



# Ezetymib + atorwastatyna (Mizetam<sup>®</sup>) w terapii pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, listopad 2023

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]

**Konsultanci**

[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Polpharma SA

ul. Bobrowiecka 6

00-728 Warszawa

**Informacje dodatkowe**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez firmę Polpharma SA.

Wersja uzupełniona w odpowiedzi na pismo AOTMiT: OT.423.0.23.2023.8.AM z dnia 31 października 2023 r.

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	6
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>8</b>
<b>2 Problem zdrowotny.....</b>	<b>10</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	10
2.2 Etiologia i patogenezą .....	10
2.3 Rozpoznawanie .....	11
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	12
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	14
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	15
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	18
2.8 Wybór populacji docelowej.....	28
<b>3 Interwencja .....</b>	<b>30</b>
3.1 Charakterystyka interwencji.....	30
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	30
3.1.2 Zarejestrowane wskazania .....	31
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania .....	31
3.1.4 Mechanizm działania .....	32
3.1.5 Przeciwwskazania.....	33
3.1.6 Przedawkowanie .....	33
3.1.7 Działania niepożądane .....	33
3.1.8 Kompetencje personelu.....	35
3.2 Status refundacyjny w Polsce .....	36
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Mizetam® .....	36
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej .....	37
3.5 Rekomendacje refundacyjne .....	38
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	38
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	40
<b>4 Technologie opcjonalne.....</b>	<b>42</b>
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania .....	42
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce .....	43
4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów .....	43
4.3.1 Ezetymib .....	43
4.3.2 Atorwastatyna.....	45
<b>5 Efekty zdrowotne .....</b>	<b>48</b>
<b>6 Rodzaj i jakość dowodów.....</b>	<b>50</b>

<b>7 Podsumowanie</b> .....	<b>51</b>
<b>Aneks 1. Technologie opcjonalne refundowane w Polsce</b> .....	<b>52</b>
<b>Spis tabel</b> .....	<b>62</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>63</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

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

YLD

liczba lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *years lost due to disability*)

YLL

liczba utraconych lat życia (ang. *years of life lost*)

# Streszczenie

## Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z rozszerzeniem zakresu finansowania w ramach środków publicznych preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Mizetam®). Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego o:

- leczenie substytucyjne, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

## Problem zdrowotny

Choroba niedokrwienna (ChNS) serca występuje, gdy tętnice serca nie są w stanie dostarczyć wystarczającej ilości bogatej w tlen krwi do tkanek serca, gdy jest to potrzebne w okresach stresu lub wysiłku fizycznego. Ze względu na starzenie się populacji oraz coraz częstsze występowanie czynników ryzyka rozwoju ChNS (np. otyłość, cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny) obserwuje się stały wzrost częstości choroby wieńcowej na świecie. Jedną z manifestacji choroby niedokrwiennej serca są ostre zespoły wieńcowe (OZW). Zgodnie z szacunkami *Institute for Health Metrics and Evaluation*, w 2019 r. na chorobę niedokrwienną serca chorowało w Unii Europejskiej 4,2% osób. W Polsce w 2019 roku na ChNS chorowało 4,1% populacji. Choroby układu sercowo-naczyniowego, głównie choroba niedokrwienna serca, są przyczyną znaczącej liczby zgonów na całym świecie (odpowiednio 16,7 mln i 7,2 mln zgonów rocznie). Skuteczna kontrola głównych czynników ryzyka miażdżycy naczyń wieńcowych pozwala na zmniejszenie nie tylko chorobowości, ale także umieralności z powodu choroby niedokrwiennej serca.

## Metody leczenia

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

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

## Sytuacja refundacyjna

Preparat Mizetam® (ezetymib/atorwastatyna) jest aktualnie refundowany w Polsce we wskazaniu: 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. W toku przeszukiwania stron agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, odnaleziono jedną rekomendację, która dotyczyła preparatu złożonego z ezetymibu i atorwastatyny we wnioskowanym wskazaniu. Nie zidentyfikowano rekomendacji negatywnych. W polskich wytycznych podkreślono, że nowoczesne formy farmakoterapii (kilka substancji w jednej tabletkie) przyczyniają się do poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjentów, a przez to wpływają również na poprawę w zakresie osiągania docelowych stężeń lipidów.

## Schemat PICOS

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

- (P) populację docelową, którą stanowią pacjenci z:
  - z chorobą niedokrwinną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi produkt złożony, zawierający ezetymib i atorwastatynę w jednej tabletkie (ezetymib/atorwastatyna):
  - ezetymib 10 mg/atorwastatyna 10 mg;
  - ezetymib 10 mg/atorwastatyna 20 mg;
  - ezetymib 10 mg/atorwastatyna 40 mg;
- (C) komparatory, do których należy terapia skojarzona prowadzona jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi ezetymib i atorwastatynę (ezetymib + atorwastatyna), w dawkach adekwatnych jak te w preparacie złożonym:
  - ezetymib 10 mg + atorwastatyna 10 mg;
  - ezetymib 10 mg + atorwastatyna 20 mg;
  - ezetymib 10 mg + atorwastatyna 40 mg;
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
  - z zakresu skuteczności klinicznej:
    - zmiany parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej;
  - z zakresu profilu bezpieczeństwa:
    - zdarzenia niepożądane ogółem;
    - poważne zdarzenia niepożądane;
    - zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem;
    - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- (S) typ badań, tj.:
  - randomizowane badania kliniczne w ramach analizy opracowań pierwotnych;
  - opracowania z zakresu efektywności praktycznej;
  - przeglądy systematyczne w ramach analizy opracowań wtórnych.



# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z rozszerzeniem zakresu finansowania w ramach środków publicznych preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Mizetam®). W chwili obecnej Mizetam jest refundowany we wskazaniu:

- 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.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego o:

- leczenie substytucyjne, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

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

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

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

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;

- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Niekwestionowanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (zwłaszcza choroby niedokrwiennej serca) zarówno u mężczyzn, jak i kobiet jest występowanie hipercholesterolemii [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].

Choroba niedokrwienna serca, ChNS (ICD 10: I20 - I25) występuje, gdy tętnice serca nie są w stanie dostarczyć wystarczającej ilości bogatej w tlen krwi do tkanek serca, gdy jest to potrzebne w okresach stresu lub wysiłku fizycznego; obejmuje następujące schorzenia [NHLBI]:

- choroba wieńcowa, której przyczyną jest nagromadzeniem się płytki w tętnicach wieńcowych, które z kolei może częściowo lub całkowicie zablokować przepływ krwi w dużych tętnicach serca. W przypadku zmniejszonego lub zablokowanego przepływu krwi do serca, może wystąpić dusznica bolesna (ból w klatce piersiowej lub dyskomfort) lub zawał serca;
- choroba wieńcowa mikronaczyniowa, której przyczyną jest nieprawidłowe funkcjonowanie małych tętnic serca.

Jedną z manifestacji choroby niedokrwiennej serca są ostre zespoły wieńcowe (OZW). Oprócz OZW, w chorobie wieńcowej wyróżnia się także stabilne zespoły wieńcowe. Podział ten wynika głównie z różnej dynamiki przebiegu. Termin ostre zespoły wieńcowe (OZW), obejmuje schorzenia, u podłoża których leżą niestabilne blaszki miażdżycowe w tętnicach wieńcowych. Blaszkami te, na skutek różnych przyczyn pękają i powodują poprzez powstający na nich zakrzep zaburzenia przepływu krwi, do całkowitego zamknięcia światła tętnic wieńcowych włącznie. W konsekwencji dochodzi do powstania patologii manifestujących się klinicznie jako niestabilna choroba wieńcowa (UA), zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) i zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) [Bednarz 2007].

### 2.2 Etiologia i patogeneza

Choroba wieńcowa ma przede wszystkim podłoże miażdżycowe. U ludzi z miażdżycą w ścianie naczyń wieńcowych, podobnie jak w ścianach innych tętnic, tworzą się blaszki miażdżycowe, których obecność powoli prowadzi do zwężenia światła naczyń i upośledzenia dopływu krwi do mięśnia sercowego. Do niedokrwienia mięśnia sercowego dochodzi dopiero wówczas, gdy stopień zwężenia światła tętnicy wieńcowej osiąga tzw. wartość krytyczną, tj. przekraczającą 75%. W przypadkach ostro rozwijającego się niedokrwienia mięśnia sercowego, w zwężeniu światła tętnic wieńcowych, oprócz blaszki miażdżycowej, mają także udział skurcz okrężnych mięśni gładkich tych tętnic oraz szybko formująca się, zwykle w miejscu pęknięcia blaszki, skrzeplina, złożona głównie z płytek krwi (trombocytów) [IKARD].

Wyróżnia się trzy kategorie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca: przyczynowe, warunkowe i usposabiające [Bugajska 2006]. Najbardziej kompleksowy przegląd czynników ryzyka zaproponowało w 1998 r. AHA (*American Heart Association*) [Smith 2000] – patrz Tab. 1.

**Tab. 1. Kategorie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, według AHA.**

Kategoria	Czynniki ryzyka
Czynniki przyczynowe*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palenie papierosów</li> <li>• Nadciśnienie tętnicze</li> <li>• Podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego (lub cholesterolu frakcji LDL)</li> <li>• Cukrzyca</li> <li>• Niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL</li> <li>• Wiek</li> <li>• Nieswoiste zmiany odcinka ST w EKG spoczynkowym</li> </ul>
Czynniki warunkowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podwyższone stężenie trójglicerydów</li> <li>• Małe gęste cząsteczki LDL</li> <li>• Nieprawidłowe stężenie lipoproteiny</li> <li>• Nieprawidłowe stężenie homocysteiny</li> <li>• Nieprawidłowe stężenia czynników krzepnięcia (nieprawidłowy poziom fibrynogenu)</li> <li>• Nieprawidłowy poziom inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1</li> <li>• CRP</li> </ul>
Czynniki usposabiające	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otyłość</li> <li>• Brak aktywności fizycznej</li> <li>• Płeć męska</li> <li>• Przedwczesna choroba niedokrwiennej serca w wywiadzie rodzinnym</li> <li>• Czynniki socjoekonomiczne, etniczne i behawioralne (np. depresja)</li> <li>• Insulinooporność</li> </ul>

\* pogrubioną czcionką oznaczono główne czynniki przyczynowe

CRP – białko C-reaktywne (ang. *C Reactive Protein*); EKG – elektrokardiografia; HDL – frakcja lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); LDL – frakcja lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

Źródło: Bugajska 2006, Smith 2000

## 2.3 Rozpoznawanie

Rozpoznanie choroby wieńcowej oparte jest w dużej mierze na wywiadach. Oprócz dobrze zebranych wywiadów (80-90% powodzenia w diagnostyce) do oceny zaawansowania choroby oraz przyjęcia właściwej strategii leczenia wykorzystywane są ponadto badania laboratoryjne oraz specjalistyczne nieinwazyjne i inwazyjne badania kardiologiczne [IKARD].

