



Rosulip Plus[®] (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii (LDL-C powyżej 130 mg/dl) utrzymującej 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 – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ.



Kraków, listopad-grudzień 2014

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

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

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECIA 2012 ROKU	7
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	8
STRESZCZENIE	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	14
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	14
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	14
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	15
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	16
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	18
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	19
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	20
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	21
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	23
2.9. SYNTEZA DANYCH	23
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	27
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	28
4.1. WSTĘP	28
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	29
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO: ROZUWASTATYNY + EZETYMIBU (PRODUKT LECZNICZY ROSULIP PLUS®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDNIĄ KONTROLĘ HIPERCHOLESTEROLEMII PRZY POMOCY POJEDYNCZYCH SUBSTANCJI PODAWANYCH JEDNOCZEŚNIE W POSTACI ODDZIELNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH W TAKICH SAMYCH DAWKACH JAK DAWKI ZAWARTE W PREPARACIE ZŁOŻONYM	31
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO: ROZUWASTATYNY + EZETYMIBU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDNIĄ KONTROLĘ HIPERCHOLESTEROLEMII PRZY POMOCY POJEDYNCZYCH SUBSTANCJI PODAWANYCH JEDNOCZEŚNIE W POSTACI ODDZIELNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH W TAKICH SAMYCH DAWKACH JAK DAWKI ZAWARTE W PREPARACIE ZŁOŻONYM.....	31
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ROZUWASTATYNY I EZETYMIBU PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ W PORÓWNANIU DO ROZUWASTATYNY PODAWANEJ W MONOTERAPII	32
5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ROZUWASTATYNY I EZETYMIBU PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ PIERWOTNĄ W PORÓWNANIU DO ROZUWASTATYNY PODAWANEJ W MONOTERAPII – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE	37
5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ROZUWASTATYNY I EZETYMIBU PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ PIERWOTNĄ W PORÓWNANIU DO ROZUWASTATYNY PODAWANEJ W MONOTERAPII – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE	66
5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ROZUWASTATYNY I EZETYMIBU PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ PIERWOTNĄ W PORÓWNANIU DO EZETYMIBU PODAWANEGO W MONOTERAPII	69

5.3.1.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ROZUWASTATYNY I EZETYMIBU PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ PIERWOTNĄ W PORÓWNANIU DO EZETYMIBU PODAWANEGO W MONOTERAPII – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE	71
5.3.2.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ROZUWASTATYNY I EZETYMIBU PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ PIERWOTNĄ W PORÓWNANIU DO EZETYMIBU PODAWANEGO W MONOTERAPII – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE	75
6.	BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	76
6.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	76
6.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	76
7.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO: ROZUWASTATYNA + EZETYMIB	77
7.1.	DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH	77
7.2.	INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA	80
7.3.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	82
8.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	82
8.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	82
8.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	83
9.	DYSKUSJA	83
10.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	95
11.	WNIOSKI KOŃCOWE	98
12.	BIBLIOGRAFIA	103
13.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW	108
14.	ANEKS	111
14.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	111
14.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	120
14.3.	CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	121
14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	122
14.5.	ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA METAANALIZY	131
14.6.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	132
14.7.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	134
14.8.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	136
14.9.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ Z RANDOMIZACJĄ W SKALI JADAD	140
14.10.	OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ	142
14.11.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS	142
14.12.	OCENA BADAŃ W SKALI GRADE	143
14.13.	TABELE POMOCNICZE	144

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AHRO	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AK	Analiza kliniczna
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
apoA1	ang. <i>Apolipoprotein A1</i> ; Apolipoproteina A1
apoA2	ang. <i>Apolipoprotein A2</i> ; Apolipoproteina A2
apoB	ang. <i>Apolipoprotein B</i> ; Apolipoproteina B
apoC2	ang. <i>Apolipoprotein C2</i> ; Apolipoproteina C2
apoC3	ang. <i>Apolipoprotein C3</i> ; Apolipoproteina C3
apoE	ang. <i>Apolipoprotein E</i> ; Apolipoproteina E
bd.	Brak danych
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i> ; Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo MEDycyny Onkologicznej
FC	ang. <i>free-combinations</i> ; Stosowanie oddzielnych leków (politerapia)
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FDC	ang. <i>fixed-dose combinations</i> ; Złożone produkty lecznicze
FEC	ang. <i>free-equivalent combinations</i> ; Produkty lecznicze będące odpowiednikami złożonych produktów leczniczych, stosowane w oddzielnych preparatach

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

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie z randomizacją
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SPC	ang. <i>single-pill combinations</i> ; Produkty złożone
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
TG	Trójglicerydy
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WLR	Wykaz Leków refundowanych
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnic

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

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [37]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę w połączeniu z ezetymibem (Rosulip Plus[®], kapsułki twarde) względem wybranego komparatora – rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w analizowanym wskazaniu.
- II. Nie zidentyfikowano również badań spełniających kryteria włączenia służących ocenie stopnia stosowania się pacjentów do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) lub ich wytrwałości w stosowaniu się do ww. zaleceń (ang. *persistence*) w analizowanym wskazaniu w przypadku zastosowania preparatu złożonego zamiast terapii skojarzonej składnikami leku.
- III. W związku z powyższym założono, że efektywność kliniczna produktu leczniczego Rosulip Plus[®] (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) będzie porównywalna do skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu. Na tej podstawie w ocenie efektywności klinicznej produktu złożonego: rozuwastatyny i ezetymibu wykorzystano jedyne odnalezione badania kliniczne odnoszące się do terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego tj. badania dotyczące zastosowania rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii).
- IV. Uwzględniono 4 badania z randomizacją dotyczące zastosowania terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w analizowanym wskazaniu, 3 badania kliniczne o niższej wiarygodności, 1 badanie nieopublikowane, 2 publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa, 8 opracowań (badań) wtórnych.
- V. Zastosowanie rozuwastatyny i ezetymibu w ramach terapii skojarzonej (politerapii) u pacjentów z hipercholesterolemią względem monoterapii rozuwastatyną lub ezetymibem istotnie zmniejszyło poziom we krwi: cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, cholesterolu non-HDL, trójglicerydów względem wartości wyjściowych, przy dobrym profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej.
- VI. Badania o niższej wiarygodności uwzględnione w ramach niniejszej analizy klinicznej wykazały, że rozuwastatyna i ezetymib stosowane w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu hipercholesterolemii wpływają na zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, trójglicerydów oraz na zwiększenie stężenia cholesterolu HDL. Dodatkowo badania te potwierdziły, że politerapia jest dobrze tolerowana przez chorych z analizowanej populacji.
- VII. Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania analizowanego produktu potwierdziły, że rozuwastatynę i ezetymib charakteryzuje dobra tolerancja oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Wyniki badania z randomizacją o akronimie GRAVITY wykazały, że profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem był porównywalny z profilem bezpieczeństwa terapii skojarzonej za pomocą simwastatyny i ezetymibu u pacjentów z hipercholesterolemią.
- VIII. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały uprzednio włączone i przedstawione w ramach bieżącego opracowania.
- IX. Produkt złożony zawierający rozuwastatynę i ezetymib (Rosulip Plus[®]) stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu hipercholesterolemii.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) w porównaniu do wybranego komparatora – rozuwastatyny i ezetymibu stosowanych w ramach terapii skojarzonej (politerapia) w leczeniu hipercholesterolemii (definiowanej jako LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymującej 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) u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w analizowanym preparacie złożonym.

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [35], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [36] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [37],
- analizę przeprowadzono w oparciu o badania z randomizacją i bez randomizacji oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (badania z randomizacją) oraz skali *NOS* (badania obserwacyjne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono badań z randomizacją, jak również badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, bezpośrednio porównujących produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib z politerapią rozuwastatyną i ezetymibem w analizowanym wskazaniu.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 4 badania z randomizacją dotyczące zastosowania terapii skojarzonej rozuwastatyny i ezetymibu w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w analizowanym wskazaniu (badanie o akronimie *EXPLORER* [1]–[2], badanie o akronimie *ACTE* [3]–[4], badanie *Kawashiri* i wsp. 2012 [5] oraz badanie *Kosoglou* i wsp. 2004 [6], [7]), przy czym w ramach badania [6]–[7] rozpatrywano również porównanie politerapii z zastosowaniem ezetymibu w monoterapii,
- 3 badania kliniczne o niższej wiarygodności (2 badania prospektywne [8], [9], oraz 1 opis przypadku [10]),
- 1 badanie nieopublikowane [11],
- 2 publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa (Charakterystyka Produktu Leczniczego Rosulip Plus® [12], badanie z randomizacją o akronimie *GRAVITY* [13]),
- 8 opracowań (badań) wtórnych (3 przeglądy systematyczne [15], [16], [17], 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą [18], [19], 1 raport HTA [20], 2 protokołów z przeglądów systematycznych [21], [22]).

W wyniku **przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych** nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie stwierdzenie klinicznej przewagi produktu złożonego (ang. *fixed-dose combinations*; FDC/ ang. *single-pill combinations*; SPC) względem produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (ang. *free-equivalent combinations*, FEC/ ang. *free-combinations*, FC) w terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu chorych na hipercholesterolemię oraz badań spełniających kryteria włączenia służących ocenie stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*), wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) w analizowanym wskazaniu.

Wyniki:

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w analizowanym wskazaniu.

W związku z powyższym **założono, że efektywność kliniczna produktu leczniczego Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) będzie porównywalna do skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu.** Na tej podstawie w ocenie efektywności klinicznej produktu leczniczego Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) wykorzystano jedyne odnalezione badania kliniczne odnoszące się do stosowania terapii skojarzonej za pomocą produktów wchodzących w skład analizowanego preparatu złożonego tj. badania dotyczące zastosowania rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii).

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono cztery badania z randomizacją porównujące zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną (badanie o akronimie EXPLORER [1]–[2], badanie o akronimie ACTE [3]–[4], badanie Kawashiri i wsp. 2012 [5] oraz badanie Kosoglou i wsp. 2004 [6], [7]), przy czym w ramach badania [6]–[7] rozpatrywano również porównanie politerapii z zastosowaniem ezetymibu w monoterapii.

Stosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 40 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem:** osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu LDL < 100 mg/dl, cholesterolu LDL < 70 mg/dl, uzyskania stężenia cholesterolu non-HDL (< 130 mg/dl) i stężenia cholesterolu LDL (< 100 mg/dl) w subpopulacji pacjentów, których początkowe stężenie TG wynosiło ≥ 200 mg/dl [1],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją:** stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia cholesterolu LDL, stężenia cholesterolu non-HDL, stężenia trójglicerydów, stężenia apolipoproteiny B, stężenia białka C-reaktywnego względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą różnicą w zakresie zmiany** wskaźnika: stężenia cholesterolu LDL do stężenia cholesterolu HDL, stężenia trójglicerydów do stężenia cholesterolu HDL, stężenia cholesterolu non-HDL do stężenia cholesterolu HDL, stężenia apolipoproteiny B do stężenia apolipoproteiny A1 względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1].

Stosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 5 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem:** osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu LDL < 70 mg/dl w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją:** stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia cholesterolu LDL, stężenia cholesterolu non-HDL, stężenia apolipoproteiny B względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą różnicą w zakresie zmiany** wskaźnika: stężenia cholesterolu LDL do stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3].

Stosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 20 mg wiąże się z:

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem:** osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu LDL < 70 mg/dl [3],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją:** stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia cholesterolu LDL, stężenia cholesterolu non-HDL, stężenia apolipoproteiny B względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3], stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni [5],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą różnicą w zakresie zmiany** wskaźnika: stężenia cholesterolu LDL do stężenia cholesterolu HDL, stężenia cholesterolu non-HDL do stężenia cholesterolu HDL, stężenia apolipoproteiny B do stężenia apolipoproteiny A1 wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3].

Stosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją:** stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 i 14 dni,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem redukcji** stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni [6].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie zmiany:** stężenia cholesterolu całkowitego [5], stężenia cholesterolu LDL [5], stężenia cholesterolu HDL [1], [3], [5], [6], stężenia trójglicerydów [5], [6], stężenia lipoprotein [5], stężenia apolipoproteiny B [5], stężenia apolipoproteiny A1 [1], [5], stężenia apolipoproteiny A2 [5], stężenia apolipoproteiny C2 [5], stężenia apolipoproteiny C3 [5], stężenia apolipoproteiny E [5] względem wartości początkowych.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wykazano, że **podanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** jakichkolwiek działań niepożądanych [1], [6], przynajmniej 1 działania niepożądanego [3], poważnych działań niepożądanych [1], [3], poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [3], poważnych działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu [3], poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu związanych z zastosowanym leczeniem [3], działań niepożądanych prowadzących do zgonu [1], [3], działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu [1], [3], działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu związanych z zastosowanym leczeniem [3], działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem [1], [3], dolegliwości układu mięśniowo-szkieletowego [6], bólu mięśniowego [6], działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 2\%$ w każdej z grup, takich jak: ból mięśni, nudności, zwiększone stężenie ALAT, dusznica bolesna [1].

Stosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii ezetymibem w dawce 10 mg wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją:** stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 i 14 dni, stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 dni [6],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem redukcji** stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 i 14 dni [6],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie zmiany** stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni [6].

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że **podanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii ezetymibem wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** jakichkolwiek działań niepożądanych, bólu mięśniowego w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni [6].

Badania o niższej wiarygodności:

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej **badań o niższej wiarygodności** [8], [9], [10] wskazują na skuteczność kliniczną oraz dobrą tolerancję rozuwastatyny i ezetymibu stosowanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) u pacjentów hipercholesterolemią.

