 95% przedziału ufności ze strony cliniclatrias.gov. Ponadto podkreślono, że w publikacji Bays 2015 nie wstąpił ani jeden zgon ani w grupie badanej ani kontrolnej.
<b>W ramach Analizy ekonomicznej i Analizy wpływu na budżet</b>		
<p>1. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii (§ 5. ust.2 pkt 1 lit a Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Biorąc pod uwagę, że wnioskowane wskazanie obejmuje populację szerszą, niż populację, w której ezetymib jest obecnie refundowany (tj.: w leczeniu hipercholesterolemii LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej), nie uwzględniono kosztów po stronie świadczeniobiorców obecnie stosujących ezetymib za 100% odpłatnością oraz nie uwzględniono dodatkowych kosztów po stronie płatnika publicznego dla pacjentów, którzy są przedmiotem rozszerzenia wskazań refundacyjnych.</p>	<b>TAK</b>	Wnioskodawca potwierdził, że wnioskowane wskazanie obejmuje populację szerszą, niż populacja objęta wskazaniem refundacyjnym ezetymibu. W związku z tym uwzględniono modyfikację kosztów ezetymibu w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet. Nie dołączono do wniosku analizy racjonalizacyjnej, argumentując to brakiem konieczności jej przeprowadzenia po wprowadzeniu odpowiednich korekt.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Powyższa uwaga dotyczy również analizy wpływu na budżet. Po wprowadzeniu odpowiednich korekt należy także rozważyć konieczność dołączenia do wniosku refundacyjnego analizy racjonalizacyjnej.</p>		
<b>W ramach Analizy wpływu na budżet</b>		
<p>1. Nie oszacowano rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oraz nie oszacowano rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (odpowiednio § 6. ust. 1 pkt 1 lit a i § 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach szacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oraz liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku posłużono się danymi NFZ dotyczącymi refundacji preparatów ezetymibu. Biorąc pod uwagę, że wnioskowane wskazanie obejmuje populację szerszą, niż populację, w której ezetymib jest obecnie refundowany (jak wyjaśniono powyżej), pominięto pacjentów stosujących ezetymib we wskazaniach, które są przedmiotem rozszerzenia wskazań refundacyjnych, a także m.in. pacjentów kwalifikujących się do leczenia preparatem Mizetam ze względów medycznych, a z dowolnego powodu nieleczonych za pomocą wnioskowanego produktu leczniczego.</p>	<b>TAK</b>	<p>Wnioskodawca potwierdził, że wnioskowane wskazanie obejmuje populację szerszą, niż populacja oszacowana na podstawie danych NFZ dotyczących refundacji preparatów ezetymibu.</p> <p>W związku z tym zmodyfikowano roczną liczebności populacji uwzględniając zastosowanie wnioskowanej technologii również w populacji będącej przedmiotem rozszerzenia wskazań refundacyjnych.</p>

## **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Wszelkie ograniczenia i niezgodności analiz względem wytycznych HTA zawarto w poszczególnych rozdziałach niniejszej AWA.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Bays 2015** Bays H.E.; Chen E.; Tomassini J.E.; McPeters G., Polis A.B., Triscari J., Fixed-dose combination ezetimibe+atorvastatin lowers LDL-C equivalent to co-administered components in randomized trials: use of a dose–response model. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 29 (2015) 209–218. doi: 10.1111/fcp.12096. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/fcp.12096> [dostęp: 09.09.2021]

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AACE/ACE 2017/2018** Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, i in., American Association of Clinical Endocrinologists/ and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular. *Endocrine Practice* 2017; tom 23, nr 2, s. 1–87. <https://www.endocrinepractice.org/action/showPdf?pii=S1530-891X%2820%2942959-3> (dostęp: 06.09.2021 r.)
- ACC/AHA 2018** Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, i in., 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* 2019; tom 73, nr 24, s. 3168–3209. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718390338> (dostęp: 06.09.2021 r.)