Diagnostyka choroby wieńcowej obejmuje następujące badania:

- Badania laboratoryjne: morfologia krwi, lipidogram, stężenie glukozy na czczo i po obciążeniu, stężenie kreatyniny [ESC 2019];
- Nieinwazyjne badania kardiologiczne [Parol 2014, IKARD, Frycz-Kurek 2008]:
  - EKG spoczynkowe – u każdego pacjenta, u którego występują objawy sugerujące obecność choroby wieńcowej, trzeba wykonać 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram spoczynkowy (EKG), którego wartość diagnostyczna zwiększa się w przypadku występowania epizodu bólowego;

- EKG wysiłkowe – badanie pierwszego wyboru u większości osób z podejrzeniem stabilnej choroby wieńcowej. Jego średnia czułość i swoistość w rozpoznawaniu choroby wieńcowej wynoszą odpowiednio 68 i 77%;
- Obrazowe próby obciążeniowe – echokardiografia i scyntygrafia perfuzyjna z zastosowaniem obciążenia wysiłkiem fizycznym lub obciążenia farmakologicznego z użyciem dobutaminy, dipirydamolu lub adenozyiny. Badania te charakteryzują się większą czułością i swoistością niż próba wysiłkowa w diagnozowaniu niedokrwienia (80-85% i 84-86% dla echokardiografii wysiłkowej oraz 85-90% i 70-75% dla scyntyigrafii perfuzyjnej), pozwalają na lokalizację obszaru niedokrwienia oraz umożliwiają przeprowadzenie diagnostyki u chorych, którzy nie są zdolni do wykonania wysiłku [Crea 2006];
- Echokardiografia spoczynkowa i 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera – badanie echokardiograficzne powinno być wykonywane u chorych z podejrzeniem wad zastawkowych, kardiomiopatii przerostowej lub niewydolności serca, a także po zawale serca. U osób ze stabilną chorobą wieńcową, u których podejrzewa się zaburzenia rytmu, eksperci zalecają 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera;
- Tomografia komputerowa – wielonarządowa tomografia komputerowa tętnic wieńcowych stanowi nową, przełomową, nieinwazyjną metodę diagnostyki choroby wieńcowej, opartą o techniki symulacji komputerowej procesów biologicznych, której zadaniem jest ocena niedokrwienia powodowanego przez zwężenie w tętnicy wieńcowej i ewentualna kwalifikacja chorych do leczenia zabiegowego lub zachowawczego.
- Inwazyjne badania kardiologiczne:
  - Koronarografia – jest obecnie uznawana za podstawową metodę diagnostyki choroby wieńcowej, umożliwiającą ocenę anatomii tętnic wieńcowych oraz lokalizację zwężeń, co pozwala na ustalenie sposobu postępowania (rewaskularyzacja bądź farmakoterapia) i określenie rokowania.

## 2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Choroba wieńcowa jest najczęstszym schorzeniem układu krążenia ludzi żyjących w krajach wysoko uprzemysłowionych, a zawał serca i nagła śmierć sercowa pozostają najczęstszymi przyczynami zgonów [Węgrzyn 2011]. Obraz kliniczny choroby wieńcowej jest dość zróżnicowany. Przyjęte są takie pojęcia jak dławica piersiowa stabilna, niestabilna, dławica odmienna (tzw. wariant Prinzmetal), zawał serca (pełnościenny, niepełnościenny, podśierdziowy), niedokrwienne uszkodzenie serca z niewydolnością lewokomorową, nagła śmierć sercowa, nieme niedokrwienie [IKARD].

Najczęściej zdarza się stabilna postać choroby wieńcowej, której typowym objawem są bóle w klatce piersiowej, zlokalizowane z reguły za mostkiem. Bóle z reguły promieniują do gardła, szyi, lewego lub prawego barku z uczuciem drętwienia rąk. Towarzyszą im niepokój,

czasem duszność i kołatanie serca, niekiedy nudności, zawroty głowy. Dla stabilnej choroby niedokrwiennej typowe jest to, iż ból najczęściej występuje w czasie wysiłku fizycznego i szybko ustępuje po jego zaprzestaniu lub po zażyciu podjęzykowo nitrogliceryny. Częstotliwość napadów wieńcowych bywa bardzo zmienna, na ogół występują kilkakrotnie w ciągu tygodnia, chociaż bywają też okresy, gdy bóle zdarzają się znacznie rzadziej [IKARD]. Choroba wieńcowa może też przebiegać bezobjawowo lub jej pierwszym objawem mogą być powikłania, takie jak ostry zespół wieńcowy (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego), zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca lub nagły zgon sercowy [Cassar 2009].

Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne (*Canadian Cardiovascular Society*) wprowadziło czterostopniową klasyfikację zaawansowania choroby wieńcowej opartą na związkach bólów wieńcowych z wykonywanym wysiłkiem fizycznym. Ta klasyfikacja jest dzisiaj światowym standardem [IKARD, Cassar 2009] – patrz Tab. 2.

**Tab. 2. Zmodyfikowana klasyfikacja *Canadian Cardiovascular Society* służąca do oceny ciężkości dławicy.**

Klasa	Opis
Klasa I	Dławica pojawia się przy wyczerpanym, nagłym lub przedłużonym wysiłku fizycznym
Klasa II	Dławica pojawia się przy umiarkowanym wysiłku (np. w czasie spaceru na odległość dłuższą niż 2 przecznice po płaskim terenie lub wchodzenia po schodach więcej niż na jedno piętro w zwykłym tempie i normalnych warunkach, przy wchodzeniu pod górę, przy szybkim marszu lub szybkim wchodzeniu po schodach, gdy jest zimno lub wieje wiatr, pod wpływem stresu emocjonalnego lub w ciągu pierwszych kilku godzin po przebudzeniu)
Klasa III	Dławica pojawia się przy umiarkowanym wysiłku (np. w czasie spaceru na odległość 1 lub 2 przecznic po płaskim terenie i przy wchodzeniu po schodach na jedno piętro w zwykłym tempie i normalnych warunkach)
Klasa IV	Dławica pojawia się przy dowolnym wysiłku, może występować w spoczynku

źródło: Cassar 2009

Choroby układu sercowo-naczyniowego, głównie choroba niedokrwienna serca, są przyczyną znaczącej liczby zgonów na całym świecie (odpowiednio 16,7 mln i 7,2 mln zgonów rocznie). Skuteczna kontrola głównych czynników ryzyka miażdżycy naczyń wieńcowych pozwala na zmniejszenie nie tylko chorobowości, ale także umieralności z powodu choroby niedokrwiennej serca [Ziołkowski 2009]. Choroby układu krążenia są również główną przyczyną zgonów w Polsce. Choroba niedokrwienna serca stanowi w naszym kraju najczęstszą przyczynę zgonów wśród chorób układu krążenia u mężczyzn i drugą co do częstości u kobiet. Za ryzyko wystąpienia zawału serca w około 10-20% odpowiadają „złe” geny, a w 70% tzw. czynniki ryzyka, w tym przede wszystkim wdychanie dymu tytoniowego, niezdrowa dieta i brak regularnej aktywności fizycznej oraz będące konsekwencją niezdrowego stylu życia: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, cukrzyca i otyłość, a także czynniki środowiskowe [Michalak 2020]. Roczna umieralność wynosi 0,9-1,4%, zaś częstość zawałów serca niezakończonych zgonem 0,5%-2,6% [Frycz-Kurek 2008]. W badaniu *Framingham Heart Study* wykazano, że ryzyko rozwoju objawowej choroby wieńcowej powyżej 40. roku życia wynosi 49% dla mężczyzn i 32% dla kobiet [Fox 2006, Frycz-Kurek 2008]. Stres psychospołeczny, depresja oraz lęk przyczyniają się do pogorszenia rokowania, poprzez utrudnienie wprowadzenia pozytywnych zmian w stylu życia i przestrzegania zaleceń lekarskich. Rokowanie pacjentów poprawia natomiast zaprzestanie palenia tytoniu, przyczyniając się do zmniejszenia śmiertelności o 36% u osób, które zerwały z nałogiem.

Leczenie farmakologiczne w celu kontroli czynników ryzyka (stężenie lipidów, ciśnienie tętnicze i glikemia) może również poprawić rokowanie [Raport ewolokumab].

## 2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Ze względu na starzenie się populacji oraz coraz częstsze występowanie czynników ryzyka rozwoju ChNS (np. otyłość, cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny) obserwuje się stały wzrost częstości choroby wieńcowej na świecie. W badaniach populacyjnych wykazano, że występowanie dławicy piersiowej wzrasta z wiekiem oraz dotyczy 2-krotnie większej liczby mężczyzn niż kobiet. Występowanie dławicy u płci męskiej wzrasta od 2 do 5% w przedziale wiekowym 45-54 lat, do 11-20% w przedziale 65-74 lat, natomiast u kobiet występuje 0,5-1% i 10-14% w adekwatnych przedziałach wiekowych. Po 75. roku życia częstość ta jest zbliżona u obu płci [Crea 2006, Frycz-Kurek 2008].

Dane dotyczące wskaźników epidemiologicznych pozyskano z Map Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia [MPZ 2022], dane z 2021 roku. W zakresie wskaźników epidemiologicznych uwzględniono wartości zapadalności, chorobowości oraz liczby zgonów (zarówno wartości bezwzględne, jak i w przeliczeniu na 100 tys. osób). Według danych Map Potrzeb Zdrowotnych w Polsce chorobę niedokrwienną serca rozpoznaje się corocznie u 136 122 osób (357,46 na 100 tys. osób), natomiast chorobowość wynosi 2 259 768 (5934,2 na 100 tys. osób). Liczba zgonów spowodowanych chorobą niedokrwienną serca w 2021 roku wyniosła 113 920 (299,16 na 100 tys. osób). Ostre zespoły wieńcowe (OZW) rozpoznaje się corocznie u 95 128 (249,81 na 100 tys. osób). Liczba zgonów spowodowanych OZW w 2021 roku wyniosła 53 786 (141,24 na 100 tys. osób).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Mizetam<sup>®</sup> to leczenie substytucyjne, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. CHD, Coronary Heart Disease) i ostrym zespołem wieńcowym (ang. ACS, Acute Coronary Syndrome) w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane statystyczne populacji w Polsce w 2022 roku, która wynosiła 37 766 327 osób, z czego 31 950 283 było powyżej 15. roku życia. Następnie na podstawie odsetka przebytych zawałów serca wśród osób powyżej 15. roku życia raportowanego w Stanie zdrowia ludności Polski w 2019 wynoszącego 2,5%, oszacowano, że 798 757 osób przebyły zawał serca.[GUS 2019] Ostatni krok to wyliczenie liczby pacjentów po przebytych zawałach serca stosujących połączenie statyny+azytyminy. W rejestrze KOS (dane nieopublikowane, prezentowane na spotkaniu z AOTMiT w dniu 14.11.2023) odsetek ten wynosi 10,9%, natomiast w artykule z Kuriera Medycznego odsetek ten jest mniejszy i wynosi 5,5%, co daje odpowiednio 87 064 oraz 43 931 pacjentów.[Witkowski 2022]

Podstawową miarę obciążenia chorobowego społeczeństwa problemami zdrowotnymi stanowi wskaźnik DALY (ang. *disability adjusted life-years*, lata życia skorygowane niesprawnością). Ponadto, w celu przedstawienia wielowymiarowych konsekwencji utraty dobrostanu zdrowotnego w analizie, za danymi z Map Potrzeb Zdrowotnych uwzględniono również jego składowe - utracone lata życia (YLL, ang. *years of life lost*) oraz lata życia przeżyte w niesprawności (YLD, ang. *years of life with disability*). Choroba niedokrwienna

serca skutkowało 1 467 054 latami życia skorygowanymi niepełnosprawnością (DALY), w tym 66 911 YLD oraz 1 400 143 YLL [MPZ 2022].

W badaniu Kotseva 2019, oszacowano parametry związane z utratą produktywności pacjenta i opiekuna oraz przedstawiono dane z zakresu kosztów pośrednich dotyczących ostrego zespołu wieńcowego (OZW) lub udaru w Europie. Badanie przeprowadzono w siedmiu krajach europejskich, w tym w Polsce. Subpopulacja polska obejmowała 38 pacjentów z OZW. Zgodnie z wynikami badania, pacjenci z OZW w Polsce stracili średnio 75 dni roboczych, a ich opiekunowie 16 dni roboczych (38 % tej absencji wynikało z pobytu w szpitalu i ze zwolnienia chorobowego). Koszty pośrednie związane ze spadkiem produktywności wyniosły 29 131 PLN (6 526 EUR) – godziny pracy były wyceniane według polskich kosztów pracy za 2017 rok, tj. 8,97 EUR – 40,04 PLN/godzinę [Dudek 2018].

## 2.6 Aktualne postępowanie medyczne

W wytycznych ESC/EAS z 2019 roku wyróżniono 6 zakresów stężeń LDL-C, które w zależności od kategorii ryzyka (bardzo duże, duże, umiarkowane i małe) wyznaczają strategię postępowania, tj. tylko zmianę stylu życia albo dodatkowo leczenie farmakologiczne. Zalecaną strategię postępowania w zależności od stężenia LDL-C i kategorii ryzyka przedstawiono w Tab. 3.