Wyniki badania [8] wykazały, że zastosowanie politerapii ezetymibem i rozuwastatyną u chorych z ciężką hipercholesterolemią (w tym u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną) wiąże się z istotnym zmniejszeniem stężenia cholesterolu LDL o 29% cholesterolu frakcji non-HDL o 26%, trójglicerydów o 5%, a także białka C-reaktywnego o 24% i apolipoproteiny B o 18% (\pm 12%). Zastosowana terapia była również dobrze tolerowana, a w badaniu nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [8]. Z kolei w badaniu [9] wykazano skuteczność kliniczną oraz dobrą tolerancję terapii skojarzonej za pomocą ezetymibu i statyny u pacjentów z różnymi rodzajami dyslipidemii (głównie pierwotną hipercholesterolemią lub złożoną hiperlipidemią). Wyniki badania potwierdziły większą skuteczność terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii ezetymibem. Wykazano zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów odpowiednio o 25,3%, 31,4%, 28,9% w przypadku zastosowania ezetymibu w porównaniu z zastosowaniem ezetymibu i lekiem z grupy statyn. Dodatkowo wykazano, że zastosowanie ezetymibu w połączeniu z rozuwastatyną powoduje istotne zmniejszenie cholesterolu całkowitego (27,7%), cholesterolu LDL (33,1%) i trójglicerydów (32,9%). Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie terapii skojarzonej było dobrze tolerowane. Większość zgłaszanych działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem [9].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Wyniki raportowane w publikacjach uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [12], [13] wskazują na dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa połączenia rozuwastatyny i ezetymibu stosowanych w ramach monoterapii oraz terapii skojarzonej. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu rozuwastatyny i ezetymibu podawanych oddzielnie to: zaburzenia endokrynologiczne (cukrzyca), zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, zawroty głowy), zaburzenia żołądka i jelit (zaparcia, nudności, ból brzucha, biegunka, wzdęcia), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból mięśni), zaburzenia ogólne (osłabienie, zmęczenie) i w miejscu podania oraz zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych (zwiększona aktywność ALAT i/lub AspAT) [12]. Wyniki analizy przeprowadzonej przez Autorów badania o akronimie GRAVITY [13] wykazały, że profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 lub 20 mg i ezetymibem w dawce 10 mg był porównywalny z profilem bezpieczeństwa terapii skojarzonej simwastatyną w dawce 40 lub 80 mg i ezetymibem w dawce 10 mg u pacjentów z hipercholesterolemią. Co więcej działania niepożądane występowały z podobną częstością we wszystkich analizowanych grupach [14].

Opracowania (badania) wtórne:

Autorzy niniejszej analizy, podobnie jak autorzy opracowań (badań) wtórnych [15]–[22] nie odnaleźli badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano zastosowanie produktu złożonego: rozuwastatyna + ezetymib w porównaniu do wybranego komparatora – rozuwastatyny i ezetymibu stosowanych w ramach terapii skojarzonej (politerapia) w leczeniu hipercholesterolemii.

Niemniej zidentyfikowane badania wtórne [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22] potwierdzają skuteczność politerapii rozuwastatyną i ezetymibem w analizowanym wskazaniu. Wyniki są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały uprzednio włączone i przedstawione w ramach bieżącej analizy.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Wnioski z analizy klinicznej:

Podsumowując, zastosowanie rozuwastatyny i ezetymibu w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu hipercholesterolemii (LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymującej 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 – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym) wiązało się ze skutecznym obniżeniem stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i non-HDL, trójglicerydów, apolipoproteiny B, stężenia białka C-reaktywnego.

Leczenie skojarzone z zastosowaniem rozuwastatyny i ezetymibu było dobrze tolerowane przez pacjentów. Zatem, stosowanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib powinna cechować co najmniej podobna skuteczność kliniczna i zbliżony profil bezpieczeństwa, co terapię skojarzoną opartą na podawaniu ww. leków w oddzielnych preparatach, w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej w analizowanej populacji chorych.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) wskazanego w leczeniu hipercholesterolemii LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymującej 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 – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym, w porównaniu do wybranego komparatora – rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii).

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [35], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [36] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [37].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

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

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



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

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

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [35] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

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

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

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

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 03.11.–07.11.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 07.11.2014). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

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

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

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

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

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

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

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

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

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*,

Cochrane Library, Embase oraz w innych bazach w dniach 03.11.–07.11.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 07.11.2014). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

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

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): stanowią dorośli chorzy u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w analizowanym preparacie złożonym,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie produktu leczniczego Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde),
- komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*): rozuwastatyna i ezetymib podawane w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii),
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona: zmianą średniego stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL (ang. *low-density lipoprotein*), osiągnięciem docelowych wartości stężenia cholesterolu całkowitego (<200 mg/dl – 5,2 mmol/L) oraz cholesterolu LDL (135 mg/dl – 3,5 mmol/L), koniecznością przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji, ryzykiem zgonu z jakichkolwiek przyczyn) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych – ogółem, ciężkich, poważnych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – badania z randomizacją i bez randomizacji dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili: dorośli chorzy u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w analizowanym preparacie złożonym,

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę w połączeniu z ezetymibem względem wybranego komparatora – rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii),
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego: rozuwastatyna + ezetymib względem wybranego komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu,
- w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) produktu złożonego: rozuwastatyna + ezetymib z wybranym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie produktu złożonego: rozuwastatyna + ezetymib i wybranego komparatora z naturalnym przebiegiem choroby,
- badania z randomizacją, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, badań z randomizacją wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

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

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

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),

- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*[®].

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

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

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

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

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

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



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

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

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

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

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

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTM [35].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę wiarygodności badań bez randomizacji z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTM [35]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań bez randomizacji (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania).

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

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

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

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

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *standard deviation*; SD) lub błędu standardowego (ang. *standard error*; SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami,

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

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

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

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *relative benefit*, RB) i 95% przedziału ufności

(95% CI, ang. *confidence interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *number needed to treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *number needed to harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *confidence interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *number needed to treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *number needed to harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [38].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

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

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałem ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR/WMD/MD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM METAANALIZA)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do metaanalizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head to head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [39], [41], [42], [43], [44], [45], [46].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [42] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [43], [44], [45], [46].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub metaanalizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny

komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

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

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

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

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

, gdzie:

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

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

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

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

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

2.9.4. Zestawienie danych

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej – produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib z wybranym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną) – podanie rozuwastatyny i ezetymibu w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [37]).

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie hipercholesterolemii pierwotnej), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [40].

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

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli chorzy, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w analizowanym preparacie złożonym.

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę w połączeniu z ezetymibem (produkt leczniczy Rosulip Plus®, kapsułki twarde).

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi podanie rozuwastatyny i ezetymibu w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii).

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

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - zmiana średniego stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL,

- osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu całkowitego (<200 mg/dl – 5,2 mmol/L) oraz cholesterolu LDL (135 mg/dl – 3,5 mmol/L),
- konieczność przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji,
- zgon z jakichkolwiek przyczyn.
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych),
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
 - zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

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

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

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

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

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

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

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo] dotyczących stosowania produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej – politerapii) w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Referencja
Badania z randomizacją				
Pacjenci z hipercholesterolemią i historią choroby wieńcowej lub klinicznymi objawami miażdżycy lub 10-letnim ryzykiem choroby wieńcowej >20%	Rozuwastatyna i ezetymib <i>vs</i> rozuwastatyna	Bezpośrednie	-	[1]–[2]
Pacjenci z hipercholesterolemią z umiarkowanie wysokim ryzykiem choroby wieńcowej (LDL <100 mg/dl, 10-letnie ryzyko między 10–20%) lub wysokim ryzykiem choroby wieńcowej (LDL <70 mg/dl, 10-letnie ryzyko >20%)				[3]–[4]
Pacjenci z rodzinną heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii				[5]
Pacjenci z hipercholesterolemią (LDL ≥130 mg/dl [3,37 mmol/l])				[6]–[7]
	Rozuwastatyna i ezetymib <i>vs</i> ezetymib			
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie	Referencja	
Badania o niższej wiarygodności				
Pacjenci z ciężką hipercholesterolemią (w tym z hipercholesterolemią rodzinną)	Badanie prospektywne	Rozuwastatyna <i>vs</i> rozuwastatyna i ezetymib	[8]	
Dorośli pacjenci z różnym rodzajem dyslipidemii (głównie pierwotną hipercholesterolemią lub złożoną hiperlipidemią)		Ezetymib <i>vs</i> ezetymib i statyna	[9]	
Pacjent w wieku 32 lat ze zdiagnozowaną heterozygotyczną	Opis przypadku	Rozuwastatyna i ezetymib	[10]	

hipercholesterolemią rodzinną			
Badanie nieopublikowane (rejestr badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov)			
Chorzy z hipercholesterolemią w wieku między 18. a 80. rokiem życia.	Badania interwencyjne, z randomizacją, II fazy	Rozuwastatyna i ezetymib <i>vs</i> rozuwastatyna	[11]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci z hipercholesterolemią	EMA (ChPL, EPAR)	Rozuwastatyna i ezetymib	[12]
	Raporty FDA		-
	Raporty <i>Health Canada</i>		-
	Inne dowody naukowe (opracowania pierwotne)		[13]–[14]
Opracowania (badania) wtórne			
Pacjenci z hipercholesterolemią	Przeglądy systematyczne	Rozuwastatyna i ezetymib <i>vs</i> rozuwastatyna	[15], [16], [17]
	Przeglądy systematyczne z metaanalizą		[18], [19]
	Metaanalizy		-
	Raporty HTA		[20]
	Analizy zbiorcze		-
	Protokoły z przeglądów systematycznych		[21], [22]

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO: ROZUWASTATYNY + EZETYMIBU (PRODUKT LECZNICZY ROSULIP PLUS®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDNIĄ KONTROLĘ HIPERCHOLESTEROLEMII PRZY POMOCY POJEDYNCZYCH SUBSTANCJI PODAWANYCH JEDNOCZEŚNIE W POSTACI ODDZIELNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH W TAKICH SAMYCH DAWKACH JAK DAWKI ZAWARTE W PREPARACIE ZŁOŻONYM

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO: ROZUWASTATYNY + EZETYMIBU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDNIĄ KONTROLĘ HIPERCHOLESTEROLEMII PRZY POMOCY POJEDYNCZYCH SUBSTANCJI PODAWANYCH JEDNOCZEŚNIE W POSTACI ODDZIELNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH W TAKICH SAMYCH DAWKACH JAK DAWKI ZAWARTE W PREPARACIE ZŁOŻONYM

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę w połączeniu z ezetymibem (Rosulip Plus®, kapsułki twarde) w leczeniu hipercholesterolemii (LDL-C powyżej 130 mg/dl, utrzymującej 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 – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w analizowanym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach), względem wybranego komparatora – rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii). W związku z powyższym **założono, że efektywność kliniczna produktu leczniczego Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) będzie porównywalna do skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu.** Na tej podstawie w ocenie efektywności klinicznej produktu leczniczego Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) wykorzystano jedyne odnalezione badania kliniczne odnoszące się do zastosowania terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego tj. badania dotyczące zastosowania rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii).

5.1. Analiza efektywności klinicznej produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak zawarte w preparacie złożonym



5.2. Analiza efektywności klinicznej rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią w porównaniu do rozuwastatyny podawanej w monoterapii

Dodatkowo, przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) z rozuwastatyną lub ezetymibem stosowanych w monoterapii w analizowanym wskazaniu. Porównanie takie umożliwiłoby ocenę stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego (rozuwastatyna + ezetymib), mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipolipemizującego. Należy jednak zaznaczyć, że rozuwastatyna czy ezetymib stosowane w monoterapii nie stanowią odpowiednich komparatorów dla ocenianej interwencji (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) w zakresie analizowanego wskazania klinicznego. Zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem jedyną interwencją, która będzie mogła być bezpośrednio zastąpiona przez ocenianą technologię lekową (tj. produkt złożony zawierający rozuwastatynę + ezetymib) jest terapia skojarzona (politerapia) za pomocą rozuwastatyny i ezetymibu, podawanych w odrębnych preparatach [47].

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ROZUWASTATYNY I EZETYMIBU PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ W PORÓWNANIU DO ROZUWASTATYNY PODAWANEJ W MONOTERAPII

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano trzy badania z randomizacją III fazy oraz jedno badanie z randomizacją I fazy dotyczące oceny efektywności klinicznej terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w leczeniu chorych z hipercholesterolemią – badanie o akronimie EXPLORER [1]–[2] opisane w 2. referencjach pierwotnych (1. publikacja pełnotekstowa [1]; 1. publikacja stanowiąca dane z rejestru [protokoły + wstępne wyniki] [2]), badanie o akronimie ACTE [3]–[4] opisane w 2. referencjach pierwotnych (1. publikacja pełnotekstowa [3]; 1. publikacja zawierająca dane z rejestru [protokoły + wstępne wyniki] [4]), badanie Kawashiri i wsp. 2012 [5] opisane w 1. referencji (1. publikacja pełnotekstowa [5]) oraz badanie Kosoglou i wsp. 2004 [6]–[7] opisane w 2. referencjach pierwotnych (1. publikacja pełnotekstowa [6]; 1. publikacja zawierająca dane z rejestru [protokoły + wstępne wyniki] [7]). Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki zidentyfikowanych badań z randomizacją.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach z randomizacją [1]–[2], [3]–[4], [5], [6]–[7].