- AWMSG 2015** All Wales Medicines Strategy Group. AWMSG advice. Atorvastatin/ezetimibe (Atozet®) film-coated tablet Merck Sharp & Dohme Ltd September 2015. <https://awmsg.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-atorvastatin-ezetimibe-atozet-2813/> (dostęp: 03.09.2021 r.)
- CCS 2021** Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, i in., 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Canadian Journal of Cardiology* 2021; nr 37, s. 1129–1150. <https://www.onlinecjc.ca/action/showPdf?pii=S0828-282X%2821%2900165-3> (dostęp: 06.09.2021 r.)
- ESC/EAS 2019** Mach F, Baigent C, Catapano AL i in., 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; tom 41, nr 1, s. 111–188. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353> (dostęp: 06.09.2021 r.)
- HAS 2016** Haute Autorité de santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Avis 7 décembre 2016 ézetimibe/atorvastatine. LIPTRUZET. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15703\\_LIPTRUZET\\_PIS\\_EI\\_Prevention\\_NON\\_DEMANDEE\\_Avis2\\_CT15703.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15703_LIPTRUZET_PIS_EI_Prevention_NON_DEMANDEE_Avis2_CT15703.pdf) (dostęp: 03.09.2021 r.)
- HAS 2020** Haute Autorité de santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS. 4 NOVEMBRE 2020. ézetimibe/atorvastatine (RESELIP). [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18887\\_RESELIP\\_PIS\\_INS\\_AvisDef\\_CT18887.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18887_RESELIP_PIS_INS_AvisDef_CT18887.pdf) (dostęp: 03.09.2021 r.)
- IQWIG 2011** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ezetimib bei Hypercholesterinämie. Abschlussbericht A10-02. Version 1.0. 18.07.2011. [https://www.iqwig.de/download/a10-02\\_kurzfassung\\_abschlussbericht\\_ezetimib\\_bei\\_hypercholesterinaemie.pdf](https://www.iqwig.de/download/a10-02_kurzfassung_abschlussbericht_ezetimib_bei_hypercholesterinaemie.pdf) (dostęp: 06.09.2021 r.)  
Erhöhte Cholesterinwerte: Nutzen von Ezetimib ist nicht belegt. 12.09.2011. [https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite\\_10844.html](https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_10844.html) (dostęp: 06.09.2021 r.)
- NICE 2016** National Institute for Health and Care Excellence. Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia. Technology appraisal guidance. Published: 24 February 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta385/resources/ezetimibe-for-treating-primary-heterozygousfamilial-and-nonfamilial-hypercholesterolaemia-pdf-82602851386309> (dostęp: 03.09.2021 r.)
- PBAC 2012** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. Date of PBAC Consideration: July 2012. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/ezetimibe-atorvastatin.pdf> (dostęp: 03.09.2021 r.)
- PBAC 2013** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. Date of PBAC Consideration: July 2013. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/ezetimibe-psd-07-2013.pdf> (dostęp: 03.09.2021 r.)
- PBAC 2014** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – November 2014 PBAC Meeting. EZETIMIBE + ATORVASTATIN fixed dose combination tablets. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/atorvastatin-ezetimibe-psd-11-2014.pdf> (dostęp: 03.09.2021 r.)
- PTK 2018** Szymański F, Barylski M, Cybulska B., Woźankowska-Kapłon B, i in., Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce - III Deklaracja Sopocka. Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, *Choroby Serca i Naczyń* 2018, tom 15, nr 4, s. 199–210. [https://journals.viamedica.pl/choroby\\_serca\\_i\\_naczyn/article/view/61590](https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/view/61590) (dostęp: 06.09.2021 r.)
- SMC 2003** Scottish Medicine Consortium. Ezetimibe (Ezetrol) No. 61/03. 8 September 2003. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1709/ezetimibe.pdf> (dostęp: 03.09.2021 r.)

## Pozostałe publikacje

<b>AWA OT. 4330.15.2018</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania środków publicznych leku Ezechron Duo (rozuwastatyna + ezetymib) we wskazaniach: leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii, zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym (BIP Agencji 179/2018). <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/5720-zlecenie-179-2018">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/5720-zlecenie-179-2018</a> (dostęp 07.09.2021 r.)