**Tab. 3. Strategie interwencji w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości przed leczeniem.**

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



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

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

Źródło: ESC/EAS 2019

### Leczenie nefarmakologiczne

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

### Leczenie farmakologiczne

**Statyny** należą do najlepiej przebadanych leków w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. W badaniach klinicznych wykazano, że statyny znacznie zmniejszają chorobowość i śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. Spośród stosowanych w Polsce statyn najsilniejsze działanie hipolipemizujące mają rozuwastatyna i atorwastatyna [PTK 2018].

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

Na podstawie wyników badania IMPROVE-IT dowiedziono, że dodanie ezetymibu do terapii statyną skutkuje dodatkowym obniżeniem poziomu cholesterolu LDL, co przekłada się na redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wyniki badania IMPROVE-IT dowiodły, że chorzy przyjmujący leki o obu mechanizmach działania (obniżanie syntezy cholesterolu w wątrobie jak i zmniejszanie wchłaniania cholesterolu w jelitach) mieli znacznie mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak: zgon, zawał serca, udar mózgu czy hospitalizacje z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. Pacjenci byli też rzadziej poddawani zabiegom udroźniania naczyń wieńcowych w porównaniu z chorymi przyjmującymi tylko jeden lek [Cannon 2015].

**Żywice jonowymienne** (leki wiążące kwasy żółciowe) wiążą w jelicie kwasy żółciowe i w ten sposób zmniejszają ich transport zwrotny do wątroby. Prowadzi to do zmniejszenia zawartości cholesterolu w hepatocytach z następczym zwiększeniem ekspresji receptora LDL na ich powierzchni, wzmożonym usuwaniem LDL z krwi i zmniejszeniem stężenia LDL-C. Żywice jonowymienne stosuje się w leczeniu hipercholesterolemii u osób, u których statyny są przeciwwskazane (np. u kobiet w ciąży), źle tolerowane lub niewystarczająco skuteczne

(dodanie żywicy do statyny powoduje addytywne zmniejszenie stężenia LDL-C) [Szczeklik 2017, ESC/EAS 2019].

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

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

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

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

**Inhibitory PCSK9** silnie redukują stężenie LDL-C. W badaniach klinicznych wykazano, że alirokumab i ewolokumab same lub w skojarzeniu ze statynami i/lub innymi lekami hipolipemizującymi istotnie zmniejszają stężenie LDL-C, średnio (w zależności od dawki) o 60% [ESC/EAS 2019]. Aktualnie w Polsce dostępne są dwa inhibitory białka PCSK9 – alirokumab i ewolokumab. Substancje refundowane są w ramach programu lekowego B.101.

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

**Mipomersen** jest antysensownym oligonukleotydem zdolnym do wiązania informacyjnego RNA (mRNA) apoB-100, który wywołuje selektywną degradację cząsteczek mRNA. Po iniekcji

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

**Kwas bempediowy**, doustny inhibitor syntezy cholesterolu, został niedawno zatwierdzony do stosowania w Europie. Przeznaczony jest głównie do stosowania w połączeniu z ezetimibem u pacjentów z nietolerancją statyn.

## 2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano strony internetowe organizacji zajmujących się chorobami układu sercowo-naczyniowego w celu zidentyfikowania wytycznych klinicznych oraz zaleceń dotyczących postępowania z wnioskowaną populacją pacjentów. Ze względu na dynamiczne zmiany w dziedzinie zwalczania chorób układu sercowo-naczyniowego, które znajdują odzwierciedlenie w zaleceniach i wytycznych klinicznych, w niniejszej analizie uwzględniono tylko najnowsze dokumenty, tj. z 2017 roku i nowsze. Z tego względu w zestawieniu nie uwzględniono takich wytycznych, jak polskie Wytyczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych z 2016 roku, czy międzynarodowych wytycznych: *International Atherosclerosis Society. Global Recommendations for the Management of Dyslipidemia* z 2014 roku. Uznano je za nieaktualne i zbyt odstające w swoich ustaleniach od wytycznych nowszych.

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.05.2023. Zidentyfikowano następujące źródła wytycznych praktyki klinicznej:

- Polska:
  - Wytyczne PTKardio 2021 (tożsame z wytycznymi ESC 2021).
  - Leczenie dyslipidemii w Polsce – interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. IV Deklaracja Sopocka, 2021;
- Europa:
  - Wytyczne ESC 2021 dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej, 2021;
  - Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe. Grupa Robocza do spraw leczenia dyslipidemii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (EAS), 2019;
- Świat:

- American College of Cardiology/American Heart Association Guideline on the Management of Blood Cholesterol z 2018;
- American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Algorithm on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease, 2020;

Szczegółowe zapisy pochodzące ze zidentyfikowanych wytycznych przedstawiono w Tab. 4. Tabelkę uzupełniono o wytyczne wskazane przez analityków AOTMiT w odpowiedzi na wymagania minimalne.