Punkt końcowy	Badanie			
	Badanie o akronimie EXPLORER [1]–[2]	Badanie o akronimie ACTE [3]–[4]	Kawashiri i wsp. 2012 [5]	Kosoglou i wsp. 2004 [6]–[7]
Skuteczność kliniczna				
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli stężenie cholesterolu LDL <100 mg/dl	+	-	-	-
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli stężenie cholesterolu non-HDL (ang. <i>non high-density lipoprotein cholesterol</i>) (<130 mg/dl) i LDL (<100 mg/dl)	+	-	-	-
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli stężenie cholesterolu LDL <70 mg/dl	+	+	-	-
Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych	+	+	+	+
Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych	+	+	+	+
Zmiana stężenia cholesterolu HDL (ang. <i>high-density lipoprotein</i>) względem wartości początkowych	+	+	+	+
Zmiana stężenia cholesterolu non-HDL względem wartości początkowych	+	+	-	-
Zmiana stężenia trójglicerydów (TG) względem wartości początkowych	+	+	+	+
Zmiana wskaźnika stężenia cholesterolu LDL do HDL względem wartości początkowych	+	+	-	-
Zmiana wskaźnika stężenia trójglicerydów (TG) do cholesterolu HDL względem wartości początkowych	+	-	-	-
Zmiana wskaźnika stężenia cholesterolu non-HDL do HDL względem wartości początkowych	+	+	-	-
Zmiana stężenia lipoprotein względem wartości początkowych	-	-	+	-
Zmiana stężenia apolipoproteiny B (ApoB) względem wartości początkowych	+	+	+	-
Zmiana stężenia apolipoproteiny A1 (ApoA1) względem wartości początkowych	+	+	+	-
Zmiana stężenia apolipoproteiny A2 (ApoA2) względem wartości początkowych	-	-	+	-
Zmiana stężenia apolipoproteiny C2 (ApoC2) względem wartości początkowych	-	-	+	-
Zmiana stężenia apolipoproteiny C3 (ApoC3) względem wartości początkowych	-	-	+	-
Zmiana stężenia apolipoproteiny E (ApoE) względem wartości początkowych	-	-	+	-
Zmiana wskaźnika stężenia apolipoproteiny B (ApoB) do apolipoproteiny A1 (ApoA1) względem wartości początkowych	+	+	-	-
Zmiana stężenia białka C-reaktywnego względem	+	+	-	-

Punkt końcowy	Badanie			
	Badanie o akronimie EXPLORER [1]–[2]	Badanie o akronimie ACTE [3]–[4]	Kawashiri i wsp. 2012 [5]	Kosoglou i wsp. 2004 [6]–[7]
wartości początkowych				
Profil bezpieczeństwa				
Jakiegokolwiek działanie niepożądane, poważne działanie niepożądane, działanie niepożądane prowadzące do zgonu, działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, działanie niepożądane prowadzące do rezygnacji z udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni	+	+		
Poszczególne działania niepożądane w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni	+	-	-	-
Przynajmniej 1 działanie niepożądane, poważne działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, poważne działanie niepożądane prowadzące do rezygnacji z udziału w badaniu, poważne działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do rezygnacji z udziału w badaniu związane z zastosowanym leczeniem, działanie niepożądane prowadzące do rezygnacji z udziału w badaniu związane z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni	-	+	-	-
Jakiegokolwiek działanie niepożądane, działanie niepożądane związane z dolegliwościami ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, poszczególne działania niepożądane w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni.	-	-	-	+

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

W badaniu o akronimie EXPLORER [1]–[2] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*). Populacja ITT (N=235) definiowana była jako wszyscy pacjenci, u których dokonano ≥ 1 pomiaru stężenia lipidów na początku badania oraz ≥ 1 pomiaru lipidów w trakcie badania oraz którym podano co najmniej 1 dawkę leku. W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa (N=238), definiowanej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 6 tygodni. Zastosowane dawki leków wyniosły odpowiednio: **rozuwastatyna 40 mg, ezetymib 10 mg** [1]. Zastosowane dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Ridlip® (rozuwastatyna) [48], Ezetrol® (ezetymib) [49]. Dawka ezetymibu równa 10 mg jest również zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) [12].

W badaniu o akronimie ACTE [3]–[4] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji FAS (ang. *full analysis set*) i PP (ang. *per protocol*). Populacja FAS (N=440) definiowana była jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji, u których dokonano z co najmniej 1 pomiaru stężenia lipidów we krwi (poza wartością początkową); populacja PP obejmowała 414 pacjentów (nie podano

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



definicji). W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa (N=440), definiowanej jako wszyscy pacjenci, którzy zostali poddani leczeniu (wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku). Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 6 tygodni. Zastosowane dawki leków wyniosły odpowiednio: **rozuwastatyna 5 mg i ezetymib 10 mg, rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg, rozuwastatyna 10 mg, 20 mg** [3]. Zastosowane dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) [12], Ridlip® (rozuwastatyna) [48].

W badaniu Kawashiri i wsp. 2012 [5] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji obejmującej 17 pacjentów. Wyniki raportowano dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni (faza I badania), 8 tygodni (faza II) oraz 8 tygodni (faza III badania). Wszyscy uczestnicy badania do 4 tygodnia stosowali rozuwastatynę w dawce 5 mg/dzień, a przez następne 4 tygodnie stosowali rozuwastatynę w dawce 10 mg/dzień. W 8 tygodniu badania uczestników przydzielono do dwóch grup. Grupa pierwsza otrzymywała przez 8 tygodni rozuwastatynę w dawce 20 mg/dzień, a grupie drugiej podawano rozuwastatynę w dawce 10 mg/dzień i ezetymib w dawce 10 mg/dzień (Faza I badania). W fazie II badania grupie pierwszej podawano przez kolejne 8 tygodni rozuwastatynę w dawce 10 mg/dzień i ezetymib w dawce 10 mg/dzień, grupa druga otrzymywała rozuwastatynę w dawce 20 mg/dzień. W fazie II badania obie grupy otrzymywały przez kolejne 8 tygodni (od 16 do 24 tygodnia) rozuwastatynę w dawce 20 mg/dzień i ezetymib w dawce 10 mg/dzień. W fazie III badania dodatkowo obie grupy stosowały colestimid (lek wiążący kwasy żółciowe) w dawce 3,62 g/2 razy na dzień. W niniejszej analizie przedstawiono jedynie dane dotyczące I fazy badania. Zastosowane dawki leków w I fazie wyniosły odpowiednio: **rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg, rozuwastatyna 20 mg** [5]. Dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) [12], Ridlip® (rozuwastatyna) [48].

W badaniu Kosoglou i wsp. 2004 [6]–[7] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji obejmującej 40 pacjentów. Wyniki raportowano dla okresu obserwacji wynoszącego 14 dni. Zastosowane dawki leków wyniosły odpowiednio: **rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg, rozuwastatyna 10 mg, ezetymib 10 mg** [6]. Zastosowane dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) [12], Ridlip® (rozuwastatyna) [48], Ezetrol® (ezetymib) [49].

Ponieważ zidentyfikowano cztery badania kliniczne porównujące zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną w analizowanym wskazaniu, Autorzy niniejszego opracowania rozważyli możliwość przeprowadzenia metaanalizy wyników tych badań. Ostatecznie przeprowadzenie agregacji wyników okazało się niemożliwe w przypadku zidentyfikowanych badań, ze względu na: różnice w metodologii badań (badania III fazy *vs* badanie I fazy – badanie Kosoglou i wsp. 2004 [6]–[7] było badaniem I fazy, jednak po dokładnej analizie jego protokołu okazało się, że układ tego badania nie jest charakterystyczny dla typowego badania I fazy. W badaniu tym populacja obejmowała nie zdrowych ochotników lecz pacjentów z hipercholesterolemią – LDL ≥ 130 mg/dl [3,37 mmol/l]. W związku z powyższym badanie to nie zostało wykluczone z przeglądu systematycznego); badanie z podwójnie zamaskowaną próbą *vs* badanie bez zamaskowania próby – badanie otwarte, różny schemat podania i dawkowania ocenianych preparatów, a także różny wynik oceny stopnia wiarygodności ww. badań w skali *Jadad* (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 14.5).

W niniejszej analizie uwzględniono jedynie badania z randomizacją, które oceniały efektywność kliniczną terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem podawanych w dawkach zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego **Rosulip Plus[®]** (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) [12], który zawiera **rozuwastatynę w dawce 10 mg lub 20 mg i ezetymib w dawce 10 mg**. Dodatkowo do analizy włączono badania, w których dawka rozuwastatyny podawana w ramach terapii skojarzonej z ezetymibem jest zarejestrowana w Polsce. Obecnie (grudzień 2014 rok), zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia [50] na rynku leków refundowanych w Polsce znajdują się następujące prezentacje rozuwastatyny: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg. W związku z powyższym z analizy klinicznej wykluczono badania z randomizacją [30]–[31], [32], [33], [34], w których rozuwastatynę stosowano w dawce wynoszącej 2,5 mg.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ROZUWASTATYNY I EZETYMIBU PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ PIERWOTNĄ W PORÓWNANIU DO ROZUWASTATYNY PODAWANEJ W MONOTERAPII – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

5.2.1.1. ODSETEK PACJENTÓW, KTÓRZY OSIĄGNIĘLI STĘŻENIE CHOLESTEROLU LDL <100 MG/DL

Tabela 3. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=235 n (%)	Grupa kontrolna N=230 n (%)	RB [95% CI]*	Wartość p**	NNT/ NNH [95% CI]*
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli stężenie cholesterolu LDL <100 mg/dl	[1]	186* (79,1%)	216* (94,0%)	0,84 [0,78; 0,90]	p<0,001	7 [5; 12]

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 6 tygodni [1]. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Przepisano z publikacji referencyjnej [1].

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 40 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu LDL <100 mg/dl (parametr NNT wyniósł 7 co oznacza, że podanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem 7 chorym zamiast rozuwastatyny w monoterapii spowoduje, że u jednego z nich zostanie osiągnięte stężenie cholesterolu LDL <100 mg/dl w analizowanym okresie obserwacji [1]).

5.2. Analiza efektywności klinicznej rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią w porównaniu do rozuwastatyny podawanej w monoterapii



5.2.1.2. ODSETEK PACJENTÓW, KTÓRZY OSIĄGŃĘLI STĘŻENIE CHOLESTEROLU non-HDL (<130 MG/DL) I LDL (<100 MG/DL) I U KTÓRYCH WYJŚCIOWE STĘŻENIE TG WYNOŚIŁO ≥200 MG/DL

Tabela 4. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną [1].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=88 n (%)	Grupa kontrolna N=80 n (%)	RB [95% CI]*	Wartość p**	NNT/ NNH [95% CI]*
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli stężenie cholesterolu non-HDL (<130 mg/dl) i LDL (<100 mg/dl)	[1]	81* (92,0%)	55* (68,8%)	1,34 [1,16; 1,60]	p<0,001	5 [3; 9]

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 6 tygodni [1]. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Przepisano z publikacji referencyjnej [1],

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 40 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:

- **istotnie statystycznie (p<0,05) większym prawdopodobieństwem** uzyskania stężenia cholesterolu non-HDL (<130 mg/dl) i stężenia cholesterolu LDL (<100 mg/dl) w subpopulacji pacjentów, u których początkowe stężenie TG wynosiło ≥200 mg/dl (parametr NNT wyniósł 5 co oznacza, że podanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem 5 chorym zamiast monoterapii rozuwastatyną spowoduje, że u jednego z nich zostanie osiągnięte docelowe stężenie cholesterolu frakcji non-HDL (<130 mg/dl) i stężenie cholesterolu LDL (<100 mg/dl) w analizowanym okresie obserwacji [1]).

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



5.2.1.3. ODSETEK PACJENTÓW, KTÓRZY OSIĄGNIĘLI STĘŻENIE CHOLESTEROLU LDL <70 MG/DL

Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p**	NNT/NNH [95% CI]*
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli stężenie cholesterolu LDL <70 mg/dl	[1]	156*/196 (79,6%)	69*/197 (35,0%)	2,27 [1,87; 2,80]	p<0,001	3 [2; 3]
	[3]\$	31*/98 (31,6%)	12*/96 (12,5%)	2,53 [1,41; 4,63]	p<0,001	6 [4; 14]
	[3]\$\$	63*/121 (53,7%)	26*/121 (21,5%)	2,42 [1,67; 3,57]	p<0,001	4 [3; 6]

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 6 tygodni [1], [3]. \$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 5 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10 mg [3]. \$\$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 20 mg [3]. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Przepisano z publikacji referencyjnej [1], [3].

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 40 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:

- **istotnie statystycznie (p<0,05) większym prawdopodobieństwem** osiągnięcia stężenia cholesterolu LDL <70 mg/dl (parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem 3 chorym zamiast monoterapii rozuwastatyną spowoduje, że u jednego z nich zostanie osiągnięte stężenie cholesterolu LDL <70 mg/dl w analizowanym okresie obserwacji [1]).

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 5 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:

- **istotnie statystycznie (p<0,05) większym prawdopodobieństwem** osiągnięcia stężenia cholesterolu LDL <70 mg/dl (parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem 6 chorym zamiast monoterapii rozuwastatyną spowoduje, że u jednego z nich zostanie osiągnięte stężenie cholesterolu LDL <70 mg/dl w analizowanym okresie obserwacji [3]).

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 20 mg wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** osiągnięcia stężenia cholesterolu LDL < 70 mg/dl (parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że podanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem 4 chorym zamiast monoterapii rozuwastatyną spowoduje, że u jednego z nich zostanie osiągnięte stężenie cholesterolu LDL < 70 mg/dl w analizowanym okresie obserwacji [3]).

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



5.2.1.4. ZMIANA STĘŻENIA CHOLESTEROLU CAŁKOWITEGO WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 6. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3], [5], [6].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana				Grupa kontrolna				WMD [95% CI]	Wartość p ^{^^}
		N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SE/SD	Wartość końcowa Średnia ± SE/SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna	N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SE/SD	Wartość końcowa Średnia ± SE/SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna		
Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych	[1]#	235	276,00 ± bd.	134,00 ± bd.	-142,00; -51,00%***	230	278,00 ± bd.	162,00 ± bd.	-116,00; -42,00%***	-**	p<0,001***
	[3]#\$	98\$	188,00 ± 29,00	bd.	-10,70%***	96\$	182,00 ± 29,00	bd.	-3,90%***	-**	p<0,01**
	[3]#\$	121\$	183,00 ± 32,00	bd.	-14,30%***	121\$	178,00 ± 31,00	bd.	-4,10%***	-**	p<0,001***
	[5]#	8	365,10 ± 48,70	178,60 ± 13,30	-186,50 ± 5,12*	9	393,90 ± 38,30	214,70 ± 20,60	-179,20 ± 14,49*	-7,3 [-17,91; 3,31]*	p>0,05*
	[6]# #&	12	5,53 ± 0,08	3,21 ± 0,10	-2,32 ± 0,04*	12	6,10 ± 0,31	4,32 ± 0,18	-1,78 ± 0,10*	-1,54 [-1,60; -1,48]*	p<0,05*
	[6]# #&&			2,80 ± 0,11	-2,73 ± 0,04*			3,77 ± 0,16	-2,33 ± 0,10*	-0,40 [-0,46; -0,34]*	p<0,05*

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 6 tygodni [1], [3], 16 tygodni [5], &-7 dni [6], &&-14 dni [6]. bd. – brak danych. [^]Liczba chorych w grupie. #Wartości podane w mg/dl. ##Wartości podane w mmol/L. \$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 5 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10 mg [3]. \$\$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 20 mg [3]. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Nie było możliwości obliczenia parametru MD/WMD ze względu na brak wystarczającej ilości danych; w publikacjach referencyjnych również nie podano wartości tych parametrów [1], [3]. ***Przepisano z publikacji referencyjnej [1], [3] - Supplement. ^^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 40 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją** stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 5 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją** stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 20 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją** stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją** stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 i 14 dni [6].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie zmiany** stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni [5].