<b>ChPL Atrox</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Atrox: <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/28659/characteristic">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/28659/characteristic</a> (dostęp: 29.09.2021)
<b>ChPL Esetin</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Esetin: <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37557/characteristic">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37557/characteristic</a> (dostęp: 29.09.2021)
<b>ChPL Mizetam</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mizetam: <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> (dostęp 29.09.2021 r.)
<b>Filipiak 2017</b>	Filipiak KJ, Sokólski M, Dyslipidemia aterogenna – rozpoznawanie, zasady postępowania, Choroby Serca i Naczyń 2017, tom 14, nr 5, s. 275-296. <a href="https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/view/57588">https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/view/57588</a> (dostęp 06.09.2021 r.)
<b>Golicki 2021</b>	Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2021.
<b>GUS 2020</b>	GUS. Roczniki statystyczne. Rocznik Demograficzny 2021. Stan w dniu 31 XII 2020 r. <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2021,3,15.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2021,3,15.html</a> (dostęp 08.09.2021 r.)
<b>Komunikat DGL za okres styczeń- grudzień 2020</b>	Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za okres I-XII 2020 <a href="https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-i-xii-2020">https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-i-xii-2020</a>
<b>MPZ 2019</b>	Mapy Potrzeb Zdrowotnych. Epidemiologia, Top 10 Problemów w Polsce, dane z 2019 r. <a href="https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3363">https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3363</a> (dostęp 08.09.2021 r.)
<b>Mulder 2020</b>	Mulder JWCM, Galema-Boers AMH, de Jong-Verweij LM, Hazelzet JA, Roeters van Lennep JE. The development and first results of a health-related outcomes set in familial hypercholesterolemia (FH) patients: Knowledge is health. Atherosclerosis. 2020 Jan;293:11-17.
<b>Obwieszczenia MZ z dnia 21 kwietnia 2021 r.</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r.
<b>Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r.</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
<b>PAR Mizetam</b>	Mizetam – Public Assessment Report dostępny w materiałach do pobrania na stronie: <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> (dostęp 02.09.2021 r.)
<b>Piotrowska 2018</b>	Piotrowska K, Hipercholesterolemia – zhora dzisiejszych czasów. Co zrobić, by zapobiec jej konsekwencjom w świetle aktualnych zaleceń kardiologicznych, Probl Hig Epidemiol 2018, tom 99, nr 2, s. 108-113. <a href="http://www.phie.pl/pdf/phe-2018/phe-2018-2-108.pdf">http://www.phie.pl/pdf/phe-2018/phe-2018-2-108.pdf</a> (dostęp 07.09.2021 r.)
<b>RMP Mizetam</b>	Mizetam – Risk Management Plan dostępny w materiałach do pobrania na stronie: <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> (dostęp 02.09.2021 r.)
<b>Sprawozdanie NFZ za rok 2020</b>	Uchwała Nr 5/2021/lv Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv.6555.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv.6555.html</a>
<b>Szczeklik 2021</b>	Interna Szczeklika 2017, pod red. Gajewski P., Choroby układu krążenia – Dyslipidemie, Choroba niedokrwienna serca, Medycyna Praktyczna, Kraków 2021, s. 160-222.