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

**Tab. 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>EUROPA</b>	
ESC/EAS 2021 (Europa)	<p><b>Jeżeli nie udaje się osiągnąć celów terapeutycznych podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny, zaleca się zastosowanie połączenia z ezetymibem. [IB]</b></p> <p>W ramach prewencji pierwotnej u pacjenta bardzo wysokiego ryzyka, lecz bez FH, jeżeli docelowe stężenie LDL-C nie zostaje osiągnięte podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, można rozważyć kombinację obejmującą inhibitor. [IIb, C]</p> <p>W ramach prewencji wtórnej u pacjenta, u którego docelowe stężenie LDL-C nie zostaje osiągnięte podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, zaleca się kombinację obejmującą inhibitor. [IA]</p> <p>U pacjentów bardzo wysokiego ryzyka (z ASCVD lub innym poważnym czynnikiem ryzyka) z FH, u których docelowe stężenie LDL-C nie zostaje osiągnięte podczas stosowania</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, zaleca się terapię skojarzoną obejmującą inhibitor. [IC]</p> <p>Jeżeli schemat leczenia oparty na statynie nie jest tolerowany w jakiegokolwiek dawce (nawet po ponownej próbie), należy rozważyć ezetymib. [IB]</p> <p><b>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki.</b></p> <p><i>Klasy zaleceń:</i></p> <p><i>I - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne - zaleca się/ jest wskazane</i></p> <p><i>II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</i></p> <p><i>IIa - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu - należy rozważyć</i></p> <p><i>IIb - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie - można rozważyć</i></p> <p><i>III - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe - nie zaleca się</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych naukowych:</i></p> <p><i>poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</i></p> <p><i>poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</i></p> <p><i>poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</i></p>
<b>POLSKA</b>	
PTK 2021 (Polska)	<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>Należy zauważyć, że mimo ogromnej skuteczności wyłącznie leczenie nawet najsilniejszymi statynami nie zawsze pozwala na osiągnięcie docelowych stężeń lipidów. Alternatywą dla zwiększania dawek i wybierania najsilniejszej statyny metodą osiągania celów terapii w zakresie docelowego stężenia LDL-C jest <b>dołączenie do statyny selektywnego inhibitora wchłaniania cholesterolu – ezetymibu.</b></p> <p>Obecnie dysponujemy w Polsce SPC (ang. <i>single-pill combination</i>) zawierającymi w jednej tabletkce dwa leki hipolipemizujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atorwastatynę i ezetymib;</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>rosuwastatynę i ezetymib.</li> </ul> <p>Nowoczesne formy farmakoterapii są już w Polsce powszechnie dostępne i tylko od lekarzy zależy, na ile zostaną wykorzystane w poprawie przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjentów, a przez to w osiągnięciu docelowych stężeń lipidów.</p>
<b>EUROPA</b>	
ESC/EAS 2019 (Europa)	<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><b>Jeżeli przy stosowaniu statyny w największej tolerowanej dawce nie osiągnięto wartości docelowych, zaleca się połączenie statyny z ezetymibem. [IB]</b></p> <p><b>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki.</b></p> <p><i>Klasy zaleceń:</i></p> <p><i>I - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne - zaleca się/ jest wskazane</i></p> <p><i>II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</i></p> <p><i>IIa - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu - należy rozważyć</i></p> <p><i>IIb - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie - można rozważyć</i></p> <p><i>III - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe - nie zaleca się</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych naukowych:</i></p> <p><i>poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</i></p> <p><i>poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</i></p> <p><i>poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</i></p>
<b>ŚWIAT</b>	
AACE/ACE 2020 (USA)	<p>Terapia statynami powinna być stosowana jako terapia pierwszego rzutu obniżająca poziom cholesterolu. [stopień A; BEL1]</p> <p><b>Ezetymib można stosować w połączeniu ze statynami w celu dalszej redukcji poziomu LDL-C oraz redukcji ryzyka wystąpienia miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego. [stopień A; BEL1]</b></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki.</b></p> <p><i>Najlepszy poziom wiarygodności danych (BEL):</i></p> <p>1 - silny</p> <p>2 - umiarkowany</p> <p>3 - słaby</p> <p><i>Poziomy rekomendacji:</i></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>
ACC/AHA 2018 (USA)	<p>ASCVD prewencja wtórna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentom z ASCVD, którzy są z grupy bardzo wysokiego ryzyka i mają poziom LDL-C <math>\geq 70</math> mg/dl pomimo stosowania statyn w maksymalnie tolerowanych dawkach, rozsądnym krokiem jest <b>dotądnie ezetymibu</b>. [IIa, B]</li> <li>• pacjentom z ASCVD, którzy mają poziom LDL-C <math>\geq 70</math> mg/dl pomimo stosowania statyn w maksymalnie tolerowanych dawkach, rozsądnym krokiem jest <b>dotądnie 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, którzy osiągają mniej niż 50% redukcję LDL-C podczas terapii statynami w maksymalnie tolerowanych dawkach i/lub mają poziom LDL-C <math>\geq 100</math> mg/dl, rozsądnym krokiem jest <b>dotądnie ezetymibu</b>. [IIa, B]</li> </ul> <p>Pacjenci z cukrzycą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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>dotądnie ezetymibu</b> do terapii statynami w maksymalnie tolerowanych dawkach. [IIb, C]</li> </ul> <p>Dorośli pacjenci w wieku 40-75 lat z poziomie LDL-C 70-189 mg/dl – prewencja pierwotna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorosłym pacjentom z grupy średniego ryzyka, którzy odniosą korzyści z intensywnej terapii obniżającej poziom LDL-C, ale w przypadku których stosowanie statyn w wysokich dawkach nie jest tolerowane, uzasadnionym krokiem jest <b>dotądnie leku niestatynowego (ezetymib lub leki wiążące kwasy żółciowe)</b> do terapii statynami stosowanymi w umiarkowanych dawkach. [IIb, B]</li> </ul> <p>Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (CKD):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentom w wieku od 40 do 75 lat z LDL-C od 70 do 189 mg/dl, u których 10-letnie ryzyko ASCVD wynosi</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>≥7,5% i u których CKD nie jest leczona za pomocą dializ, uzasadnionym krokiem jest rozpoczęcie terapii statynami w umiarkowanych dawkach lub rozpoczęcie terapii skojarzonej za pomocą ezetymibu i statyn w umiarkowanych dawkach. [IIa, B]</p> <p><b>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki.</b></p> <p><i>Klasy zaleceń:</i></p> <p><i>I - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne - zaleca się/ jest wskazane</i></p> <p><i>II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</i></p> <p><i>IIa - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu - należy rozważyć</i></p> <p><i>IIb - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie - można rozważyć</i></p> <p><i>III - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe - nie zaleca się</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych naukowych:</i></p> <p><i>poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</i></p> <p><i>poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</i></p> <p><i>poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</i></p>
NICE 2023	<p><b>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki czy też leczenia skojarzonego ezetymib + statyna we wnioskowanej populacji pacjentów.</b></p>
CCA 2021, CCS 2021	<p>Zaleca się intensyfikację terapii obniżającej stężenie lipidów z ezetymibem i/lub terapią inhibitorem PCSK9 u wszystkich pacjentów z CVD w prewencji wtórnej, u których LDL-C pozostaje ≥ 1,8 mmol/L (lub nie-HDL-C ≥ 2,4 mmol/l lub ApoB ≥ 0,7 g/l) otrzymujących maksymalną tolerowaną dawkę statyny (<b>Silne zalecenie. Dowody wysokiej jakości</b>).</p> <p><b>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki.</b></p>
SIGN 2017	<p>Ezetymib może być dodawany do maksymalnie tolerowanej terapii statyną, gdy nie osiągnięto odpowiedniego obniżenia cholesterolu za pomocą samej statyny. [1++, 4]</p> <p>Osobom z rodzinną hipercholesterolemią należy zaoferować terapię statyną niezależnie od obliczonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Może być brana pod uwagę w terapii</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>skojarzonej z ezetymibem, w przypadku gdy obniżenie stężenia cholesterolu LDL jest niewystarczające przy maksymalnie tolerowanej terapii statyną. [R]</p> <p>Terapię ezetymibem i sekwestrantem kwasów żółciowych należy rozważyć w profilaktyce wtórnej w połączeniu z maksymalnie tolerowaną terapią statyną, jeśli cholesterol LDL jest uważany za nieodpowiednio kontrolowane. [R]</p> <p><b>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki.</b></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych naukowych:</i></p> <p>1++ - <i>wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego.</i></p> <p>1+ - <i>dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego.</i></p> <p>1- - <i>metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego.</i></p> <p>2++ - <i>wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku zakłóceń lub stronniczości i wysokim prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowo-skutkowy.</i></p> <p>2+ - <i>dobrze przeprowadzone badania z grupą kontrolną lub kohortowe o niskim ryzyku zakłóceń lub stronniczości i umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowo-skutkowy.</i></p> <p>2- - <i>badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o wysokim ryzyku zakłóceń lub stronniczości oraz znacznym ryzyku, że związek nie jest przyczynowy.</i></p> <p>3 - <i>badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków.</i></p> <p>4 - <i>opinia eksperta.</i></p> <p><i>Poziomy rekomendacji:</i></p> <p>R - w przypadku "<b>silnych</b>" zaleceń dotyczących interwencji, które "<b>powinny</b>" być stosowane, grupa opracowująca wytyczne jest przekonana, że dla zdecydowanej większości osób interwencja (lub interwencje) przyniesie więcej korzyści niż szkód. W przypadku "<b>silnych</b>" zaleceń dotyczących interwencji, które "<b>nie powinny</b>" być stosowane, grupa opracowująca wytyczne jest przekonana, że dla zdecydowanej większości osób interwencja (lub interwencje) przyniesie więcej szkody niż pożytku.</p> <p>R - w przypadku zaleceń "<b>warunkowych</b>" dotyczących interwencji, które należy "<b>rozważyć</b>", grupa opracowująca wytyczne jest przekonana, że interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów. W związku z tym wybór interwencji może być bardziej zróżnicowany w zależności od wartości i preferencji danej osoby, a zatem pracownik służby zdrowia powinien poświęcić więcej czasu na omówienie z pacjentem.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
UK 2022 (NICE 2016, SIGN 2017)	<p>NICE stwierdza, że należy rozważyć stosowanie ezetymibu w skojarzeniu ze statyną w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii w sytuacjach, gdy stężenie cholesterolu całkowitego lub LDL-C nie jest odpowiednio kontrolowany po początkowej terapii statyną statyną.</p> <p>Najnowsze wytyczne ESC/EAS stwierdzają również, że jeśli pacjenci nie osiągną celu LDL-C (np. <math>\geq 50\%</math> redukcji w stosunku do wartości wyjściowej i poziomów LDL-C <math>&lt; 1,4</math> mmol / litr [bardzo wysokie ryzyko] lub <math>&lt; 1,8</math> mmol / litr [wysokie ryzyko]) w ciągu czterech do sześciu tygodni pomimo modyfikacji stylu życia i leczenia maksymalnie tolerowanymi statynami o wysokiej intensywności, należy rozważyć terapię dodatkową ezetymibem, a następnie inhibitorem PCSK9.</p> <p>Aktualne brytyjskie wytyczne zalecają również, aby uzyskać specjalistyczny wkład w zakresie alternatywnych opcji leczenia (obecnie ograniczonych do ezetymibu lub inhibitorów PCSK9) dla pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju CVD (takich jak pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą typu 1 lub typu 2 lub dyslipidemią genetyczną), jeśli stwierdzono u nich nietolerancję trzech różnych statyn.</p> <p>Zarówno brytyjskie, jak i europejskie wytyczne zalecają stosowanie ezetymibu wraz z terapią statyną u pacjentów z wysokim ryzykiem CVD, jeśli cele obniżenia stężenia lipidów nie są osiągnięte przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny lub w przypadkach, gdy przypadkach, w których nie można przepisać statyny.</p> <p><b>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki.</b></p>
PCS 2022	<p>Lekami pierwszego rzutu są skuteczne statyny (rosuwastatyna i atorwastatyna), kolejnym krokiem jest terapia skojarzona z ezetymibem.</p> <p>Obecnie w Polsce dostępne są następujące SPC zawierające dwa leki obniżające poziom lipidów w jednej tabletkce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atorwastatyna i ezetymib;</li> <li>• rosuwastatyna i ezetymib.</li> </ul> <p>Zgodnie z nowym oświadczeniem grupy roboczej Europejskiego Atherosclerosis Society (EAS), w grupie pacjentów z ASCVD ze stężeniem LDL-C <math>\geq 100</math> mg/dl, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia obniżającego stężenie lipidów (w tym statyny w monoterapii), leczenie skojarzone statyną o wysokiej intensywności działania z ezetymibem jest zalecana jako terapia pierwszego rzutu.</p> <p>Model oparty na wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zaleca rozpoczęcie terapii od statyny, dodanie ezetymibu (drugi lek doustny o innym mechanizmie działania) po kilku tygodniach (drugi lek doustny o innym mechanizmie działania) po kilku tygodniach, a w przypadku niepowodzenia leczenia - wprowadzenie dodatkowych iniekcji inhibitorów PCSK9.</p> <p><b>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki.</b></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023, ACC 2022</p>	<p>U pacjentów z CCD, u których ryzyko jest bardzo wysokie i u których stosowana jest maksymalnie tolerowana terapia statyczna z poziomem LDL-C <math>\geq 70</math> mg/dl (<math>\geq 1,8</math> mmol/l), ezetymib może być korzystny w celu dalszego zmniejszenia ryzyka MACE. [IIa, B-R]</p> <p><b>Ezetymib</b> dodatkowo zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe po dodaniu do podstawowej terapii statyną.</p> <p>Dodanie ezetymibu do terapii statyną o umiarkowanej intensywności może zrekompensować obniżenie stężenia LDL-C obserwowane podczas terapii samą statyną o umiarkowanej intensywności.</p> <p><b>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki.</b></p> <p><i>Klasa (siła) zaleceń:</i></p> <p><i>Klasa 1 - silna, korzyść &gt;&gt;&gt; ryzyko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jest zalecane</li> <li>- jest wskazany/przydatny/skuteczny/korzystny</li> <li>- powinno być wykonywane/podawane/inne</li> </ul> <p><i>Zwroty dotyczące efektywności porównawczej <math>\Sigma</math>:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie A jest zalecane/wskazane przed leczeniem B</li> <li>- leczenie A powinno być wybrane zamiast leczenia B</li> </ul> <p><i>Klasa 2a - umiarkowana, korzyść &gt;&gt; ryzyko</i></p> <p><i>Sugerowane zwroty do pisania rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jest rozsądne</li> <li>- może być użyteczne/skuteczne/korzystne</li> </ul> <p><i>Zwroty dotyczące efektywności porównawczej <math>\Sigma</math>:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie/strategia A jest prawdopodobnie zalecane/wskazane w pierwszej kolejności przed leczeniem B</li> <li>- rozsądnie jest wybrać leczenie A zamiast leczenia B.</li> </ul> <p><i>Klasa 2b - słaba, korzyść &gt; ryzyko</i></p> <p><i>Sugerowane zwroty do pisania rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- może/ może być uzasadnione</li> <li>- może/ można rozważyć</li> <li>- przydatność/skuteczność jest nieznana/niejasna/niepewna lub nie została dobrze ustalona</li> </ul> <p><i>Klasa 3 - słaba (brak korzyści), korzyść=ryzyko</i></p> <p><i>Sugerowane zwroty do pisania rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nie zaleca się</li> <li>- nie jest wskazane/przydatne/skuteczne/korzystne</li> <li>- nie powinno być wykonywane/podawane/inne</li> </ul> <p><i>Klasa III - silna (szkoda), ryzyko&gt;korzyść</i></p> <p><i>Sugerowane zwroty do pisania zaleceń:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potencjalnie szkodliwe</li> <li>- powoduje szkodę</li> <li>- związane z nadmierną zachorowalnością/śmiertelnością</li> <li>- nie powinno być wykonywane/podawane/inne</li> </ul> <p><i>Poziom siły dowodów</i></p> <p><i>Poziom A</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- dowody wysokiej jakości <sup>Y</sup> z więcej niż 1 RCT</p> <p>- metaanalizy wysokiej jakości badań RCT</p> <p>Jedno lub więcej badań RCT potwierdzonych wysokiej jakości badaniami rejestrowymi</p> <p>Poziom B-R (randomizowany):</p> <p>- dowody umiarkowanej jakości<sup>Y</sup> z 1 lub więcej badań RCT,</p> <p>- metaanaliza badań RCT o umiarkowanej jakości.</p> <p>Poziom B-NR (nierandomizowany)</p> <p>- dowody umiarkowanej jakości<sup>Y</sup> z 1 lub więcej dobrze zaprojektowanych, dobrze przeprowadzonych badań nierandomizowanych, badań obserwacyjnych lub badań rejestrowych</p> <p>- metaanalizy takich badań</p> <p>Poziom C-LD (ograniczona ilość danych)</p> <p>- randomizowane lub nierandomizowane badania obserwacyjne lub rejestrowe z ograniczeniami dotyczącymi projektu lub wykonania</p> <p>- metaanalizy takich badań</p> <p>- badania fizjologiczne lub mechanistyczne na ludziach</p> <p>Poziom C-EO (opinia eksperta)</p> <p>- konsensus opinii ekspertów oparty na doświadczeniu klinicznym</p> <p><sup>Σ</sup> w przypadku zaleceń dotyczących efektywności porównawczej (COR I i 2a; tylko LOE A i B) badania wspierające użycie czasowników porównawczych powinny obejmować bezpośrednie porównania ocenianych terapii lub strategii.</p> <p><sup>Y</sup> metoda oceny jakości ewoluuje, w tym stosowanie znormalizowanych, szeroko stosowanych i najlepiej zwalidowanych narzędzi oceny dowodów; a w przypadku przeglądów systematycznych, włączenie Komitetu ds. oceny dowodów.</p> <p>COR i LOE są określane niezależnie (dowolny COR może być połączony z dowolnym LOE).</p> <p>COR - klasa rekomendacji (ang. class of recommendation); EO - opinia eksperta (ang. expert opinion); LD - ograniczona ilość danych (ang. limited data); LOE - poziom siły dowodów (ang. level of evidence); NR - nierandomizowany (ang. nonrandomized); R - randomizowany (ang. randomized); RCT - randomizowane badanie kontrolowane (ang. randomized controlled trial).</p>
USPSTF 2022	<p>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci osobnych tabletek.</p> <p><b>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki.</b></p>
Sabouret 2022	<p>Panel ekspertów zaleca wczesne stosowanie statyn o wysokiej intensywności w połączeniu z ezetymibem u pacjentów z LDL-C powyżej 100 mg/dl na początku badania.</p> <p>Leczenie obniżające stężenie lipidów należy rozpocząć jak najwcześniej, aby uzyskać szybkie i głębokie obniżenie stężenia LDL-c w stosunku do wartości wyjściowej, stosując</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	statyny o wysokiej intensywności (atorwastatynę lub rozuwastatynę) i ezetymib w ustalonej kombinacji przed wypisaniem ze szpitala. <b>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki.</b>
ACC-AHA 2019	<b>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki czy też leczenia skojarzonego ezetymib + statyna we wnioskowanej populacji pacjentów.</b>
RACGP 2023	<b>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki czy też leczenia skojarzonego ezetymib + statyna we wnioskowanej populacji pacjentów.</b>
CCS 2021	<b>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki czy też leczenia skojarzonego ezetymib + statyna we wnioskowanej populacji pacjentów.</b>
ACDPA 2023	<b>Brak informacji na temat stosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną w postaci jednej tabletki czy też leczenia skojarzonego ezetymib + statyna we wnioskowanej populacji pacjentów.</b>

AACE – American Association of Clinical Endocrinologists; ACC – American College of Cardiology; ACE – American College of Endocrinology; AHA – American Heart Association; ASCVD – miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); CCD - przewlekła choroba wieńcowa (ang. *chronic coronary disease*); EAS – European Atherosclerosis Society; ESC – European Society of Cardiology (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne); LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; NICE - National Institute of Health and Care Excellence; PTK - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; PTL – Polskie Towarzystwo Lipidologiczne; SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network; SPC - kombinacja pojedynczej tabletki (ang. *single pill combination*); UK - United Kingdom; USPSTF - U.S. Preventive Service Task Force.