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



5.2.1.5. ZMIANA STĘŻENIA CHOLESTEROLU LDL WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 7. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3], [5], [6].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana				Grupa kontrolna				WMD [95% CI]	Wartość p ^{^^}
		N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SE/SD	Wartość końcowa Średnia ± SE/SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna	N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SE/SD	Wartość końcowa Średnia ± SE/SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna		
Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych	[1]#	235	189,00 ± bd.	57,00 ± bd.	-132,00; -70,00%***	230	191,00 ± bd.	82,00 ± bd.	-1096,00; -57,00%***	-**	p<0,001***
	[3]# \$	98\$	107,00 ± 23,00	bd.	-17,90%***	96\$	102,00 ± 23,00	bd.	-5,60%***	-**	p<0,001***
	[3]# \$\$	121\$	101,00 ± 27,00	bd.	-23,70%***	121\$	98,00 ± 25,00	bd.	-6,30%***	-**	p<0,001***
	[5]#	8	283,1 ± 41,0	110,1 ± 12,7	-173,00 ± 15,17*	9	308,6 ± 33,6	141,7 ± 15,80	-166,90 ± 12,38*	-6,1 [-20,87; 8,67]*	p>0,05*
	[6]# #&	12	3,84 ± 0,10	1,79 ± 0,10	-2,05 ± 0,04*	12	4,34 ± 0,25	2,82 ± 0,15	-1,52 ± 0,08*	-0,53 [-0,58; -0,48]-	p<0,05*
	[6]# #&&			1,49 ± 0,10	-2,35 ± 0,04*			2,37 ± 0,16	-1,97 ± 0,09*	-0,38 [-0,44; -0,32]*	p<0,05*

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 6 tygodni [1], [3], 16 tygodni [5], &-7 dni [6], &&-14 dni [6]. bd. – brak danych. [^]Liczba chorych w grupie. #Wartości podane w mg/dl. ##Wartości podane w mmol/L. \$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 5 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10 mg [3]. \$\$ Zastosowana dawka: rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 20 mg [3]. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Nie było możliwości obliczenia parametru MD/WMD ze względu na brak wystarczającej ilości danych; w publikacjach referencyjnych również nie podano wartości tych parametrów [1], [3]. ***Przepisano z publikacji referencyjnej [1], [3] - Supplement. ^{^^}Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 40 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją** stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 5 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją** stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 20 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją** stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją** stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 i 14 dni [6].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie zmiany** stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni [5].

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



5.2.1.6. ZMIANA STĘŻENIA CHOLESTEROLU HDL WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 8. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3], [5], [6].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana				Grupa kontrolna				WMD [95% CI]	Wartość p ^{^^}
		N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SE/SD	Wartość końcowa Średnia ± SE/SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna	N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SE/SD	Wartość końcowa Średnia ± SE/SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna		
Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych	[1]#	235	49,00 ± bd.	54,00 ± bd.	5,00; 11,00%***	230	50,00 ± bd.	53,00 ± bd.	3,00; 9,00%***	_**	p=0,151* **
	[3]# \$	98\$	52,00 ± 15,00	bd.	-2,70%***	96\$	48,00 ± 12,00	bd.	1,80%***	_**	p=0,017* **
	[3]# \$\$	121\$	54,00 ± 17,00	bd.	1,60%***	121\$	52,00 ± 13,00	bd.	1,90%***	_**	p>0,05 ^{^^} ^
	[5]#	8	42,50 ± 3,50	50,10 ± 4,00	7,60 ± 1,88*	9	49,90 ± 11,40	54,00 ± 15,60	4,10 ± 6,44*	3,5 [-0,14; 8,14] *	p>0,05*
	[6]# #&	12	1,09 ± 0,08	0,95 ± 0,07	-0,14 ± 0,03*	12	1,19 ± 0,08	1,06 ± 0,08	-0,13 ± 0,03*	-0,01 [-0,03; 0,01]*	p>0,05*
	[6]# #&&			0,88 ± 0,06	-0,21 ± 0,03*			1,02 ± 0,07	-0,17 ± 0,03*	-0,04 [-0,06; -0,02] *	p<0,05*

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 6 tygodni [1], [3], 16 tygodni [5], &-7 dni [6], &&-14 dni [6]. bd. – brak danych. [^]Liczba chorych w grupie. #Wartości podane w mg/dl. ##Wartości podane w mmol/L. \$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 5 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10 mg [3]. \$\$ Zastosowana dawka: rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 20 mg [3]. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Nie było możliwości obliczenia parametru MD/WMD ze względu na brak wystarczającej ilości danych; w publikacjach referencyjnych również nie podano wartości tych parametrów [1], [3]. ***Przepisano z publikacji referencyjnej [1], [3] - Supplement. ^{^^}Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami. ^{^^^}Wartość oszacowana przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem redukcji** stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni [6].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie zmiany** stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1], [3], 16 tygodni [5], 7 dni [6].

5.2.1.7. ZMIANA STĘŻENIA CHOLESTEROLU non-HDL WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 9. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana				Grupa kontrolna				WMD [95% CI]*	Wartość $p^{**\wedge\wedge}$
		N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna	N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna		
Zmiana stężenia cholesterolu non-HDL względem wartości początkowych	[1]#	235	226,00 ± bd.	80,00 ± bd.	-146,00; -65,00%**	230	228,00 ± bd.	109,00 ± bd.	-119,00; -52,00%**	-	$p < 0,001$
	[3]# \$	98\$	135,00 ± 27,00	bd.	-13,60%**	96\$	134,00 ± 29,00	bd.	-5,20%**	-	$p < 0,05$
	[3]# \$\$	121\$	129,00 ± 32,00	bd.	-20,50%**	121\$	126,00 ± 33,00	bd.	-5,70%**	-	$p < 0,01$

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 6 tygodni [1], [3]. bd. – brak danych. [^]Liczba chorych w grupie. #Wartości podane w mg/dl. \$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 5 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10 mg [3]. \$\$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 20 mg [3]. *Nie było możliwości obliczenia parametru MD/WMD ze względu na brak wystarczającej ilości danych; w publikacjach referencyjnych również nie podano wartości tych parametrów [1], [3]. **Przepisano z publikacji referencyjnej [1], [3] - Supplement. ^{^^}Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 40 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją** stężenia cholesterolu non-HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 5 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją** stężenia cholesterolu non-HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 20 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją** stężenia cholesterolu non-HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3].

5.2.1.8. ZMIANA STĘŻENIA TRÓJGLICERYDÓW (TG) WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 10. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3], [5], [6].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana				Grupa kontrolna				WMD [95% CI]	Wartość p ^{^^}
		N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SE/SD	Wartość końcowa Średnia ± SE/SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna	N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SE/SD	Wartość końcowa Średnia ± SE/SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna		
Zmiana stężenia trójglicerydów (TG) względem wartości początkowych	[1]#	235	186,00 ± bd.	114,00 ± bd.	-72,00; -35,00%***	230	186,00 ± bd.	138,00 ± bd.	-48,00; -25,00%***	-**	p<0,001***
	[3]# \$	98\$	133,00 ± 80,00	bd.	-1,60%***	96\$	143,00 ± 87,00	bd.	-3,60%***	-**	-
	[3]# \$\$	121\$	131,00 ± 69,00	bd.	-9,80%***	121\$	116,00 ± 73,00	bd.	-2,90%***	-**	-
	[5]#	8	112,00 ± 48,70	79,00 ± 31,40	-33,00 ± 20,48*	9	116,00 ± 32,70	81,1 ± 14,10	-34,90 ± 11,87*	1,9 [-13,77; 17,57]*	p>0,05*
	[6]# #&	12	1,22 ± 0,11	1,00 ± 0,07	-0,22 ± 0,04*	12	1,24 ± 0,09	1,09 ± 0,10	-0,15 ± 0,04*	-0,07 [-0,10; -0,04]*	p>0,05** *
	[6]# #&&			0,99 ± 0,08	-0,23 ± 0,04*			0,97 ± 0,07	-0,27 ± 0,03*	0,04 [0,01; 0,07]*	p>0,05** *

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 6 tygodni [1], [3], 16 tygodni [5], &-7 dni [6], &&-14 dni [6]. bd. – brak danych. [^]Liczba chorych w grupie. #Wartości podane w mg/dl. ##Wartości podane w mmol/L. \$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 5 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10 mg [3]. \$\$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 20 mg [3]. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Nie było możliwości obliczenia parametru MD/WMD ze względu na brak wystarczającej ilości danych; w publikacjach referencyjnych również nie podano wartości tych parametrów [1], [3]. ***Przepisano z publikacji referencyjnej [1], [6]. ^{^^}Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 40 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją** stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie zmiany** stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 dni, 14 dni [6] oraz 16 tygodni [5].

Oszacowanie efektów klinicznych w przypadku zastosowania terapii skojarzonej rozuwastatyny w dawce 5 mg i 10 mg i ezetymibu w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg i 20 mg ze względu na brak wystarczających danych do obliczenia parametru WMD oraz wartości p dla różnicy zmian pomiędzy grupami [3]. W przypadku zastosowania terapii skojarzonej rozuwastatyny w dawce 40 mg i ezetymibu w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg ze względu na brak wystarczających danych do obliczenia parametru WMD dla różnicy zmian pomiędzy grupami [1].

5.2. Analiza efektywności klinicznej rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią w porównaniu do rozuwastatyny podawanej w monoterapii



5.2.1.9. ZMIANA WSKAŹNIKA STĘŻENIA CHOLESTEROLU LDL DO STĘŻENIA CHOLESTEROLU HDL WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 11. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana				Grupa kontrolna				WMD [95% CI]*	Wartość p ^{**^^}
		N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana względna	N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana względna		
Zmiana wskaźnika stężenia cholesterolu LDL do HDL względem wartości początkowych	[1]#	235	4,10 ± bd.	1,10 ± bd.	-72,00%**	230	4,10 ± bd.	1,60 ± bd.	-60,00%**	-	p<0,001
	[3]# \$	98\$	2,20 ± 0,70	bd.	-13,80%**	96\$	2,30 ± 0,70	bd.	-5,80%**	-	p<0,001
	[3]# \$\$	121\$	2,10 ± 0,90	bd.	-24,10%**	121\$	2,00 ± 0,70	bd.	-6,30%**	-	p<0,05

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 6 tygodni [1], [3]. bd. – brak danych. [^]Liczba chorych w grupie. #Wartości podane w mg/dl. \$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 5 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10 mg [3]. \$\$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 20 mg [3]. *Nie było możliwości obliczenia parametru MD/WMD ze względu na brak wystarczającej ilości danych; w publikacjach referencyjnych również nie podano wartości tych parametrów [1], [3]. **Przepisano z publikacji referencyjnej [1], [3] - Supplement. ^^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 40 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą różnicą w zakresie zmiany** wskaźnika stężenia cholesterolu LDL do stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 5 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą różnicą w zakresie zmiany** wskaźnika stężenia cholesterolu LDL do stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 20 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą różnicą w zakresie zmiany** wskaźnika stężenia cholesterolu LDL do stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3].

5.2.1.10. ZMIANA WSKAŹNIKA STĘŻENIA TRÓJGLICERYDÓW (TG) DO STĘŻENIA CHOLESTEROLU HDL WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 12. Skuteczność kliniczna (ciągly punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana				Grupa kontrolna				WMD [95% CI]*	Wartość p ^{**^^}
		N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana względna	N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana względna		
Zmiana wskaźnika stężenia trójglicerydów (TG) do stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych	[1]#	235	5,90 ± bd.	2,60 ± bd.	-56,00%**	230	5,90 ± bd.	3,20 ± bd.	-45,00%**	-	p<0,001

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 6 tygodni [1]. bd. – brak danych. [^]Liczba chorych w grupie.

#Wartości podane w mg/dl. *Nie było możliwości obliczenia parametru MD/WMD ze względu na brak wystarczającej ilości danych; w publikacjach referencyjnych również nie podano wartości tych parametrów [1], [3]. **Przepisano z publikacji referencyjnej [1]. ^^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 40 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) większą różnicą w zakresie zmiany wskaźnika stężenia trójglicerydów do stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1].**

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



5.2.1.11. ZMIANA WSKAŹNIKA STĘŻENIA CHOLESTEROLU NON-HDL DO STĘŻENIA CHOLESTEROLU HDL WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 13. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana				Grupa kontrolna				WMD [95% CI]*	Wartość p^^
		N^	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana względna	N^	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana względna		
Zmiana wskaźnika stężenia cholesterolu non-HDL do stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych	[1]#	235	4,90 ± bd.	1,60 ± bd.	-67,00%**	230	4,90 ± bd.	2,20 ± bd.	-55,00%**	-	p<0,001
	[3]# \$	98\$	2,80 ± 1,10	bd.	-7,10%**	96\$	3,00 ± 1,00	bd.	-5,10%**	-	-
	[3]# \$\$	121\$	2,70 ± 1,20	bd.	-20,80%**	121\$	2,60 ± 1,10	bd.	-5,10%**	-	p<0,001

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 6 tygodni [1], [3]. bd. – brak danych. ^Liczba chorych w grupie. #Wartości podane w mg/dl. \$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 5 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10 mg [3]. \$\$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 20 mg [3]. *Nie było możliwości obliczenia parametru MD/WMD ze względu na brak wystarczającej ilości danych; w publikacjach referencyjnych również nie podano wartości tych parametrów [1], [3]. **Przepisano z publikacji referencyjnej [1], [3] - Supplement. ^^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 40 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą różnicą w zakresie zmiany** wskaźnika stężenia cholesterolu non-HDL do stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 20 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą różnicą w zakresie zmiany** wskaźnika stężenia cholesterolu non-HDL do stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3].