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016 <a href="https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf">https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf</a>



Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Ezetymib 10 mg</b>							
Esetin, tabletki, 10 mg	30 tabl.	05909991388669	21,22	25,82	13,75	30%	16,20
Etibax, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991402303	9,02	12,83	12,83		3,85
Etibax, tabl., 10 mg	90 szt.	05909991402310	28,99	37,54	37,54		11,26
Ezehron, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991347161	15,57	19,71	12,83		10,73
Ezen, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991096229	15,55	19,69	12,83		10,71
Ezetimibe Genoptim, tabl., 10mg	28 szt.	05909991414450	9,01	12,82	12,82		3,85
Ezoleta, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991311407	9,72	13,75	13,75		4,13
Ezolip, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991304416	22,03	26,67	13,75		17,05
Lipegis, tabletki, 10 mg	30 tabl.	05909990996902	21,60	26,22	13,75		16,60
<b>Atorwastatyna 10 mg</b>							
Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	60 szt.	05907695215137	6,31	9,06	8,86	30%	2,86
Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	90 szt.	05907695215359	9,15	13,00	13,00		3,90
Apo-Atorva, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990787586	7,72	9,39	4,43		6,29
Atoris, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990991815	7,83	9,50	4,43		6,40
Atoris, tabl. powl., 10 mg	90 szt. 10 mg (9 blist.po10 szt.)	05909990336647	23,44	28,00	13,29		18,70
Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 10 mg	30 tabl.	05909991382896	2,92	4,35	4,35		1,31
Atorvastatin Genoptim, tabl.powl., 10 mg	30 szt.	05909990900053	3,24	4,68	4,43		1,58
Atorvasterol, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990077847	7,98	9,66	4,43		6,56
Atorvox, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990573400	7,24	8,88	4,43		5,78
Atractin, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po10 szt.)	05909990078141	5,68	7,24	4,43		4,14
Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po10 szt.)	05909991124618	7,65	9,32	4,43		6,22
Lambrinex, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990905508	5,08	6,62	4,43		3,52
Lambrinex, tabletki powlekane, 10 mg	60 tabl.	05909990905539	6,80	9,57	8,86		3,37
Lambrinex, tabletki powlekane, 10 mg	90 tabl.	05909990905553	10,10	14,00	13,29		4,70
Storvas CRT, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909991042097	4,05	5,54	4,43		2,44
Torvacard 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po10 szt.)	05909990338290	7,67	9,33	4,43		6,23
Torvalipin, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po10 szt.)	05909990053179	7,24	8,88	4,43		5,78
Tulip, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po10 szt.)	05909990998814	7,88	9,55	4,43		6,45
Tulip, tabl. powl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po10 szt.)	05909990998821	15,77	18,99	8,86		12,79
Tulip, tabl. powl., 10 mg	90 szt. (9 blist.po10 szt.)	05909990998838	23,22	27,77	13,29		18,47
<b>Atorwastatyna 20 mg</b>							
Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	60 szt.	05907695215144	12,61	17,31	17,31	30%	5,19

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	05907695215366	18,30	24,58	24,58		7,37
Apo-Atorva, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990787609	14,47	17,61	8,86		11,41
Atoris, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990991914	10,80	13,77	8,86		7,57
Atoris, tabl. powl., 20 mg	60 szt.	05909991013806	19,98	25,05	17,72		12,65
Atoris, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	05909990419173	32,40	39,38	26,58		20,77
Atorvagen, tabletki powlekane, 20 mg	28 tabl.	05909991385699	5,44	8,01	8,01		2,40
Atorvagen, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990938926	6,80	9,57	8,86		3,37
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	05909991321611	5,72	8,43	8,43		2,53
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909991321659	17,17	23,39	23,39		7,02
Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	05909991382902	5,83	8,55	8,55		2,57
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	07311920002252	15,47	21,60	21,60		6,48
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990899920	6,70	9,47	8,86		3,27
Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 20 mg	60 tabl.	05909990899951	12,10	16,78	16,78		5,03
Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909990899975	18,14	24,41	24,41		7,32
Atorvastatin Vitama, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909991200787	5,51	8,22	8,22		2,47