## 2.8 Wybór populacji docelowej

W chwili obecnej Mizetam jest refundowany we wskazaniu:

- 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.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego o:

- leczenie substytucyjne, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. CHD, Coronary Heart Disease) i ostrym zespołem wieńcowym (ang. ACS, Acute Coronary Syndrome) w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, niniejszą analizę wykonano w populacji pacjentów z CHD i ACS w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby

stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

## 3 Interwencja

### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące produktu leczniczego Mizetam®. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 5 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Mizetam].

**Tab. 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Mizetam®, tabletki zawierające: <ul style="list-style-type: none"><li>• 10 mg ezetymibu/10 mg atorwastatyny (EAN: 5909991421601);</li><li>• 10 mg ezetymibu/20 mg atorwastatyny (EAN: 5909991421564);</li><li>• 10 mg ezetymibu/40 mg atorwastatyny (EAN: 5909991421526).</li></ul>
<b>Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów. Kod ATC: C10BA05.
<b>Substancja czynna</b>	ezetymib/atorwastatyna
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie substytucyjne, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. CHD, <i>Coronary Heart Disease</i> ) i ostrym zespołem wieńcowym (ang. ACS, <i>Acute Coronary Syndrome</i> ) w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu Mizetam® to jedna tabletki na dobę.
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Mizetam® zawiera ezetymib i atorwastatynę, dwie substancje obniżające stężenie lipidów o uzupełniających się mechanizmach działania. Ezetymib: wiąże się z rąbkami szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. Atorwastatyna: jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem biosyntezy cholesterolu w wątrobie. Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie biosyntezy cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL. Atorwastatyna zmniejsza syntezę LDL oraz ilość cząsteczek LDL.

Źródło: ChPL Mizetam

#### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 6. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tab. 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	21.01.2020, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	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. Leczenie substytucyjne, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. CHD, <i>Coronary Heart Disease</i> ) i ostrym zespołem wieńcowym (ang. ACS, <i>Acute Coronary Syndrome</i> ) w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Brak

### 3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Aktualnie, produkt leczniczy Mizetam® zarejestrowany jest w następujących wskazaniach:

- 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.
- leczenie substytucyjne, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. CHD, *Coronary Heart Disease*) i ostrym zespołem wieńcowym (ang. ACS, *Acute Coronary Syndrome*) w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

### 3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

#### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Mizetam® to jedna tabletkę na dobę. Maksymalna zalecana dawka produktu Mizetam to 10 mg + 80 mg na dobę. Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi. Należy kontynuować przestrzeganie tej diety w okresie stosowania produktu leczniczego Mizetam®.

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

#### Szczególne populacje pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku*



Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

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

#### *Jednoczesne stosowanie z lekami wiążącymi kwasy żółciowe*

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

#### *Jednoczesne stosowanie z innymi lekami*

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

#### **Sposób podawania**

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

### **3.1.4 Mechanizm działania**

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

#### **Mechanizm działania**

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

#### **Ezetymib**

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

tluszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu i rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A oraz D.

### **Atorwastatyna**

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

### **3.1.5 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

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

### **3.1.6 Przedawkowanie**

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

### **3.1.7 Działania niepożądane**

#### **Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych**

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

**Tab. 7. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych.**

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość		
		Atorwastatyna	Ezetymib	Ezetymib + statyna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenia błony śluzowej nosa i gardła	Często		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia	Rzadko	Nieznana*	
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne	Często		
	Reakcje anafilaktyczne	Bardzo rzadko		
	Nadwrażliwość, w tym wysypka, pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczyńioruchowy		Nieznana*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	Często		
	Hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, anoreksja	Niezbyt często		
	Zmniejszony apetyt		Niezbyt często	
Zaburzenia psychiczne	Koszmary senne, bezsenność	Niezbyt często		
	Depresja		Nieznana*	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często		Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często	Nieznana*	
	Hipoestezja, zaburzenia smaku, amnezja	Niezbyt często		
	Parestezje	Niezbyt często	Nieznana*	Niezbyt często
	Neuropatie obwodowe	Rzadko		
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Niezbyt często		
	Zaburzenia widzenia	Rzadko		
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	Niezbyt często		
	Utrata słuchu	Bardzo rzadko		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból gardła i krtani, krwawienie z nosa	Często		
	Kaszel		Niezbyt często	
	Duszność		Nieznana*	
Zaburzenia żołądka i jelit	Wzdęcia, biegunka	Często	Często	
	Zaparcia	Często	Nieznana*	
	Nudności, niestrawność	Często	Niezbyt często	
	Wymioty, odbijanie	Niezbyt często		
	Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Nieznana*	
	Ból brzucha	Niezbyt często	Często	
	Refluks żołądkowo-przetykowy		Niezbyt często	
	Suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka			Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Niezbyt często	Nieznana*	
	Cholestaza	Rzadko		
	Niewydolność wątroby	Bardzo rzadko		
	Kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego		Nieznana*	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, wysypka skórna, świąd	Niezbyt często	Niezbyt często	
	Łysienie	Niezbyt często		

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość		
		Atorwasatyna	Ezetymib	Ezetymib + statyna
	Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzykowe zapalenie skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka	Rzadko		
	Rumień wielopostaciowy	Rzadko	Nieznana*	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, kurcze mięśni	Często	Niezbyt często	
	Obrzęk stawów	Często		
	Ból kończyn, ból pleców	Często		Niezbyt często
	Zmęczenie mięśni	Niezbyt często		
	Oslabienie mięśni	Niezbyt często		Niezbyt często
	Ból karku	Niezbyt często	Niezbyt często	
	Ból mięśni	Często	Nieznana*	Często
	Zapalenie mięśni, zaburzenie struktury ścięgien, czasem powikłane zerwaniem	Rzadko		
	Immunozależna miopatia martwicza	Nieznana		
	Miopatia/rabdomioliza/zerwanie mięśnia	Rzadko	Nieznana*	
	Zespół toczniopodobny	Bardzo rzadko		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomiastia	Bardzo rzadko		
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca, nadciśnienie		Niezbyt często	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe	Niezbyt często		Niezbyt często
	Astenia	Niezbyt często	Nieznana*	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	Niezbyt często	
	Zmęczenie	Niezbyt często	Często	
	Złe samopoczucie, gorączka	Niezbyt często		
	Ból		Niezbyt często	
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi	Często		
	Obecność krwinek białych w moczu	Niezbyt często		
	Zwiększone stężenia ALAT i (lub) AspAT		Niezbyt często	
	Zwiększenie stężenia CPK we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby		Niezbyt często	Często

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

### 3.1.8 Kompetencje personelu

Brak, preparat stosowany doustnie.

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

Preparat Mizetam<sup>®</sup> (ezetymib/atorwastatyna) jest aktualnie refundowany w Polsce we wskazaniu: 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. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu (obwieszczenie MZ z dnia 24 sierpnia 2023 r.), aktualnie refundowane są dwa preparaty, zawierające połączenie ezetymibu z atorwastatyną w jednej tabletkie: Mizetam, Tulip Combo. Oba wymienione preparaty refundowane są we wskazaniu: 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. Obok połączenia ezetymibu z atorwastatyną, w grupie limitowej refundowane jest również ezetymib oraz połączenia ezetymibu z rosuwastatyną.

## 3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Mizetam<sup>®</sup>

Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania preparatu Mizetam<sup>®</sup> ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) o wskazanie:

- leczenie substytucyjne, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Wnioskowane warunki rozszerzenia refundacji preparatu Mizetam<sup>®</sup> dotyczą kontynuacji refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej, tj. grupa 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego. Szczegółowe uzasadnieni kwalifikacji od istniejącej grupy limitowej przedstawiono w rozdziale 3.4.

Koszt miesięcznej terapii preparatem Mizetam<sup>®</sup> nie spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy. Zgodnie z Rozporządzenie w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2023 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 lipca 2023 roku ustalono na 3600 PLN. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, substancje czynne wchodzące w skład preparatu Mizetam<sup>®</sup>, wymagają stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, tj. 180 PLN. W związku z powyższym, preparat Mizetam<sup>®</sup> kwalifikuje się do odpłatności 30%.

W związku z tym, że nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach,

dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, urzędowa cena jest skalkulowana zgodnie z art. 13.3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [AEK Mizetam, Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowane jest poszerzenie wskazania refundacyjnego dla trzech, obecnych już w grupie prezentacji leku (Mizetam: 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg), po 30 tabletek w opakowaniu. Jak uzasadniono w rozdziale 3.4, w analizie uwzględniono refundację preparatów Mizetam® w ramach istniejącej grupy limitowej, tj. 48.0, w której zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu, podstawą limitu jest preparat Ezoleta (EAN: 05909991311407). Wszystkie ceny wnioskowanych prezentacji preparatu Mizetam® odpowiadają aktualnym cenom tych prezentacji – patrz Tab. 8.

**Tab. 8. Ceny preparatów Mizetam® – refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 48.0.**

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

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 9.

**Tab. 9. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.**

Proponowana cena zbytu netto	■
Kategoria dostępności refundacyjnej	Refundacja apteczna, katalog A
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej, tj. grupa 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	■

### 3.4 Uzasadnienie grupy limitowej

Zgodnie z art. 15 ust. 2 do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne

i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności.

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

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

Mizetam®, jest refundowany w ramach grupy limitowej 48.0, wnioskowane jest rozszerzenie obecnych wskazań refundacyjnych, co nie zmienia zasadności refundacji w ramach tej grupy limitowej.

Zapisy art. 15 ust. 3 pkt 1, 2 i 3 ustawy o refundacji nie stosują się do niniejszego wniosku. Ponadto Mizetam® jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.

## 3.5 Rekomendacje refundacyjne

### 3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) odnaleziono dwie **pozytywne rekomendacje**: jedna dotyczy produktu leczniczego Atozet® [AWA Atozet], druga dotyczy produktu leczniczego Mizetam® [AWA Mizetam]. Oba produkty stanowią połączenie ezetymibu z atorwastatyną w jednej tabletkie.

W Tab. 10. zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące preparatu złożonego z ezetymibu i atorwastatyny.