Oszacowanie efektów klinicznych w przypadku zastosowania terapii skojarzonej rozuwastatyny w dawce 5 mg i ezetymibu w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg ze względu na brak wystarczających danych do obliczenia parametru WMD oraz wartości p dla różnicy zmian pomiędzy grupami [3].

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



5.2.1.12. ZMIANA STĘŻENIA LIPOPROTEIN WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 14. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [5].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana				Grupa kontrolna				WMD [95% CI]*	Wartość p ^{**^^}
		N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna	N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna		
Zmiana stężenia lipoprotein względem wartości początkowych	[5]#	8	35,30 ± 24,80	36,90 ± 28,90	1,60 ± 13,46*	9	43,70 ± 21,40	45,80 ± 21,90	2,10 ± 10,20*	-0,50 [-11,77; 10,77]	p>0,05

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 16 tygodni [5]. bd. – brak danych. [^]Liczba chorych w grupie. #Wartości podane w mg/dl. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^{^^}Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie zmiany stężenia lipoprotein względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni [5].**

5.2.1.13. ZMIANA STĘŻENIA APOLIPOPROTEINY B (APO-B) WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 15. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3], [5].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana				Grupa kontrolna				WMD [95% CI]*	Wartość p ^{^^}
		N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna	N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna		
Zmiana stężenia ApoB względem wartości początkowych	[1]#	235	176,00 ± bd.	76,00 ± bd.	-100,00; -56,00%**	230	173,00 ± bd.	95,00 ± bd.	-78,00; -45,00%**	-	p<0,001 **
	[3]# \$	98\$	112,00 ± 22,00	bd.	-11,80%**	96\$	109,00 ± 23,00	bd.	-5,20%**	-	p<0,05* *
	[3]# \$\$	121\$	107,00 ± 24,00	bd.	-15,70%**	121\$	103,00 ± 24,00	bd.	-4,00%**	-	p<0,001 **
	[5]#	8	211,90 ± 31,00	101,60 ± 9,40	-110,30 ± 11,45*	9	230,40 ± 26,40	119,90 ± 8,80	-110,50 ± 8,17*	0,20 [-9,17; 9,57]	p>0,05*

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 6 tygodni [1], [3], 16 tygodni [5], 7 dni [6]. bd. – brak danych.

[^]Liczba chorych w grupie. #Wartości podane w mg/dl. \$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 5 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10 mg [3]. \$\$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 20 mg [3]. *Nie było możliwości obliczenia parametru MD/WMD ze względu na brak wystarczającej ilości danych; w publikacjach referencyjnych również nie podano wartości tych parametrów [1], [3]. **Przepisano z publikacji referencyjnej [1], [3] - Supplement. ^^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 40 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją** stężenia apolipoproteiny B względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 5 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją** stężenia apolipoproteiny B względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 20 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją** stężenia apolipoproteiny B względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** zmiany stężenia apolipoproteiny B względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni [5].

5.2.1.14. ZMIANA STĘŻENIA APOLIPOPROTEINY A1 (APO-A1) WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 16. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3], [5].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana				Grupa kontrolna				WMD [95% CI]	Wartość p ^{^^}
		N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna	N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna		
Zmiana stężenia ApoA1 względem wartości początkowych	[1]#	235	166,00 ± bd.	167,00 ± bd.	1,00; 2,00%***	230	166,00 ± bd.	169,00 ± bd.	3,00; 3,00%***	-**	p=202***
	[3]# \$	98\$	162,00 ± 32,00	bd.	2,50%***	96\$	153,00 ± 26,00	bd.	0,30%***	-**	-
	[3]# \$\$	121\$	161,00 ± 33,00	bd.	0,00%***	121\$	157,00 ± 25,00	bd.	1,00%***	-**	-
	[5]#	8	116,60 ± 5,70	131,90 ± 7,70	15,30 ± 1,26*	9	128,40 ± 24,00	144,40 ± 28,80	16,00 ± 13,02*	-0,70* [-9,80; 8,40]	p>0,05*

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 6 tygodni [1], [3], 16 tygodni [5]. bd. – brak danych. [^]Liczba chorych w grupie. #Wartości podane w mg/dl. \$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 5 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10 mg [3]. \$\$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 20 mg [3]. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Nie było możliwości obliczenia parametru MD/WMD ze względu na brak wystarczającej ilości danych; w publikacjach referencyjnych również nie podano wartości tych parametrów [1], [3]. ***Przepisano z publikacji referencyjnej [1], [3] - Suplement. ^^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie zmiany stężenia apolipoproteiny A1 względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1], 16 tygodni [5].**

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Oszacowanie efektów klinicznych w przypadku zastosowania terapii skojarzonej rozuwastatyny w dawce 5 mg i 10 mg i ezetymibu w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg i 20 mg ze względu na brak wystarczających danych do obliczenia parametru WMD oraz wartości p dla różnicy zmian pomiędzy grupami [3].

5.2.1.15. ZMIANA STĘŻENIA APOLIPOPROTEINY A2 (APO-A2) WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 17. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [5].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana				Grupa kontrolna				WMD [95% CI]*	Wartość p*^^
		N^	Wartość początkowa Srednia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna	N^	Wartość początkowa Srednia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna		
Zmiana stężenia ApoA2 względem wartości początkowych	[5]#	8	28,10 ± 3,20	32,70 ± 6,90	4,60 ± 2,69*	9	30,00 ± 4,40	32,70 ± 4,90	2,70 ± 2,19*	1,90 [-0,42; 4,22]	p>0,05

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 16 tygodni [5]. bd. – brak danych. ^Liczba chorych w grupie.

#Wartości podane w mg/dl. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie zmiany stężenia apolipoproteiny A2 względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni [5].**

5.2. Analiza efektywności klinicznej rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią w porównaniu do rozuwastatyny podawanej w monoterapii



5.2.1.16. ZMIANA STĘŻENIA APOLIPOPROTEINY C2 (APO-C2) WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 18. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [5].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana				Grupa kontrolna				WMD [95% CI]*	Wartość p*^^
		N^	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna	N^	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna		
Zmiana stężenia ApoC2 względem wartości początkowych	[5]#	8	5,00 ± 1,20	3,50 ± 1,20	-1,50 ± 0,60*	9	5,60 ± 1,30	4,10 ± 1,10	-1,50 ± 0,57*	0,00 [-0,56; 0,56]	p>0,05

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 16 tygodni [5]. bd. – brak danych. ^Liczba chorych w grupie.

#Wartości podane w mg/dl. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie zmiany stężenia apolipoproteiny C2 względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni [5].**

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



5.2.1.17. ZMIANA STĘŻENIA APOLIPOPROTEINY C3 (APO-C3) WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 19. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [5].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana				Grupa kontrolna				WMD [95% CI]*	Wartość p ^{^^}
		N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna	N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna		
Zmiana stężenia ApoC3 względem wartości początkowych	[5]#	8	10,80 ± 0,90	8,60 ± 1,70	-2,20 ± 0,68*	9	12,10 ± 2,50	10,00 ± 3,10	-2,10 ± 1,33*	-0,10 [-1,13; 0,93]	p>0,05

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 16 tygodni [5]. bd. – brak danych. [^]Liczba chorych w grupie. #Wartości podane w mg/dl. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^{^^}Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie zmiany stężenia apolipoproteiny C3 względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni [5].**

5.2.1.18. ZMIANA STĘŻENIA APOLIPOPROTEINY E (APO-E) WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 20. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [5].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana				Grupa kontrolna				WMD [95% CI]*	Wartość p ^{^^}
		N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna	N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana bezwzględna; zmiana względna		
Zmiana stężenia ApoE względem wartości początkowych	[5]#	8	6,70 ± 0,70	4,40 ± 0,30	-2,30 ± 0,27*	9	7,50 ± 0,80	5,20 ± 1,00	-2,30 ± 0,43*	0,00 [-0,35; 0,35]	p>0,05

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 16 tygodni [5]. bd. – brak danych. [^]Liczba chorych w grupie.

#Wartości podane w mg/dl. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^{^^}Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie zmiany** stężenia apolipoproteiny E względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni [5].

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



5.2.1.19. ZMIANA WSKAŹNIKA STĘŻENIA APOLIPOPROTEINY B (APO-B) DO APOLIPOPROTEINY A1 (APO-A1) WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 21. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana				Grupa kontrolna				WMD [95% CI]*	Wartość p ^{**^^}
		N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana względna	N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SD	Wartość końcowa Średnia ± SD	Zmiana względna		
Zmiana wskaźnika stężenia ApoB do ApoA1 względem wartości początkowych	[1]#	235	1,10 ± bd.	0,50 ± bd.	-57,00%**	230	1,10 ± bd.	0,60 ± bd.	-46,00%**	-	p<0,001
	[3]# \$	98\$	0,70 ± 0,20	bd.	-8,30%**	96\$	0,70 ± 0,20	bd.	-4,80%**	-	-
	[3]# \$\$	121\$	0,70 ± 0,20	bd.	-14,60%**	121\$	0,70 ± 0,20	bd.	-3,70%**	-	p<0,001

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 6 tygodni [1], [3]. bd. – brak danych. [^]Liczba chorych w grupie. #Wartości podane w mg/dl. \$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 5 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10 mg [3]. \$\$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 20 mg [3]. *Nie było możliwości obliczenia parametru MD/WMD ze względu na brak wystarczającej ilości danych; w publikacjach referencyjnych również nie podano wartości tych parametrów [1], [3]. **Przepisano z publikacji referencyjnej [1], [3] - Supplement. ^^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 40 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą różnicą w zakresie zmiany** wskaźnika stężenia apolipoproteiny B do stężenia apolipoproteiny A1 względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 20 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą różnicą w zakresie zmiany** wskaźnika stężenia apolipoproteiny B do stężenia apolipoproteiny A1 względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3].

Oszacowanie efektów klinicznych w przypadku zastosowania terapii skojarzonej rozuwastatyny w dawce 5 mg i ezetymibu w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg ze względu na brak wystarczających danych do obliczenia parametru WMD oraz wartości p dla różnicy zmian pomiędzy grupami [3].

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



5.2.1.20. ZMIANA STĘŻENIA BIAŁKA C-REAKTYWNEGO WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 22. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana				Grupa kontrolna				WMD [95% CI]*	Wartość p ^{***^^}
		N [^]	Wartość początkowa Mediana ± SD	Wartość końcowa Mediana ± SD	Zmiana względna	N [^]	Wartość początkowa Mediana ± SD	Wartość końcowa Mediana ± SD	Zmiana względna		
Zmiana stężenia białka C-reaktywnego względem wartości początkowych	[1]#	235	2,50 ± bd.	1,20 ± bd.	-46,00%**	230	2,40 ± bd.	1,70 ± bd.	-29,00%**	-	p<0,001
	[3]# \$	98\$	1,80 ± 2,8	bd.	-13,10%**	96\$	2,10 ± 3,00	bd.	-13,40%**	-	-
	[3]# \$\$	121\$	1,70 ± 3,10	bd.	-13,20%**	121\$	1,70 ± 2,20	bd.	-14,10%**	-	-

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 6 tygodni [1], [3]. bd. – brak danych. [^]Liczba chorych w grupie. #Wartości podane w mg/dl. \$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 5 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10 mg [3]. \$\$Zastosowana dawka: rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 20 mg [3]. *Nie było możliwości obliczenia parametru MD/WMD ze względu na brak wystarczającej ilości danych; w publikacjach referencyjnych również nie podano wartości tych parametrów [1], [3]. **Przepisano z publikacji referencyjnej [1], [3] - Supplement. ^^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 40 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) większym spadkiem** stężenia białka C-reaktywnego względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1].

Oszacowanie efektów klinicznych w przypadku zastosowania terapii skojarzonej rozuwastatyny w dawce 5 mg i 10 mg i ezetymibu w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg i 20 mg ze względu na brak wystarczających danych do obliczenia parametru WMD oraz wartości p dla różnicy zmian pomiędzy grupami (w badaniu podano wartości mediany [3]).

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ROZUWASTATYNY I EZETYMIBU PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ PIERWOTNĄ W PORÓWNANIU DO ROZUWASTATYNY PODAWANEJ W MONOTERAPII – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych do badania o akronimie EXPLORER [1]–[2], ACTE [3]–[4], badania Kawashiri i wsp. 2012 [5], badania Kosoglou i wsp. 2004 [6]–[7].

Tabela 23. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną [1]–[2], [3]–[4], [5], [6]–[7].