Atorvasterol, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990077939	15,97	19,20	8,86		13,00
Atorvox, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990573530	12,31	15,36	8,86		9,16
Atractin, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po10 szt.)	05909990078264	11,23	14,22	8,86		8,02
Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po10 szt.)	05909991124717	11,94	14,97	8,86		8,77
Lambrinex, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990905638	8,49	11,34	8,86		5,14
Lambrinex, tabletki powlekane, 20 mg	60 tabl.	05909990905652	13,48	18,22	17,72		5,82
Lambrinex, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909990905676	19,82	26,17	26,17		7,85
Larus, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po10 szt.)	05909990078707	6,64	9,40	8,86		3,20
Storvas CRT, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909991042103	8,10	10,94	8,86		4,74
Torvacard 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po10 szt.)	05909990338368	11,02	14,00	8,86		7,80
Torvalipin, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po10 szt.)	05909990053230	11,23	14,22	8,86		8,02
Tulip, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po10 szt.)	05909990998913	12,31	15,36	8,86		9,16
Tulip, tabl. powl., 20 mg	60 szt. (6 blist.po10 szt.)	05909990998920	22,68	27,88	17,72		15,48
Tulip, tabl. powl., 20 mg	90 szt. (9 blist.po10 szt.)	05909990998937	33,70	40,75	26,58		22,14
<b>Atorwastatyna 40 mg</b>							
Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	60 szt.	05907695215151	25,23	32,85	32,85	30%	9,86
Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	90 szt.	05907695215373	36,59	46,70	46,70		14,01
Apo-Atorva, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990787647	26,30	31,69	17,72		19,29



Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Atoris, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990623464	21,38	26,52	17,72		14,12
Atoris, tabl. powl., 40 mg	60 szt.	05909990623471	39,96	48,32	35,44		23,51
Atoris, tabl. powl., 40 mg	90 szt. (9 blist.po10 szt.)	05909990623488	62,64	74,05	53,16		36,84
Atorvagen, tabletki powlekane,40 mg	28 tabl.	05909991385675	10,31	14,73	14,73		4,42
Atorvagen, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990938995	13,61	18,36	17,72		5,96
Atorvastatin Aurovitas, tabletkipowlekane, 40 mg	30 tabl.	05909991321710	10,79	15,40	15,40		4,62
Atorvastatin Aurovitas, tabletkipowlekane, 40 mg	90 tabl.	05909991321758	32,37	42,27	42,27		12,68
Atorvastatin Bluefish AB,tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	05909991382926	11,66	16,31	16,31		4,89
Atorvastatin Bluefish AB, tabl.powl., 40 mg	60 szt.	07311920002276	20,62	28,01	28,01		8,40
Atorvastatin Bluefish AB, tabl.powl., 40 mg	90 szt.	07311920002269	30,93	40,76	40,76		12,23
Atorvastatin Genoptim, tabl.powl., 40 mg	30 szt.	05909990900275	13,39	18,13	17,72		5,73
Atorvastatin Genoptim, tabletkipowlekane, 40 mg	60 tabl.	05909990900305	24,19	31,76	31,76		9,53
Atorvastatin Genoptim, tabletkipowlekane, 40 mg	90 tabl.	05909990900336	36,29	46,38	46,38		13,91
Atorvastatin Vitama, tabl. powl.,40 mg	30 szt.	05909991201050	10,31	14,90	14,90		4,47
Atorvasterol, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990078028	31,96	37,63	17,72		25,23
Atorvox, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po10 szt.)	05909990573547	22,68	27,88	17,72		15,48
Atractin, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po10 szt.)	05909990078356	22,46	27,65	17,72		15,25
Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po10 szt.)	05909991124816	23,90	29,17	17,72		16,77
Lambrinex, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990905782	17,00	21,92	17,72		9,52
Lambrinex, tabletki powlekane,40 mg	60 tabl.	05909990905805	26,09	33,75	33,75		10,13
Lambrinex, tabletki powlekane,40 mg	90 tabl.	05909990905867	38,34	48,54	48,54		14,56
Storvas CRT, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909991042134	16,20	21,08	17,72		8,68
Torvacard 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po10 szt.)	05909990338436	19,48	24,53	17,72		12,13
Torvacard 40, tabl. powl., 40 mg	90 szt. (9 blist.po10 szt.)	05909990338443	59,04	70,27	53,16		33,06
Torvalipin, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po10 szt.)	05909990053278	19,33	24,37	17,72		11,97
Tulip 40 mg, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990810161	16,42	21,31	17,72		8,91
Tulip 40 mg, tabl. powl., 40 mg	60 tabl.	05909990810178	27,71	35,46	35,44		10,65
Tulip 40 mg, tabl. powl., 40 mg	90 tabl.	05909990810185	41,55	51,91	51,91		15,57