**Tab. 10. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii preparatem złożonym z ezetymibu i atorwastatyny.**

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/83/84/2016 z dnia 08.08.2016 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 50/2016 z dnia 08.08.2016 r.</p>	<p>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.</p>	<p><b>Stanowisko:</b> RP uznaje za <b>niezasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Atozet (ezetymib/atorwastatyna) we wnioskowanym wskazaniu</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> RP zwraca uwagę, iż urzędowa cena powyższego leku powinna być znacznie niższa niż obecnie proponowana przez wnioskodawcę, gdyż na rynku są bardzo podobne w działaniu preparaty, których cena ze 100% odpłatnością dla pacjenta jest nawet nieco niższa niż proponowana 30% cena refundowanego produktu Atozet.</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Atozet, we wnioskowanym wskazaniu, <b>pod warunkiem</b> ustalenia ceny leku uwzględniającej dopłaty pacjentów na poziomie nie wyższym niż obecnie (przy stosowaniu terapii skojarzonej ezetymib + statyna).</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym, a obecnie refundowanym komparatorem, tj. terapia skojarzona. Analiza ekonomiczna (z perspektywy NFZ) wykazała, że stosowanie ezetymibu z atorwastatyną w ramach terapii złożonej jest tańsze od terapii skojarzonej osobnymi produktami jednoskładnikowymi. <b>Wnioskowana technologia medyczna stanowić może pożądaną przez pacjentów opcję terapeutyczną, ze względu na jednotabletkową postać leku.</b></p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2021 z dnia 11 października 2021 roku.</p> <p>Rekomendacja nr 118/2021 z dnia 15 października 2021 r.</p> <p>Prezesa AOTMiT</p>	<p>Leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hipertypidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu, które są podawane w takich samych dawkach, jako leków dostępnych w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich za odpłatnością 30%, pod warunkiem, iż ich cena dla pacjenta będzie porównywalna lub niższa od sumy cen leków zawierających osobno substancje czynne wchodzące w skład wnioskowanego leku.</p>	<p><b>Stanowisko:</b> RP uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 10 mg, Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 20 mg, Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 30 mg, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Mizetam nie przynosi dodatkowych korzyści zdrowotnych w stosunku do jego składowych substancji czynnych w postaci preparatów jednoskładnikowych stosowanych łącznie. W tej sytuacji zarówno koszty refundacji, jak i koszty pacjenta związane z miesięcznym leczeniem tym preparatem nie powinny być wyższe od łącznych kosztów ponoszonych na leczenie atorwastatyną i ezetymibem.</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach pod warunkiem ustalenia kosztów leczenia na poziomie porównywalnym do łącznego kosztu leków jednoskładnikowych zawierających substancje czynne wchodzące w skład wnioskowanego produktu.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p>



Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
			<p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na brak różnic w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ezetymibu i atorwastatyny w produkcie złożonym względem skojarzenia jednoskładnikowych produktów zawierających ezetymib i atorwastatynę. W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym, a obecnie refundowanym komparatorem, tj. terapią skojarzoną. Analiza ekonomiczna (z perspektywy NFZ) wykazała, że stosowanie ezetymibu z atorwastatyną w ramach terapii złożonej jest tańsze od terapii skojarzonej osobnymi produktami jednoskładnikowymi. <b>Wnioskowana technologia medyczna stanowić może pożądaną przez pacjentów opcję terapeutyczną, ze względu na jednotabletkową postać leku.</b></p>

### 3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Mizetam®. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 26.05.2023):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nihr.ac.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <https://pharmac.govt.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

W toku przeszukiwania stron agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, odnaleziono jedną rekomendację, która dotyczyła preparatu złożonego z ezetymibu i atorwastatyny. W przypadku jednego odnalezionego dokumentu, HAS wydał rekomendację niekonkluzywną. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 11.

**Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne dotyczące terapii preparatem złożonym z ezetymibu i atorwastatyny w jednej tabletkie.**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2016	Prośba o rozszerzenie wskazania: Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym.	<p><b>Rekomendacja niekonkluzywna.</b></p> <p><b>Prośba o rozszerzenie wskazania:</b> Firma nie wnioskuje o włączenie zastrzeżonych produktów leczniczych LIPTRUZET do tego wskazania i przypomina, że w związku z tym te zastrzeżone produkty lecznicze nie podlegają refundacji ani nie są dopuszczone do stosowania w szpitalu we wskazaniu: „Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym: LIPTRUZET jest wskazany w celu zmniejszenia ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowe (patrz punkt 5.1) u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, niezależnie od tego, czy byli wcześniej leczeni statyną, czy nie.</p>

HAS – *Haute Autorité de Santé*;

## 4 Technologie opcjonalne

### 4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

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

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

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

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

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 12.

**Tab. 12. Zestawienie wybranych komparatorów.**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
<p>Ezetymib i atorwastatyna podawane w osobnych preparatach w dawkach identycznych jak w produkcie Mizetam<sup>®</sup>, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ezetymib 10 mg + atorwastatyna 10 mg;</li> <li>• ezetymib 10 mg + atorwastatyna 20 mg;</li> <li>• ezetymib 10 mg + atorwastatyna 40 mg.</li> </ul>	<p>Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Mizetam<sup>®</sup> może być stosowany w leczeniu zastępczym u pacjentów, którzy są już odpowiednio kontrolowani podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu oraz atorwastatyny.</p>

## 4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

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

- refundacja apteczna:
  - grupa 46.0 – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA: atorwastatyna, lowastatyna, lowastatyna, rozuwastatyna, simwastatyna, refundacja z odpłatnością 30%;
  - grupa 47.0 – leki wpływające na gospodarkę lipidową – fibryny: ciprofibrat i fenofibrat, refundacja z odpłatnością 30%;
  - grupa 48.0 – leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego: ezetymib, ezetymib + rozuwastatyna, refundacja z odpłatnością 30%;
- refundacja w ramach programu lekowego B.101:
  - grupa 1181.0, Alirocumab, odpłatność: bezpłatny;
  - grupa 1198.0, Ewolokumab, odpłatność: bezpłatny.
  - grupa 1261.0, Inklisiran, odpłatność: bezpłatny.

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

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

## 4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

### 4.3.1 Ezetymib

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dla ezetymibu, które opracowano na podstawie ChPL dla leku Esetin<sup>®</sup> – preparat znajdujący się na liście refundacyjnej. W Tab. 13 podsumowano charakterystykę ezetymibu [ChPL Esetin].

Tab. 13. Charakterystyka komparatorów – ezetymib.

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

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

Źródło: ChPL Esetin

### 4.3.2 Atorwastatyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dla atorwastatyny, które opracowano na podstawie ChPL dla leku Atrox® – preparat znajdujący się na liście refundacyjnej. W Tab. 14 podsumowano charakterystykę ezetymibu [ChPL Atrox].

Tab. 14. Charakterystyka komparatorów – atorwastatyna.

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

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

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

*Źródło: ChPL Atrox*



## 5 Efekty zdrowotne

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

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

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

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

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) z 2021 roku, nadrzędnym celem leczenia dyslipidemii jest zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości docelowych. Dowodów na słuszność takiego postępowania dostarczają randomizowane badania kliniczne, w których LDL-C był markerem odpowiedzi na leczenie hipolipemizujące. Intensywność prowadzonej terapii powinna zależeć od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz od wyjściowego stężenia LDL-C. Warto podkreślić, że mimo że poziom LDL-C jest surogatem klinicznie istotnego punktu końcowego, to związek redukcji poziomu LDL-C z takimi punktami końcowymi jak śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych został bardzo dobrze udowodniony w wielu badaniach. W metaanalizie 27 badań przeprowadzonych łącznie wśród ponad 170 tys. chorych dowiedziono, że obniżenie stężenia LDL o 1,0 mmol/l (40 mg/dl) powoduje [CTT]:

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

- zmniejszenie liczby udarów mózgu o 17%.

Kluczowym zdarzeniem inicjującym aterosclerozę jest odkładanie się LDL i innych lipoprotein bogatych w cholesterol w ścianach tętnic. Rola przyczynowa LDL-C oraz innych apo-B lipoprotein w rozwoju ASCVD została stwierdzona poza jakakolwiek wątpliwość w badaniach genetycznych, obserwacyjnych i interwencyjnych. Bezwzględna korzyść z obniżania LDL-C zależy od bezwzględnego ryzyka ASCVD oraz bezwzględnej redukcji LDL-C, więc nawet niewielka bezwzględna redukcja LDL-C może przynieść znaczącą bezwzględną redukcję ryzyka u pacjenta w grupie wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka. [PTK/ESC 2021] Stąd redukcja poziomu LDL-C stanowi główny cel leczenia u pacjentów z chorobami naczyniowo-sercowymi i jest powszechnie akceptowanym biomarkerem (pochodnym punktem końcowym) ocenianym w badaniach klinicznych, na podstawie którego można wiarygodnie wnioskować o klinicznej wartości leku.

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

## 6 Rodzaj i jakość dowodów

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

## 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Mizetam®) w leczeniu substytucyjnym, stosowanym w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 15.

**Tab. 15. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
<b>Populacja (P)</b>	leczenie substytucyjne, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. CHD, <i>Coronary Heart Disease</i> ) i ostrym zespołem wieńcowym (ang. ACS, <i>Acute Coronary Syndrome</i> ) w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
<b>Interwencja (I)</b>	Produkt złożony, zawierający ezetymib i atorwastatynę w jednej tabletkie (ezetymib/atorwastatyna): <ul style="list-style-type: none"> <li>ezetymib 10 mg/atorwastatyna 10 mg;</li> <li>ezetymib 10 mg/atorwastatyna 20 mg;</li> <li>ezetymib 10 mg/atorwastatyna 40 mg.</li> </ul>
<b>Komparator (C)</b>	Terapia skojarzona prowadzona jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi ezetymib i atorwastatynę (ezetymib + atorwastatyna), w dawkach adekwatnych jak te w preparacie złożonym: <ul style="list-style-type: none"> <li>ezetymib 10 mg + atorwastatyna 10 mg;</li> <li>ezetymib 10 mg + atorwastatyna 20 mg;</li> <li>ezetymib 10 mg + atorwastatyna 40 mg.</li> </ul>
<b>Efekty zdrowotne (O)</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>
<b>Typ badań (S)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opracowania pierwotne: randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną;</li> <li>Opracowania z zakresu efektywności praktycznej;</li> <li>Opracowania wtórne: przeglądy systematyczne i metaanalizy.</li> </ul>

# Aneks 1. Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Tab. 16. Sposób i poziom finansowania ezetymibu 10 mg ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ezetimum	Esetin, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991388669	2022-05-01	3 lata	48.0. Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	18,36	19,28	22,82	13,75	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórną lub kardiochirurgiczną), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej	30%	13,20
Ezetimum	Etibax, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991402303	2023-03-01	3 lata		9,02	9,47	12,83	12,83		30%	3,85
Ezetimum	Etibax, tabl., 10 mg	90 szt.	05909991402310	2023-03-01	3 lata		28,99	30,44	37,54	37,54		30%	11,26
Ezetimum	Ezehron, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991347161	2021-07-01	3 lata		15,57	16,35	19,71	12,83		30%	10,73
Ezetimum	Ezen, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991096229	2021-07-01	3 lata		15,55	16,33	19,69	12,83		30%	10,71
Ezetimum	Ezetimbe Genoptim, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991414450	2021-05-01	3 lata		9,01	9,46	12,82	12,82		30%	3,85
Ezetimum	Ezoleta, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991311407	2021-07-01	3 lata		9,72	10,21	13,75	13,75		30%	4,13
Ezetimum	Ezolip, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991304416	2021-09-01	3 lata		22,03	23,13	26,67	13,75		30%	17,05
Ezetimum	Lipegis, tabletki, 10 mg	30 szt.	05909990996902	2022-07-01	3 lata		18,31	19,23	22,77	13,75		30%	13,15

Tab. 17. Sposób i poziom finansowania atorwastatyny 10 mg, 20 mg i 40 mg ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatin	Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991124618	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,45	7,82	9,10	4,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	5,99
Atorvastatin	Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05907695215137	2021-05-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		6,31	6,63	9,05	8,88			30%	2,83
Atorvastatin	Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05907695215359	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		9,15	9,61	13,00	13,00			30%	3,90
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990787586	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		7,61	7,99	9,27	4,44			30%	6,16
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990991815	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		7,52	7,90	9,17	4,44			30%	6,06
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05909990336647	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		22,51	23,64	27,03	13,32			30%	17,71
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991382896	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		2,92	3,07	4,35	4,35			30%	1,31
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoprim, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990900053	2022-11-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		3,24	3,40	4,68	4,44			30%	1,57