Punkt końcowy	Ref.	Zastosowana dawka – grupa badana vs grupa kontrolna	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	[1]	Rozuwastatyna 40 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 40 mg	75/238 (31,5%)	77/230 (33,5%)	RR=0,94 [0,72; 1,22]	p>0,05	-
	[6]	Rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10 mg	11/12 (92%)	9/12 (75%)	RR=1,22 [0,81; 1,99]	p>0,05	-
Przynajmniej 1 działanie niepożądane	[3]	Rozuwastatyna 5 i 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10, 20 mg	33/221 (14,9%)	31/219 (14,2%)	RR=1,05 [0,67; 1,65]	p>0,05	-
Poważne działanie niepożądane	[1]	Rozuwastatyna 40 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 40 mg	5/238 (2,1%)	4/230 (1,7%)	RR=1,21 [0,36; 4,11]	p>0,05	-
	[3]	Rozuwastatyna 5 i 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10, 20 mg	0/221 (0,0%)	2/219 (0,9%)	Peto OR=1,33 [0,008; 2,14]	p>0,05	-
Poważne działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	[3]	Rozuwastatyna 5 i 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10, 20 mg	0/221 (0,0%)	0/219 (0,0%)	-	-	-

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Zastosowana dawka – grupa badana vs grupa kontrolna	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Poważne działanie niepożądane prowadzące do rezygnacji z udziału w badaniu	[3]	Rozuwastatyna 5 i 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10, 20 mg	0/221 (0,0%)	0/219 (0,0%)	-	-	-
Poważne działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do rezygnacji z udziału w badaniu związane z zastosowanym leczeniem	[3]	Rozuwastatyna 5 i 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10, 20 mg	0/221 (0,0%)	0/219 (0,0%)	-	-	-
Działanie niepożądane prowadzące do zgonu	[1]	Rozuwastatyna 40 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 40 mg	0/238 (0,0%)	1/230 (0,4%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,59]	p>0,05	-
	[3]	Rozuwastatyna 5 i 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10, 20 mg	0/221 (0,0%)	0/219 (0,0%)	-	-	-
Działanie niepożądane prowadzące do rezygnacji z udziału w badaniu	[1]	Rozuwastatyna 40 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 40 mg	6/238 (2,5%)	3/230 (1,3%)	RR=1,93 [0,54; 6,99]	p>0,05	-
	[3]	Rozuwastatyna 5 i 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10, 20 mg	5/221 (2,3%)	1/219 (0,5%)	RR=4,95 [0,78; 31,86]	p>0,05	-
Działanie niepożądane prowadzące do rezygnacji z udziału w badaniu związane z zastosowanym leczeniem	[3]	Rozuwastatyna 5 i 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10, 20 mg	5/221 (2,3%)	2/219 (0,9%)	RR=2,48 [0,56; 10,99]	p>0,05	-
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	[1]	Rozuwastatyna 40 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 40 mg	2/238 (0,8%)	3/230 (1,3%)	RR=0,64 [0,13; 3,20]	p>0,05	-
	[3]	Rozuwastatyna 5 i 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10, 20 mg	10/221 (4,5%)	6/219 (2,7%)	RR=1,65 [0,64; 4,31]	p>0,05	-
Dolegliwości układu	[6]	Rozuwastatyna 10 mg i	2/12 (16,7%*)	1/12 (8,3%*)	RR=2,00 [0,29; 14,28]	p>0,05	-

5.2. Analiza efektywności klinicznej rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią w porównaniu do rozuwastatyny podawanej w monoterapii



Punkt końcowy	Ref.	Zastosowana dawka – grupa badana vs grupa kontrolna	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
mięśniowo-szkieletowego		ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10 mg					
Bóle mięśni	[6]	Rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 10 mg	2/12 (16,7%*)	2/12 (16,7%*)	RR=1,00 [0,20; 5,05]	p>0,05	-
Działanie niepożądane występujące z częstością ≥2% w każdej z grup							
Bóle mięśni	[1]	Rozuwastatyna 40 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 40 mg	7/238 (2,9%)	7/230 (3,0%)	RR=0,97 [0,36; 2,60]	p>0,05	-
Nudności	[1]	Rozuwastatyna 40 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 40 mg	6/238 (2,5%)	5/230 (2,2%)	RR=1,16 [0,38; 3,54]	p>0,05	-
Zwiększenie stężenia ALAT	[1]	Rozuwastatyna 40 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 40 mg	6/238 (2,5%)	1/230 (0,4%)	RR=5,80 [0,93; 36,54]	p>0,05	-
Dusznicza bolesna	[1]	Rozuwastatyna 40 mg i ezetymib 10 mg vs rozuwastatyna 40 mg	1/238 (0,4%)	6/230 (2,6%)	RR=0,16 [0,03; 1,01]	p>0,05	-

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia rozuwastatyną. Okres obserwacji: 6 tygodni [1], [3], 14 dni [6]. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. bd. – brak danych.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**
 - jakichkolwiek działań niepożądanych [1], [6],
 - przynajmniej 1 działania niepożądanego [3]
 - poważnych działań niepożądanych [1], [3],
 - poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [3],
 - poważnych działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu [3],
 - poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu związanych z zastosowanym leczeniem [3],
 - działań niepożądanych prowadzących do zgonu [1], [3],
 - działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu [1], [3],
 - działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu związanych z zastosowanym leczeniem [3],
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [1], [3],
 - dolegliwości układu mięśniowo-szkieletowego [6],
 - bólu mięśniowego [6],
 - działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 2\%$ w każdej z grup: ból mięśni, nudności, zwiększone stężenie ALAT, dusznica bolesna [1].

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ROZUWASTATYNY I EZETYMIBU PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ PIERWOTNĄ W PORÓWNANIU DO EZETYMIBU PODAWANEGO W MONOTERAPII

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją I fazy dotyczące oceny efektywności klinicznej terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do ezetymibu (monoterapia) u chorych z hipercholesterolemią – badanie Kosoglou i wsp. 2004 [6]–[7] opisane w 2. referencjach pierwotnych (1. publikacja pełnotekstowa [6]; 1. publikacja stanowiąca dane z rejestru [protokoły + wstępne wyniki] [7]). Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki zidentyfikowanego badania z randomizacją.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu włączonym do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 24. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach z randomizacją [6]–[7].

Punkt końcowy	Badanie
	Kosoglou i wsp. 2004 [6]–[7]
Skuteczność kliniczna	
Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych	+
Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych	+
Zmiana stężenia cholesterolu HDL (ang. <i>high-density lipoprotein</i>) względem wartości początkowych	+
Zmiana stężenia trójglicerydów (TG) względem wartości początkowych	+
Profil bezpieczeństwa	
Jakiegokolwiek działanie niepożądane, działanie niepożądane związane z dolegliwościami ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, poszczególne działania niepożądane w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni.	+

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

W badaniu Kosoglou i wsp. 2004 [6]–[7] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji obejmującej 40 pacjentów. Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 14 dni. Zastosowane w badaniu Kosoglou i wsp. 2004 [6]–[7] dawki leków wyniosły odpowiednio: **rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg, rozuwastatyna 10 mg lub ezetymib 10 mg** [6]. Zastosowane dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Lecznicznych Rosulip Plus[®] (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) [12], Ridlip[®] (rozuwastatyna) [48], Ezetrol[®] (ezetymib) [49].

W niniejszej analizie uwzględniono jedynie badania z randomizacją, które oceniały efektywność kliniczną zastosowania terapii skojarzonej rozuwastatyny i ezetymibu w dawkach zgodnych z Charakterystyką Produktu Lecznicznego Rosulip Plus[®] (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) [12] tj.: rozuwastatyna w dawce 10 mg i ezetymib w dawce 10 mg oraz rozuwastatyna w dawce 20 mg i ezetymib w dawce 10 mg. Dodatkowo do analizy włączono badania, w których dawka rozuwastatyny podawana w ramach terapii skojarzonej z ezetymibem jest zarejestrowana w Polsce.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ROZUWASTATYNY I EZETYMIBU PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ PIERWOTNĄ W PORÓWNANIU DO EZETYMIBU PODAWANEGO W MONOTERAPII – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

5.3.1.1. ZMIANA STĘŻENIA CHOLESTEROLU CAŁKOWITEGO WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 25. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii ezetymibem; populacja ogólna [6].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana				Grupa kontrolna				WMD [95% CI]*	Wartość p ^{^^}
		N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SE	Wartość końcowa Średnia ± SE	Zmiana bezwzględna	N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SE	Wartość końcowa Średnia ± SE	Zmiana bezwzględna		
Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych	[6]# &	12	5,53 ± 0,08	3,21 ± 0,10	-2,32 ± 0,04*	8	5,81 (0,28)	5,06 ± 0,39	-0,75 ± 0,17*	-1,57 [-1,67; -1,47]	p<0,05
	[6]# &&			2,80 ± 0,11	-2,73 ± 0,04*			4,70 ± 0,25	-1,11 ± 0,13*	-1,62 [-1,70; -1,54]	p<0,05

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia ezetymibem. Okres obserwacji: &7 dni [6], &&14 dni [6]. bd. – brak danych. [^]Liczba chorych w grupie.

#Wartości podano w mmol/L. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^{^^}Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii ezetymibem w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) większą redukcją** stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 i 14 dni [6].

5.3.1.2. ZMIANA STĘŻENIA CHOLESTEROLU LDL WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 26. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii ezetymibem; populacja ogólna [6].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana				Grupa kontrolna				WMD [95% CI]*	Wartość p ^{^^}
		N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SE	Wartość końcowa Średnia ± SE	Zmiana bezwzględna	N [^]	Wartość początkowa Średnia ± SE	Wartość końcowa Średnia ± SE	Zmiana bezwzględna		
Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych	[6]# &	12	3,84 ± 0,10	1,79 ± 0,10	-2,05 ± 0,04*	8	3,99 ± 0,28	3,56 ± 0,33	-0,43 ± 0,15*	-1,62 [-1,71; -1,53]	p<0,05
	[6]# &&			1,49 ± 0,10	-2,35 ± 0,04*			3,30 ± 0,24	-0,69 ± 0,13*	-1,66 [-1,74; -1,58]	p<0,05

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia ezetymibem. Okres obserwacji: &-7 dni [6], &&-14 dni [6]. bd. – brak danych. [^]Liczba chorych w grupie. #Wartości podano w mmol/L. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^{^^}Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii ezetymibem w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) większą redukcją** stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 i 14 dni [6].

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



5.3.1.3. ZMIANA STĘŻENIA CHOLESTEROLU HDL WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 27. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii ezetymibem; populacja ogólna [6].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana			Grupa kontrolna			WMD [95% CI]*	Wartość p*^^		
		N^	Wartość początkowa Średnia ± SE	Wartość końcowa Średnia ± SE	Zmiana bezwzględna	N^	Wartość początkowa Średnia ± SE			Wartość końcowa Średnia ± SE	Zmiana bezwzględna
Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych	[6]# &	12	1,09 ± 0,08	0,95 ± 0,07	8	1,14 ± 0,07	1,04 ± 0,06	-0,14 ± 0,03*	-0,10 ± 0,03*	-0,04 [-0,07; -0,01]	p<0,05
	[6]# &&			0,88 ± 0,06			-0,21 ± 0,03*	0,98 ± 0,07	-0,16 ± 0,04*	-0,05 [-0,08; -0,2]	p<0,05

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia ezetymibem. Okres obserwacji: &-7 dni [6], &&-14 dni [6]. bd. – brak danych. ^Liczba chorych w grupie. #Wartości podano w mmol/L. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii ezetymibem w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) większym ryzykiem redukcji** stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 i 14 dni [6].

5.3.1.4. ZMIANA STĘŻENIA TRÓJGLICERYDÓW (TG) WZGLĘDEM WARTOŚCI POCZĄTKOWYCH

Tabela 28. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii ezetymibem; populacja ogólna [6].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana			Grupa kontrolna			WMD [95% CI]*	Wartość p*^^		
		N^	Wartość początkowa Średnia ± SE	Wartość końcowa Średnia ± SE	Zmiana bezwzględna	N^	Wartość początkowa Średnia ± SE			Wartość końcowa Średnia ± SE	Zmiana bezwzględna
Zmiana stężenia trójglicerydów (TG) względem wartości początkowych	[6]# &	12	1,22 ± 0,11	1,00 ± 0,07	-0,22 ± 0,04*	8	1,29 ± 0,19	1,00 ± 0,11	-0,29 ± 0,08*	0,07 [0,02; 1,22]	p<0,05
	[6]# &&			0,99 ± 0,08	-0,23 ± 0,04*			1,03 ± 0,07	-0,26 ± 0,07*	0,03 [-0,02; 0,08]	p>0,05

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia ezetymibem. Okres obserwacji: &-7 dni [6], &&-14 dni [6]. bd. – brak danych. ^Liczba chorych w grupie. #Wartości podano w mmol/L. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii ezetymibem w dawce 10 mg wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) większą redukcją** stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 dni [6].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii ezetymibem wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie zmiany** stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni [6].

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ROZUWASTATYNY I EZETYMIBU PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ PIERWOTNĄ W PORÓWNANIU DO EZETYMIBU PODAWANEGO W MONOTERAPII – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowej do badania Kosoglou i wsp. 2004 [6]–[7].

Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii ezetymibem [6]–[7].

Punkt końcowy	Ref.	Zastosowana dawka – grupa badana vs grupa kontrolna	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	[6]	Rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg vs ezetymib 10 mg	11/12 (92%)	5/8 (63%)	RR=1,47 [0,91; 30,4]	p>0,05	-
Bóle mięśni			2/12 (16,7%*)	2/8 (25,0%*)	RR=0,67 [0,14; 3,33]	p>0,05	-

Grupa badana: terapia skojarzona: rozuwastatyna i ezetymib. Grupa kontrolna: monoterapia ezetymibem. Okres obserwacji: 14 dni [6]. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. bd. – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii ezetymibem wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**
 - jakiegokolwiek działań niepożądanych [6],
 - bólu mięśniowego [6].

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 badania kliniczne o niższej wiarygodności: 2 badania prospektywne [8], [9] oraz opis przypadku [10], dotyczące zastosowania politerapii rozuwastatyną i ezetymibem w analizowanym wskazaniu.

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.7.). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej **badania o niższej wiarygodności** [8], [9], [10] wskazują na skuteczność kliniczną oraz dobrą tolerancję rozuwastatyny i ezetymibu stosowanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) u pacjentów z hipercholesterolemią.