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatyn	Atorvasterol, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990077847	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		7,77	8,16	9,44	4,44			30%	6,33
Atorvastatyn	Atorvox, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990573400	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		7,02	7,37	8,65	4,44			30%	5,54
Atorvastatyn	Atractin, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990078141	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		5,59	5,87	7,16	4,44			30%	4,05
Atorvastatyn	Lambrinex, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990905508	2022-03-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		5,08	5,33	6,62	4,44			30%	3,51
Atorvastatyn	Lambrinex, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05909990905539	2022-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		6,80	7,14	9,56	8,88			30%	3,34
Atorvastatyn	Lambrinex, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05909990905553	2022-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		10,10	10,61	14,00	13,32			30%	4,68
Atorvastatyn	Storvas CRT, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991042097	2022-05-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		4,00	4,20	5,48	4,44			30%	2,37
Atorvastatyn	Torvacard 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990338290	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		6,75	7,09	8,36	4,44			30%	5,25
Atorvastatyn	Tulip, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990998814	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		7,56	7,94	9,22	4,44			30%	6,11

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05909990998821	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		15,12	15,88	18,30	8,88			30%	12,08
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05909990998838	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		22,68	23,81	27,20	13,32			30%	17,88
Atorvastatin	Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909991124717	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		11,66	12,24	14,66	8,88			30%	8,44
Atorvastatin	Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	05907695215144	2021-05-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		12,61	13,24	17,31	17,31			30%	5,19
Atorvastatin	Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05907695215366	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		18,30	19,22	24,57	24,57			30%	7,37
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990787609	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		14,26	14,97	17,39	8,88			30%	11,17
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990991914	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		10,44	10,96	13,38	8,88			30%	7,16
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	05909991013806	2021-03-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		19,98	20,98	25,05	17,76			30%	12,62
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05909990419173	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		31,32	32,89	38,24	26,65			30%	19,59



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Atorvagen, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (butelka)	05909990938926	2022-07-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		6,79	7,13	9,55	8,88			30%	3,33
Atorvastatinum	Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	30 szt.	05909991321611	2022-03-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		5,71	6,00	8,42	8,42			30%	2,53
Atorvastatinum	Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	90 szt.	05909991321659	2022-03-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		17,14	18,00	23,35	23,35			30%	7,01
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909991382902	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		5,83	6,12	8,54	8,54			30%	2,56
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	07311920002252	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		15,47	16,24	21,59	21,59			30%	6,48
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990899920	2022-11-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		6,70	7,04	9,46	8,88			30%	3,24
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	05909990899951	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		11,96	12,56	16,63	16,63			30%	4,99
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05909990899975	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		17,93	18,83	24,19	24,19			30%	7,26
Atorvastatinum	Atorvasterol, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990077939	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		15,54	16,32	18,74	8,88			30%	12,52

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatyn	Atorvox, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990573530	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		11,88	12,47	14,89	8,88			30%	8,67
Atorvastatyn	Atractin, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990078264	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		11,06	11,61	14,03	8,88			30%	7,81
Atorvastatyn	Lambrinex, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990905638	2022-03-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		8,49	8,91	11,33	8,88			30%	5,11
Atorvastatyn	Lambrinex, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	05909990905652	2022-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		13,48	14,15	18,22	17,76			30%	5,79
Atorvastatyn	Lambrinex, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05909990905676	2022-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		19,82	20,81	26,16	26,16			30%	7,85
Atorvastatyn	Storvas CRT, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909991042103	2022-05-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		7,99	8,39	10,81	8,88			30%	4,59
Atorvastatyn	Torvacard 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990338368	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		9,72	10,21	12,63	8,88			30%	6,41
Atorvastatyn	Tulip, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990998913	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		12,05	12,65	15,07	8,88			30%	8,85
Atorvastatyn	Tulip, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	05909990998920	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		22,46	23,58	27,65	17,76			30%	15,22

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatyn	Tulip, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05909990998937	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		33,53	35,21	40,56	26,65			30%	21,91
Atorvastatin	Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909991124816	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		23,44	24,61	28,68	17,76			30%	16,25
Atorvastatin	Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	60 szt.	05907695215151	2021-05-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		25,23	26,49	32,84	32,84			30%	9,85
Atorvastatin	Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	90 szt.	05907695215373	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		36,59	38,42	46,70	46,70			30%	14,01
Atorvastatyn	Apo-Atorva, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990787647	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		25,87	27,16	31,23	17,76			30%	18,80
Atorvastatyn	Atoris, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990623464	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		20,88	21,92	25,99	17,76			30%	13,56
Atorvastatyn	Atoris, tabl. powł., 40 mg	60 szt.	05909990623471	2021-03-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		39,96	41,96	48,31	35,53			30%	23,44
Atorvastatyn	Atoris, tabl. powł., 40 mg	90 szt.	05909990623488	2022-11-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		59,93	62,93	71,21	53,29			30%	33,91
Atorvastatyn	Atorvagen, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (butelka)	05909990938995	2022-07-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		13,59	14,27	18,34	17,76			30%	5,91

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Atorvastatin Aurovitas, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909991321710	2022-07-01 - dla kolumny M, 2022-07-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		10,79	11,33	15,40	15,40			30%	4,62
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909991382926	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		11,65	12,23	16,30	16,30			30%	4,89
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 40 mg	60 szt.	07311920002276	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		20,62	21,65	28,00	28,00			30%	8,40
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 40 mg	90 szt.	07311920002269	2021-01-01 - dla kolumny M, 2021-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		30,93	32,48	40,76	40,76			30%	12,23
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990900275	2022-11-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		13,39	14,06	18,13	17,76			30%	5,70
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	60 szt.	05909990900305	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		23,90	25,10	31,45	31,45			30%	9,44
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	90 szt.	05909990900336	2021-11-01 - dla kolumny M, 2021-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		35,86	37,65	45,93	45,93			30%	13,78
Atorvastatinum	Atorvastaterol, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990078028	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		31,09	32,64	36,71	17,76			30%	24,28
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991479992	2022-09-01 - dla kolumny M, 2022-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		9,51	9,99	13,89	13,89			30%	4,17

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatyn	Atorvox, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990573547	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		22,03	23,13	27,20	17,76			30%	14,77
Atorvastatyn	Atractin, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990078356	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		22,12	23,23	27,30	17,76			30%	14,87
Atorvastatyn	Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990905782	2022-03-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		17,00	17,85	21,92	17,76			30%	9,49
Atorvastatyn	Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	60 szt.	05909990905805	2022-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		26,09	27,39	33,74	33,74			30%	10,12
Atorvastatyn	Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	90 szt.	05909990905867	2022-09-01 - dla kolumny M, 2020-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		38,34	40,26	48,54	48,54			30%	14,56
Atorvastatyn	Storvas CRT, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909991042134	2022-05-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		15,98	16,78	20,85	17,76			30%	8,42
Atorvastatyn	Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990338436	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		18,31	19,23	23,30	17,76			30%	10,87
Atorvastatyn	Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	90 szt.	05909990338443	2022-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		55,50	58,28	66,56	53,29			30%	29,26
Atorvastatyn	Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990810161	2022-05-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		16,42	17,24	21,31	17,76			30%	8,88

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	60 szt.	05909990810178	2023-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		27,71	29,10	35,45	35,45			30%	10,64
Atorvastatinum	Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	90 szt.	05909990810185	2023-01-01 - dla kolumny M, 2022-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N		41,55	43,63	51,91	51,91			30%	15,57

## Spis tabel

Tab. 1. Kategorie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, według AHA. ....	11
Tab. 2. Zmodyfikowana klasyfikacja <i>Canadian Cardiovascular Society</i> służąca do oceny ciężkości dławicy. ....	13
Tab. 3. Strategie interwencji w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości przed leczeniem. ....	15
Tab. 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. ....	19
Tab. 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....	30
Tab. 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....	31
Tab. 7. Tabela zestawienia działań niepożądanych. ....	34
Tab. 8. Ceny preparatów Mizetam® – refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 48.0. ....	37
Tab. 9. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania. ....	37
Tab. 10. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii preparatem złożonym z ezetymibu i atorwastatyny. ....	39
Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne dotyczące terapii preparatem złożonym z ezetymibu i atorwastatyny w jednej tabletkie. ....	41
Tab. 12. Zestawienie wybranych komparatorów. ....	43
Tab. 13. Charakterystyka komparatorów – ezetymib. ....	44
Tab. 14. Charakterystyka komparatorów – atorwastatyna. ....	45
Tab. 15. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	51
Tab. 16. Sposób i poziom finansowania ezetymibu 10 mg ze środków publicznych (NFZ). ....	52
Tab. 17. Sposób i poziom finansowania atorwastatyny 10 mg, 20 mg i 40 mg ze środków publicznych (NFZ). ....	53

# Bibliografia

- AACE/ACE 2017** Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract.* 2017 Apr;23(Suppl 2):1-87.
- AACE/ACE 2018** Jellinger PS. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Practice Guidelines. *Diabetes Spectr.* 2018;31(3):234-245.
- AACE/ACE 2020** American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Algorithm on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease, 2020;
- ACC/AHA 2018** AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/ APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;Nov 10.
- ACC-AHA 2019** 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.  
<https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000678>  
Dostęp online: 2023.11.09
- ACDPA 2023** Australian Guideline for assessing and managing cardiovascular disease risk.  
<https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/guidelines-by-topic/endorsed-guidelines/guidelines-for-the-management-of-absolute-cardiova>. Dostęp online: 2023.11.09
- AEK Mizetam** Mizetam® (ezetymib/atorwastatyna). Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2023.
- AHA/ACC/ACCP/A SPC/NLA/PCNA 2023** 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines;  
[https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2023.04.003?\\_ga=2.127457291.74170521.1698658359-1536739294.1698409114](https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2023.04.003?_ga=2.127457291.74170521.1698658359-1536739294.1698409114), dostęp online: 2023.11.06.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AWA alirokumab** [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/148/AWA/148\\_AWA\\_OT.4331.7.2017\\_PRALUENT\\_alirokumab\\_E78.01.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/AWA/148_AWA_OT.4331.7.2017_PRALUENT_alirokumab_E78.01.pdf), dostęp online: 2023.05.27.
- AWA Atozet** <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4640-140-2016-zlc>, dostęp online: 2023.05.27.
- AWA Ezechron Duo** <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5719-179-2018-zlc>, dostęp online: 2023.05.27.
- AWA Mizetam** [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/110/AWA/110\\_AWA\\_OT.4230.18.2021\\_Mizetam\\_01.10.21\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/110/AWA/110_AWA_OT.4230.18.2021_Mizetam_01.10.21_BIP_REOPTR.pdf)
- AWMSG 2015** <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/atorvastatin-ezetimibe-atozet/>, dostęp online: 2023.05.27.



- Bachorski 2017** Bachorski W, Mickiewicz A, Gruchała M, Fijałkowski M. Diagnostyka zaburzeń przemiany lipidów w praktyce lekarskiej. *Choroby Serca i Naczyń* 2017;14(5):258-262.
- Bednarz 2007** Bednarz B. Ostre zespoły wieńcowe. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 2-3/2007, s. 53-57.
- Bugajska 2006** Bugajska J, Jędryka-Góral A, Konarska M. Występowanie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca a praca zawodowa. *Bezpieczeństwo Pracy* 4/2006.
- Cannon 2015** Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzylo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 18;372(25):2387-97.
- Cassar 2009** Cassar A, Holmes DR Jr, Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(12):1130-1146.
- CCA 2021** Society Guidelines 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults, <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>, dostęp online: 2023.11.03.
- CCA 2021, CCS 2021** 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016> Dostęp online: 2023.11.09.
- CEESTAHC 2016** Central and Eastern European Society of Technology Assessment in Health Care (CEESTAHC). Świadczenia finansowane przez płatnika publicznego w związku z leczeniem hipercholesterolemii w Polsce. Analiza kosztowa. Kraków, marzec 2016.
- ChPL Atrax** [http://leki.urpl.gov.pl/files/21\\_ATROX\\_10\\_20\\_40.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/21_ATROX_10_20_40.pdf), dostęp online: 2023.05.27.
- ChPL Esetin** <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc155750/esetin-dokument.pdf>, dostęp online: 2023.05.27.
- ChPL Mizetam** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mizetam®: <https://myhealthbox.eu/pl/mizetam-20-mg--10-mg-tabletki/5562431>, dostęp online: 2021.05.27.
- Crea 2006** Crea F., Camici P.G., De Caterina R., Lanza G.A. Przewlekła choroba niedokrwienne serca. W: Camm A.J., Luescher T.F., Serruys P.W. (red.). *Choroby serca i naczyń. Podręcznik Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Tom I.* Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2006: 409-444.
- CTT** Fulcher J, O'Connell R, Voysey M et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomized trials. *Lancet* 2015; 385: 1397-1405.
- Defesche 2004** Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhuisen MA, et al. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;4(1):59-65.
- Dudek 2018** Dudek DZ, Lamotte M, Sawicka M, Krupiarz M, Duma K, Sidelnikov E. PCV62 - The 1-Year Productivity Loss And Indirect Costs After Acute Cardiovascular Events In Poland. Volume 21, supplement 3, S102-S103, October 01, 2018.
- ESC 2019** Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych. Wytyczne ESC

- dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019). Zeszyty edukacyjne. Kardiologia Polska 1/2020.
- ESC 2021** Wytyczne ESC 2021 dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej, 2021;
- ESC/EAS 2019** Mach F et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2019;00:1-78.
- Fox 2006** Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. i wsp. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2006; 27: 1341-1381.
- Frycz-Kurek 2008** Frycz-Kurek A.M, Buchta P, Szkodziński J. Stabilna choroba wieńcowa - epidemiologia, diagnostyka, wybór postępowania. Choroby Serca i Naczyń 2008;5(3):125-134.
- Gajewki 2016** Gajewski P. Leśniak W. Postępowanie w dyslipidemiach. Podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology i European Atherosclerosis Society 2011.
- GUS 2019** <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2019-r-,6,7.html>
- GUS 2020** <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-12-2020,6,29.html>, dostęp online: 2023.05.27.
- HAS 2016** [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2024177/en/liptruzet-ezetimibe/atorvastatin-fixed-combination-of-cholesterol-lowering-drugs](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2024177/en/liptruzet-ezetimibe/atorvastatin-fixed-combination-of-cholesterol-lowering-drugs), dostęp online: 2023.05.27.
- IHME 2021** <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp online: 2023.05.27.
- IKARD** <https://www.ikard.pl/choroba-wienkowa.html>, dostęp online: 2023.05.27.
- Kaar 2017** Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. Am J Manag Care. 2017 Jun;23(9 Suppl):S139-S148
- KCHR** <http://hipercholesterolemia.com.pl/Rokowanie,59>, dostęp online: 2023.05.27.
- KCHR2** [http://hipercholesterolemia.com.pl/Leczenie\\_farmakologiczne,19,57.html](http://hipercholesterolemia.com.pl/Leczenie_farmakologiczne,19,57.html), dostęp online: 2023.05.27.
- Kłosiewicz-Latoszek 2006** Kłosiewicz-Latoszek L, Cybulska B. Rodzinna hipercholesterolemia - patogeneza, klinika i postępowanie. Przew Lek 2006; 3: 80-86.
- Kotseva 2019** Kotseva K, Gerlier L, Sidelnikov E, et al. Patient and caregiver productivity loss and indirect costs associated with cardiovascular events in Europe. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(11):1150-1157.
- Michalak 2020** Michalak A. Ocena i kontrola czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w profilaktyce pierwotnej, <https://www.termedia.pl/poz/Ocena-i-kontrola-czynnikow-ryzyka-chorob-sercowo-naczyniowych-w-profilaktyce-pierwotnej,36606.html>, dostęp online: 2023.05.27.
- Modrzejewski 2010** Modrzejewski W, Musiał W. Stare i nowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego – jak zahamować epidemię miażdżycy? Część I. Klasyczne czynniki ryzyka. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2010, tom 1, nr 2, 106-114.
- MPZ 2022** <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3363>, dostęp online: 2023.05.27.

- Murphy 2016** Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Kher U, Tershakovec AM, Braunwald E. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Feb 2;67(4):353-61.
- Myśliwiec 2013** Myśliwiec M, Walczak M, Małeczka-Tendera E, Dobrzańska A, Cybulska B, Filipiak KJ, Mazur A, Jarosz-Chobot P, Szadkowska A, Rynkiewicz A, Chybicka A, Socha P, Brandt A, Kubalska J, Bautembach-Minkowska J, Limon J, Zdrojewski T, Limon J, Banach M; Lipid Expert Forum. Management in familial hypercholesterolaemia in children and adolescents. Position of the Lipid Expert Forum. *Kardiologia Pol.* 2013;71(10):1099-105.
- NHLBI** <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/atherosclerosis>, dostęp online: 2021.05.27.
- NICE 2023** Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>, dostęp online: 2023.11.03.
- Pająk 2005** Pająk A., Wiercińska E., Polakowska M., Kozakiewicz K., Kaczmarczyk-Chałas K., Tykarski A., Gaździk D., Zdrojewski T. Rozpowszechnienie dyslipidemii u mężczyzn i kobiet w wieku 20-74 lat w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kard Pol.* 2005; 63 (supl. IV): 620-625.
- Pająk 2016** Pająk A, Szafraniec K, Polak M, Polakowska M, Kozela M, Piotrowski W, Kwaśniewska M, Podolecka E, Kozakiewicz K, Tykarski A, Zdrojewski T, Drygas W; WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn.* 2016 Jul 19;126(9):642-652.
- Pajak 2016a** Pajak A, Szafraniec K, Polak M, Drygas W, Piotrowski W, Zdrojewski T, Jankowski P. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci.* 2016 Aug 1;12(4):687-96.
- Parol 2014** Parol G, Kobylecka M, Bakoń L. Nieinwazyjna diagnostyka choroby niedokrwiennej serca – którą opcję diagnostyczną wybrać?. *Folia Cardiologica* 2014;9(2):197-204.
- PBS 2013** <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/ezetimibe-psd-07-2013.pdf>, dostęp online: 2021.05.27.
- PBS 2014** <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/atorvastatin-ezetimibe-psd-11-2014.pdf>, dostęp online: 2021.05.27.
- PCS 2022** Management of dyslipidemia in Poland: Interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. The Fourth Declaration of Sopot, 2022, DOI: 10.5603/CJ.a2021.0147
- Piotrowska 2018** Arent-Piotrowska K. Hipercholesterolemia - zmora dzisiejszych czasów. Co zrobić, by zapobiec jej konsekwencjom w świetle aktualnych zaleceń kardiologicznych. *Probl Hig Epidemiol* 2018, 99(2): 108-113.
- PTK 2021** Filip M. Szymański; Agnieszka Mickiewicz; Grzegorz Dzida i wsp. Leczenie dyslipidemii w Polsce – interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. IV Deklaracja Sopotcka, 2021. *Choroby Serca i Naczyń* 2021;18(3):95-120.
- PTK/ESC 2021** Wytyczne PTKardio 2021 (tożsame z wytycznymi ESC 2021). Leczenie dyslipidemii w Polsce – interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. IV Deklaracja Sopotcka, 2021.

<b>PTL/KLRwP/PTK 2016</b>	Banach M, Jankowski P, Józwiak J, Cybulska B, Windak A, Guzik T, Mamcarz A, Broncel M, Tomasik T. Wytyczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016. Suplement do „Lekarza Rodzinnego” nr 6/2016.
<b>RACGP 2023</b>	Australian Guideline for assessing and managing cardiovascular disease risk. <a href="https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/guidelines-by-topic/endorsed-guidelines/guidelines-for-the-management-of-absolute-cardiova">https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/guidelines-by-topic/endorsed-guidelines/guidelines-for-the-management-of-absolute-cardiova</a> . Dostęp online: 2023.11.09
<b>Raport ewolokumab</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/076/RPT/ot.422.32.2020_repatha_bip.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/076/RPT/ot.422.32.2020_repatha_bip.pdf</a> , dostęp online: 2021.05.27.
<b>Rozporządzenie MZ 2021</b>	Rozporządzenie z dnia 13 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<b>Sabouret 2022</b>	Lipid-lowering treatment up to one year after acute coronary syndrome: guidance from a French expert panel for the implementation of guidelines in practice, 2022, DOI: 10.23736/S0031-0808.22.04777-2.
<b>SIGN 2017</b>	Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease A national clinical guideline June 2017.
<b>Smith 2000</b>	Smith SC Jr, Greenland P, Grundy SM. AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. American Heart Association. Circulation. 2000 Jan 4-11;101(1):111-6.
<b>Syngowska 2012</b>	Syngowska E, Waśkiewicz A. Sposób żywienia osób z hipercholesterolemią stosujących odpowiednią dietę i niestosujących diety. Bromat. Chem. Toksykol. XLV, 2012, 3, str. 608-13.
<b>Szczeklik 2017</b>	Interna Szczeklika 2017. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017.
<b>Szymański 2014</b>	Szymański F.M. Hipercholesterolemia jako najbardziej rozpowszechniony czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. O czym warto pamiętać w codziennej praktyce? Choroby Serca i Naczyń 2014;11(4):204-211.
<b>UK 2022</b>	Current Perspectives on the Attainment of Lipid Modification Goals Relating to the Use of Statins and Ezetimibe for the Prevention of Cardiovascular Disease in the United Kingdom, 2022, Vascular Health and Risk Management, DOI: 10.2147/VHRM.S269879.
<b>USPSTF 2022</b>	Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Preventive Medication; <a href="https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/statin-use-in-adults-preventive-medication">https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/statin-use-in-adults-preventive-medication</a> , dostęp online: 2023.11.06.
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
<b>Węgrzyn 2011</b>	Węgrzyn A, Lewandowski P, Taszner M. i wsp. Hipercholesterolemia rodzinna - problemy diagnostyczne i terapeutyczne chorych z bardzo wysokim ryzykiem. Przewodnik Lekarza 2011; 1: 30-37.
<b>Witkowski 2022</b>	Artykuł „Kuriera Medycznego” 3/2022 dostępny na <a href="https://www.termedia.pl/mz/Jak-poprawic-leczenie-zaburzen-lipidowych-w-Polsce,47261.html">https://www.termedia.pl/mz/Jak-poprawic-leczenie-zaburzen-lipidowych-w-Polsce,47261.html</a>
<b>WHO</b>	<a href="https://apps.who.int/gho/data/view.main.2570?lang=en">https://apps.who.int/gho/data/view.main.2570?lang=en</a> , dostęp online: 2021.05.27.

- Wojakowski 2014** <https://www.mp.pl/pacjent/cholesterol/hipercholesterolemia/88295,hipercholesterolemia>, dostęp online: 2021.05.27.
- Wong 1991** Wong N.D., Wilson P.W.F., Kannel W.B. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 687-693.
- Wożakowska-Kapłon 2012** Wożakowska-Kapłon B., Zalecenia postępowania w dyslipidemii - propozycje algorytmu dla lekarzy rodzinnych. *Via Medica* 2012.
- Wożakowska-Kapłon 2014** Wożakowska-Kapłon B. Terapia hipercholesterolemii w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego – jaki cel, jaka statyna, jaka dawka? *Folia Cardiologica* 2014;9(1):55-66.
- Zdrojewski 2016** Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, Bandosz P, Rutkowski M, Stokwiszewski J, Gaciong Z, Banach M, Wojtyniak B, Pencina M, Wyrzykowski B. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiologia* 2016;74(3):213-23.
- Ziołkowski 2009** Ziołkowski M, Kubica A, Sinkiewicz W, Maciejewski J. Zmniejszanie umieralności na chorobę niedokrwinną serca w Polsce - sukces terapii czy prozdrowotnego stylu życia? *Folia Cardiologica Excerpta* 2009;4(5):265-272.