Wyniki badania [8] wykazały, że zastosowanie politerapii ezetymibem i rozuwastatyną u chorych ciężką hipercholesterolemią (w tym u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną) wiąże się z istotnym zmniejszeniem stężenia cholesterolu LDL o 29% (\pm 13%), cholesterolu frakcji non-HDL o 26% (\pm 12%), trójglicerydów o 5% (\pm 31%), a także białka c-reaktywnego o 24%, apolipoproteiny B o 18% (\pm 12%). Obserwowano również wzrost stężenia apolipoproteiny A1 o 13% (\pm 17%) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni. Zastosowane leczenie było również dobrze tolerowane, ponieważ nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [8].

Ponadto, w badaniu [9] wykazano skuteczność kliniczną oraz dobrą tolerancję terapii skojarzonej ezetymibu i statyny u pacjentów z różnymi typami dyslipidemii (głównie pierwotną hipercholesterolemią lub złożoną hiperlipidemią). Wyniki badania wykazały większą skuteczność terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii ezetymibem. Wykazano zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów odpowiednio o 25,3%, 31,4%, 28,9% w przypadku zastosowania ezetymibu w porównaniu z zastosowaniem ezetymibu i grupą statyn. Dodatkowo wykazano, że zastosowanie ezetymibu w połączeniu z rozuwastatyną powoduje istotne zmniejszenie poziomu cholesterolu całkowitego (27,7%), cholesterolu LDL (33,1%) i trójglicerydów (32,9%). Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie terapii skojarzonej było dobrze tolerowane.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Większość zgłaszanych działań niepożądanych charakteryzowało łagodne lub umiarkowane nasilenie [9]. Autorzy badania stwierdzili, że zdecydowanie większy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowe wartości stężenia lipidów obserwowano w grupie stosującej statynę w połączeniu z ezetymibem. Dodatkowo należy zaznaczyć, że dodanie ezetymibu w dawce 10 mg do statyny w dawce początkowej zmniejsza stężenie cholesterolu frakcji LDL w stopniu porównywalnym do zastosowania tej statyny w monoterapii w maksymalnej dopuszczalnej dawce [9].

Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności [8], [9], [10] wykazały, że zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem istotnie klinicznie zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, trójglicerydów oraz zwiększa stężenie cholesterolu HDL u pacjentów z zaburzeniami lipidowymi.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO: ROZUWASTATYNA + EZETYMIB

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

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

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego Rosulip Plus® [12]

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu rozuwastatyny są zwykle łagodne i przemijające.

W kontrolowanych badaniach klinicznych z powodu reakcji niepożądanych przerywano leczenie u mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną.

W badaniach klinicznych trwających do 112 tygodni ezetymib w dawce 10 mg dziennie podawano w monoterapii u 2 396 pacjentów, w połączeniu ze statyną u 11 308 pacjentów a w połączeniu z fenofibratem u 185 pacjentów. Reakcje niepożądane były zwykle łagodne i przemijające. Całkowita częstość występowania objawów niepożądanych była podobna dla ezetymibu i dla placebo. Również częstość przerywania leczenia z powodu objawów niepożądanych była porównywalna dla ezetymibu i placebo.

Według dostępnych danych w badaniach klinicznych połączenie rozuwastatyny i ezetymibu stosowano u 1 200 pacjentów. Jak podaje opublikowane piśmiennictwo, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem skojarzonym rozuwastatyną i ezetymibem są: zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych, dolegliwości żołądkowo-jelitowe i bóle mięśni. Są to znane objawy niepożądane tych substancji czynnych. W odniesieniu do objawów niepożądanych nie można jednak wykluczyć interakcji farmakodynamicznej między rozuwastatyną a ezetymibem.

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

Tabela 30. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem rozuwastatyny i ezetymibu [12].

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Trombocytopenia ²	Rzadko
	Trombocytopenia ⁵	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy ²	Rzadko
	Nadwrażliwość (w tym wysypka pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy) ⁵	Częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Cukrzyca ^{1,2}	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu ³	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Depresja ^{2,5}	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy ^{2,4} , zawroty głowy ²	Często
	Parestezje ⁴	Niezbyt często
	Polineuropatia ² , utrata pamięci ²	Bardzo rzadko
	Neuropatia obwodowa ² zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne) ² zawroty głowy ⁵ , parestezje ⁵	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyń	Uderzenia gorąca ³ , nadciśnienie ³	Niezbyt często

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel ³	Niezbyt często
	Kaszel, duszność ^{2,5}	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia ² , nudności ² , bóle brzucha ^{2,3} , biegunka ³ , wzdęcia ³	Często
	Dyspepsja ³ , refluks żołądkowo-przełykowy ³ , nudności ³ , suchość w ustach ⁴ , zapalenie żołądka ⁴	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki ²	Rzadko
	Biegunka, zapalenie trzustki ⁵ , zaparcia ⁵	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych ²	Rzadko
	Żółtaczką ² , zapalenie wątroby ²	Bardzo rzadko
	Zapalenie wątroby ⁵ , kamica żółciowa ⁵ , zapalenie pęcherzyka żółciowego ⁵	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd skóry ^{2,4} , wysypka ^{2,4} , pokrzywka ^{2,4}	Niezbyt często
	Zespół Stevensa-Johnsona ² , rumień wielopostaciowy ⁵	Częstość nieznana
Zaburzenia mięsno-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni ^{2,4}	Często
	Bóle stawów ³ , kurcze mięśni ³ , ból szyi ³ , ból pleców ⁴ , osłabienie mięśni ⁴ , ból kończyny ⁴	Niezbyt często
	Miopatia (w tym zapalenie mięśni) ² , rabdomioliza ²	Rzadko
	Bóle stawów ²	Bardzo rzadko
	Immunologiczna miopatia nekrotyzująca ² , zaburzenia ścięgien, czasami powikłane pęknięciem ² , bóle stawów ⁵ , bóle mięśni ⁵ , miopatia/rabdomioliza ⁵	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Krwimocz ²	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia ²	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	Oslabienie ² , zmęczenie ³	Często
	Ból w klatce piersiowej ³ , ból ³ osłabienie ⁴ , obrzęki obwodowe ⁴	Niezbyt często
	Oobrzęki ² , osłabienie ⁵	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności ALAT i/lub AspAT ⁴	Często
	Zwiększenie aktywności ALAT i/lub AspAT ³ , zwiększenie aktywności CPK we krwi ³ , zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby ³	Niezbyt często

¹Częstość zależeć będzie od obecności lub nieobecności czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo >5,6 mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększenie stężenia trójglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie) – dla rozuwastatyny.

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

³Ezetymib w monoterapii. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem (N=2396) i z częstością większą niż przy stosowaniu placebo (N=1159).

⁴Ezetymib podawany jednocześnie ze statyną. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem w połączeniu ze statyną (N=11 308) i z częstością większą niż przy stosowaniu samej statyny (N=9 361).

⁵Dodatkowe działania niepożądane ezetymibu opisywane po wprowadzeniu leku do obrotu. Ponieważ te działania niepożądane były identyfikowane na podstawie spontanicznych zgłoszeń, ich rzeczywista częstość występowania jest nieznana i nie może być oszacowana.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA (ang. *Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A*) częstość występowania polekowych reakcji niepożądanych zależy od dawki.

URPL, FDA, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex[®]

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), FDA, *Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex[®]* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu złożonego rozuwastatyna + ezetymib lub rozuwastatyna i ezetymib podawanych w ramach terapii skojarzonej.

7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA

Opracowania pierwotne

Ballantyne i wsp. 2008 [13], [14]

Do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa włączono również wyniki badania z randomizacją o akronimie GRAVITY [13] oceniającym efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania monoterapii rozuwastatyny i simwastatyny oraz terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do stosowania terapii skojarzonej simwastatyną i ezetymibem.

Badanie o akronimie GRAVITY [13] było wielośrodkowym badaniem z randomizacją bez zamaskowania próby (ang. *open label*) z grupami w układzie równoległym. Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z hipercholesterolemią i historią chorób układu krążenia lub z ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia (10-letnie ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia >20%). W badaniu pacjenci zostali przydzieleni w pierwszej fazie badania do dwóch grup (okres leczenia 6 tygodni):

- grupy badanej, w której podawano rozuwastatynę w dawce 10 mg (N=210) lub w dawce 20 mg (N=204),
- grupy kontrolnej, w której podawano simwastatynę w dawce 40 mg (N=199) lub w dawce 80 mg (N=201),

W drugim etapie badania (okres obserwacji od 6 do 12 tygodnia) pacjenci zostali przydzieleni do:

- grupy badanej, w której podawano terapię skojarzoną rozuwastatyną i ezetymibem w dawce 10 mg i 10 mg (odpowiednio) (N=210) lub terapię skojarzoną rozuwastatyną i ezetymibem w dawce 20 mg i 10 mg (odpowiednio) (N=204),

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- grupy kontrolnej, w której podawano terapię skojarzoną simwastatyną i ezetymibem w dawce 40 mg i 10 mg (odpowiednio) (N=199) lub terapię skojarzoną simwastatyną i ezetymibem w dawce 80 mg i 10 mg (odpowiednio) (N=201).

W niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie dane dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem. Terapia skojarzona rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg oceniana była w populacji bezpieczeństwa, która wynosiła 200 pacjentów, z kolei połączenie rozuwastatyny i ezetymibu w dawce 20 i 10 mg (odpowiednio) oceniano u 191 chorych z hipercholesterolemią.

W tabeli poniżej przedstawiono ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych analizowanych w badaniu o akronimie GRAVITY [13] w populacji stosującej terapię skojarzoną rozuwastatyną i ezetymibem.

Tabela 31. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w grupie stosującej terapię skojarzoną rozuwastatyną i ezetymibem w dawce 10 mg i 10 mg oraz w grupie stosującej rozuwastatynę i ezetymib w dawce 20 mg i 10 mg w leczeniu hipercholesterolemii (analiza ITT) [13], [14].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa rozuwastatyna 10 mg i ezetymib 10 mg n (%) N=200	Grupa rozuwastatyna 20 mg i ezetymib 10 mg n (%) N=191
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	60 (30,0%)	57 (29,8%)
Działanie niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania	2 (1,0%)	2 (1,0%)
Działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	11 (5,5%)	13 (6,8%)
Poważne działanie niepożądane	4 (2,0%)	1 (0,5%)
Działanie niepożądane występujące u co najmniej 2% chorych		
Bóle mięśni	4 (2,0%)	5 (2,6%)
Zapalenie nosogardzieli	2 (1,0%)	5 (2,6%)
Grypa	0 (0,0%)	4 (2,1%)
Obrzęki obwodowe	1 (0,5%)	0 (0,0%)

Wyniki analizy przeprowadzonej przez Autorów badania o akronimie GRAVITY [13] wykazały, że profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 lub 20 mg i ezetymibem w dawce 10 mg był porównywalny z profilem bezpieczeństwa terapii skojarzonej simwastatyny w dawce 40 lub 80 mg i ezetymibem w dawce 10 mg u pacjentów z hipercholesterolemią. Co więcej działania niepożądane występowały z podobną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [12], [13], [14] wskazują na dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa rozuwastatyny i ezetymibu stosowanych w ramach monoterapii oraz terapii skojarzonej. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu rozuwastatyny i ezetymibu podawanych oddzielnie to: zaburzenia endokrynologiczne (cukrzyca), zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, zawroty głowy), zaburzenia żołądka i jelit (zaparcia, nudności, ból brzucha, biegunka, wzdęcia), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból mięśni), zaburzenia ogólne (osłabienie, zmęczenie) i w miejscu podania oraz zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych (zwiększona aktywność ALAT i/lub AspAT) [12]. Stosunkowo rzadko notowano działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, związanych z zastosowanym leczeniem i poważne działania niepożądane [14].

W dodatkowych bazach danych (URPL, *Health Canada*, *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex*[®]) nie odnaleziono informacji w zakresie działań niepożądanych związanych z podaniem produktu leczniczego Rosulip Plus[®] (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib).

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 8 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania politerapii rozuwastatyny i ezetymibu w leczeniu chorych z hipercholesterolemią. Odnaleziono:

- 3 przeglądy systematyczne [15], [16], [17],
- 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą [18], [19],
- 1 raport HTA [20],
- 2 protokołów z przeglądów systematycznych [21], [22]

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.8.). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], które dotyczyły zastosowania między innymi politerapii rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną w leczeniu chorych z hipercholesterolemią.

Podsumowując, wyniki i wnioski zawarte w opracowaniach (badaniach) wtórnych wskazują na istotną statystycznie i klinicznie większą skuteczność stosowania niskich dawek rozuwastatyny w skojarzeniu z ezetymibem (politerapia) w porównaniu do wysokich dawek rozuwastatyny stosowanej w monoterapii w populacji pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią. Stosowanie terapii skojarzonej istotnie przyczynia się do obniżenia stężenia cholesterolu LDL i non-HDL oraz zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji HDL. W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa wykazano, że terapia skojarzona rozuwastatyną i ezetymibem charakteryzuje się zbliżonym profilem do rozuwastatyny stosowanej w monoterapii oraz jest dobrze tolerowana przez chorych.

9. DYSKUSJA

Hipercholesterolemia definiowana jest jako zwiększone stężenie cholesterolu LDL w osoczu. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*; ESC) dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych (2007 i 2012) za nieprawidłowe uznaje się stężenie cholesterolu całkowitego $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl) oraz stężenie cholesterolu LDL ($\geq 3,0$ mmol/l (115 mg/dl)). Hipercholesterolemia w praktyce klinicznej zaliczana jest do dyslipidemii. Wyróżnia się dwie postaci hipercholesterolemii: pierwotną oraz wtórną [51], [52]. Hipercholesterolemia pierwotna dzieli się na postać rodzinną oraz wielogenową.

Statyny wykazują skuteczność zarówno w profilaktyce pierwotnej jak i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych oraz zmniejszają, bez względu na wiek i płeć, ryzyko wystąpienia incydentów wieńcowych, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z rozwiniętą chorobą niedokrwinną serca i bez niej, u chorych na cukrzycę oraz u chorych na nadciśnienie tętnicze. Zmniejszenie częstości incydentów sercowo-naczyniowych nie jest zależne od wyjściowego stężenia LDL-C, ale od stężenia osiągniętego w wyniku zastosowanego leczenia (im jest ono mniejsze, tym większe korzyści) oraz od czasu leczenia [51], [52].

Najsilniejsze działanie hipolipemizujące spośród dostępnych statyn charakteryzuje rozuwastatynę, a następnie atorwastatynę oraz simwastatynę [53]. Pozostałe statyny (fluwastatyna, lowastatyna, prawastatyna) wykazują słabsze działanie hipolipemizujące. Przegląd systematyczny 27 badań z randomizacją wskazuje na najwyższy potencjał hipolipemizujący rozuwastatyny oraz atorwastatyny. Wyniki przeglądu wskazują, że obniżenie wyjściowego poziomu cholesterolu LDL we krwi o około 30–40% można osiągnąć przez terapię 10 mg atorwastatyny, 20 mg simwastatyny, 40–80 mg lowastatyny i 80 mg fluwastatyny. Natomiast 10 mg dawka simwastatyny, 10–20 mg dawka lowastatyny, 20–40 mg prawastatyny oraz 40 mg fluwastatyny obniża poziom LDL-C o około 20–30%. Jedynie rozuwastatyny oraz atorwastatyna, w dawce 20 mg lub wyższej, są w stanie zredukować stężenie cholesterolu frakcji LDL o ponad 40% [54].

Szczegółowy opis dotyczący analizowanego problemu zdrowotnego został przedstawiony w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [40].

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią zalecają stosowanie przede wszystkim statyn. Dodatkowo wytyczne zalecają stosowanie politerapii statyną i ezetymibem [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61], [62], [63], [64]. W wyniku przeszukania wytycznych praktyki klinicznej nie zidentyfikowano zaleceń w analizowanym wskazaniu dotyczących zastosowania produktu złożonego rozuwastatyny i ezetymibu oraz politerapii składnikami analizowanego produktu złożonego. Wszystkie zidentyfikowane wytyczne odnoszą się do politerapii statynami i ezetymibem, przy czym nie wskazują na konkretne leki z grupy statyn, najbardziej odpowiednie do stosowania w skojarzeniu z ezetymibem.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę w połączeniu z ezetymibem w leczeniu hipercholesterolemii [(LDL-C powyżej 130 mg/dl) utrzymującej 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 – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w analizowanym preparacie złożonym], względem wybranego komparatora – rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapia). W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono cztery badania z randomizacją porównujące zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną (badanie o akronimie EXPLORER [1]–[2], badanie o akronimie ACTE [3]–[4], badanie opracowane

Rosulip Plus[®] (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



przez Kawashiri i wsp. 2012 [5] oraz badanie opracowane przez Kosoglou i wsp. 2004 [6], [7]), przy czym w ramach badania [6]–[7] politerapie porównywano również z monoterapią ezetymibem.

Przeszukanie medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej względem rozuwastatyny lub ezetymibu stosowanych w monoterapii przeprowadzono w celu oceny stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego (rozuwastatyna + ezetymib), mogącego mieć charakter efektu addycji lub synergizmu w zakresie działania hipolipemizującego. W związku z powyższym **założono, że efektywność kliniczna produktu leczniczego Rosulip Plus[®] (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) będzie porównywalna do skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu.** Na tej podstawie w ocenie efektywności klinicznej produktu leczniczego Rosulip Plus[®] (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) wykorzystano jedyne odnalezione badania kliniczne odnoszące się do zastosowania terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego tj. badania dotyczące zastosowania rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii).

Dodatkowo, w wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa omówiono wyniki oraz wnioski z badania z randomizacją o akronimie GRAVITY [13].

W ramach przeglądu zidentyfikowano również 3 badania niższej wiarygodności (2 badania prospektywne [8], [9] oraz 1 opis przypadku [10]), a także 7 badań wtórnych (3 przeglądy systematyczne [15], [16], [17], 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą [18], [19], 1 raport HTA [20], 2 protokoły z przeglądów systematycznych [21], [22]).

Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych badanie o akronimie EXPLORER [1]–[2], badanie o akronimie ACTE [3]–[4], badanie opracowane przez Kawashiri i wsp. 2012 [5] oraz badanie opracowane przez Kosoglou i wsp. 2004 [6], [7] były badaniami z randomizacją, według klasyfikacji doniesień naukowych podtyp IIA. **W skali GRADE metodyka badania o akronimie EXPLORER [1]–[2] została oceniona jako średnia** (brak zamaskowania), a **w skali Jadad badanie uzyskało umiarkowaną ocenę 3/5 punktów** (brak zamaskowania), metodykę badania o akronimie ACTE [3]–[4] **w skali GRADE oceniono jako wysoką**, a **w skali Jadad badanie uzyskało wysoką ocenę 4/5 punktów**. Metodyka badania opracowanego przez Kawashiri i wsp. 2012 [5] oraz badania opracowanego przez Kosoglou i wsp. 2004 [6]–[7] ocenione zostały **w skali**

GRADE jako średnie, a oba badania w skali *Jadad* uzyskały niską ocenę tj. 2/5 punktów (brak opisu metody randomizacji, brak zamaskowania). Włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa badanie o akronimie GRAVITY [13] było badaniem z randomizacją, według klasyfikacji doniesień naukowych podtyp IIA. **W skali GRADE metodyka badania została oceniona jako średnia** (brak zamaskowania), a w skali *Jadad* badanie uzyskało umiarkowaną ocenę – 3/5 punktów (brak zamaskowania). **Podsumowując, można uznać, że metodyka przeprowadzenia badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy jest wystarczająca w stopniu pozwalającym uniknąć błędów podważających wiarygodność uzyskanych wyników.**

Populacja pacjentów włączonych do zidentyfikowanych badań obejmowała chorych na hipercholesterolemię (w tym hipercholesterolemię rodzinną). Do badania o akronimie EXPLORER [1]–[2] włączono pacjentów z hipercholesterolemią i historią choroby wieńcowej lub klinicznymi objawami miażdżycy lub 10-letnim ryzykiem choroby wieńcowej >20%, do badania o akronimie ACTE [3]–[4] pacjentów z hipercholesterolemią z umiarkowanie wysokim ryzykiem choroby wieńcowej (stężenie cholesterolu LDL <100 mg/dl, 10-letnie ryzyko między 10–20%) lub wysokim ryzykiem choroby wieńcowej (stężenie cholesterolu LDL <70 mg/dl, 10-letnie ryzyko >20%). W badaniu opracowanym przez Kawashiri i wsp. 2012 [5] włączono pacjentów z rodzinną heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii, z kolei badanie opracowane przez Kosoglou i wsp. 2004 [6]–[7] uwzględniało pacjentów z hipercholesterolemią (stężenie cholesterolu LDL \geq 130 mg/dl [3,37 mmol/l]). We wszystkich badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci, których średnia wieku wynosiła: 63 lata (badanie o akronimie EXPLORER [1]–[2]), 62 lata (badanie o akronimie ACTE [3]–[4]), 64 lata (badanie opracowane przez Kawashiri i wsp. 2012 [5]) oraz 44 lata (badanie opracowane przez Kosoglou i wsp. 2004 [6]–[7]). **Zatem można uznać, że populacja oceniana w badaniach włączonych do niniejszego opracowania odpowiada docelowej populacji pacjentów dorosłych z hipercholesterolemią (stężenie cholesterolu LDL powyżej 130 mg/dl), która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić umiarkowanie wysoko.**

W badaniu o akronimie EXPLORER [1]–[2] zastosowano terapię skojarzoną rozuwastatyną w dawce 40 mg/dzień i ezetymibem w dawce 10 mg/dzień, z kolei w badaniu o akronimie ACTE [3]–[4] stosowano rozuwastatynę w dawce 5 mg lub 10 mg/dzień i ezetymib w dawce 10 mg/dzień. Natomiast w dwóch badaniach z randomizacją (badanie opracowane przez Kawashiri i wsp. 2012 [5] oraz badanie opracowane przez Kosoglou i wsp. 2004 [6]–[7]) oceniano zastosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg/dzień i ezetymibu w dawce 10 mg/dzień. Zatem, dawki leków zastosowane w badaniach uwzględnionych w niniejszym opracowaniu odpowiadały zaleceniom

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna w dawce 10 mg lub 20 mg + ezetymib w dawce 10 mg, kapsułki twarde) [12] do stosowania w analizowanym wskazaniu. Dodatkowo w analizie uwzględniono dawki rozuwastatyny zarejestrowane w Polsce w leczeniu hipercholesterolemii, tj.: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg [50].
Podsumowując, reprezentatywność interwencji również była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanych dawek leków.

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

W badaniach klinicznych opisanych w niniejszym opracowaniu oceniano istotne klinicznie punkty końcowe (tj. punkty końcowe przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej) **oraz surogaty** m. in.: zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, cholesterolu non-HDL, wzrost stężenia cholesterolu HDL, zmniejszenie stężenia trójglicerydów, **które są powiązane z istotnymi punktami końcowymi z klinicznego punktu widzenia**, np. redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [55]. W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa analizowano ryzyko wystąpienia jakichkolwiek/ określonych działań niepożądanych.

Przeprowadzona na podstawie wyników z badania o akronimie EXPLORER [1]–[2] analiza wykazała, że stosowanie **terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 40 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) zmniejszyło stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, cholesterolu non-HDL, stężenie trójglicerydów względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni. Prawie **80% pacjentów osiągnęło stężenie cholesterolu LDL poniżej 100 mg/dl i stężenie cholesterolu LDL poniżej 70 mg/dl**; ponadto, w przypadku grupy pacjentów, u których wyjściowe stężenie TG wynosiło ≥ 200 mg/dl, **u ponad 90% chorych raportowano redukcję stężenia cholesterolu non-HDL poniżej 130 mg/dl i stężenia cholesterolu LDL poniżej 100 mg/dl**. Dodatkowo należy zaznaczyć, że co najmniej **80% pacjentów odpowiednio stosowało się do zaleceń lekarskich** (wysoki *compliance*) [1]. Z kolei w badaniu o akronimie ACTE [3]–[4] wykazano, że blisko **32% pacjentów osiągnęło stężenie cholesterolu LDL poniżej 70 mg/dl w wyniku zastosowania rozuwastatyny w dawce 5 mg i ezetymibu w dawce 10 mg, przy czym większy odsetek chorych (54%) osiągnął docelową wartość w wyniku zastosowania wyższej dawki rozuwastatyny (10 mg)** w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3]. Co

więcej wyniki tego badania również potwierdziły skuteczność terapii skojarzonej w zakresie redukcji stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oraz cholesterolu non-HDL. Dodatkowo wykazano, że ogólne stosowanie się do zaleceń lekarskich obserwowano u 98,5% pacjentów, przy czym >94% pacjentów osiągnęło ponad 95% *compliance* w grupach badanych. W badaniu opracowanym przez Kosoglou i wsp. 2004 [6]–[7] wykazano natomiast, że stosowanie **terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się istotnym zmniejszeniem** ($p < 0,05$) stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 i 14 dni. Badanie to potwierdziło również **większą skuteczność terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii ezetymibem** w zakresie zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 i 14 dni, stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 dni [6]. **W oparciu o wyniki uzyskane z badań klinicznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu można uznać, że terapia skojarzona rozuwastatyną i ezetymibem jest skuteczniejsza niż monoterapia tymi substancjami w leczeniu hipercholesterolemii.**

Wyniki i wnioski z badań o niższej wiarygodności [8], [9], [10] potwierdzają skuteczność kliniczną oraz dobrą tolerancję rozuwastatyny i ezetymibu stosowanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) u pacjentów z hipercholesterolemią. Wyniki badania [8] wykazały, że zastosowanie politerapii ezetymibem i rozuwastatyną u chorych z ciężką hipercholesterolemią (w tym u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną) wiąże się z istotnym zmniejszeniem stężenia cholesterolu LDL o 29%, cholesterolu frakcji non-HDL o 26%, trójglicerydów o 5%. Zastosowane leczenie było również dobrze tolerowane, ponieważ nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [8]. Ponadto, w badaniu [9] wykazano skuteczność kliniczną oraz dobrą tolerancję terapii skojarzonej ezetymibu i statyny u pacjentów z różnymi typami dyslipidemii (głównie pierwotną hipercholesterolemią lub złożoną hiperlipidemią). Wyniki badania wykazały większą skuteczność terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii ezetymibem. W wyniku stosowania ezetymibu w skojarzeniu ze statyną obserwowano zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów odpowiednio o 25,3%, 31,4%, 28,9% względem ezetymibu w monoterapii. Dodatkowo wykazano, że zastosowanie ezetymibu w połączeniu z rozuwastatyną powoduje istotne zmniejszenie cholesterolu całkowitego (27,7%), cholesterolu LDL (33,1%) i trójglicerydów (32,9%). W badaniu potwierdzono dobrą tolerancję terapii skojarzonej. Większość zgłaszanych działań niepożądanych charakteryzowało łagodne lub umiarkowane nasilenie [9]. **Zatem, można stwierdzić, że stosowanie rozuwastatyny i ezetymibu w terapii skojarzonej jest skuteczne i bezpieczne u pacjentów z hipercholesterolemią.**

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną lub ezetymibem nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w oparciu o wyniki badań z randomizacją włączonych do niniejszej analizy.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach niniejszej analizy potwierdza dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa rozuwastatyny i ezetymibu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu rozuwastatyny i ezetymibu, które podawano oddzielnie były: zaburzenia endokrynologiczne (cukrzyca), zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, zawroty głowy), zaburzenia żołądka i jelit (zaparcia, nudności, ból brzucha, biegunka, wzdęcia), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból mięśni), zaburzenia ogólne (osłabienie, zmęczenie) i w miejscu podania oraz zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych (zwiększona aktywność ALAT i/lub AspAT) [12]. Dodatkowo analiza profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki badania z randomizacją o akronimie GRAVITY [13]–[14] wykazała, że profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 lub 20 mg i ezetymibem w dawce 10 mg był porównywalny z profilem bezpieczeństwa terapii skojarzonej simwastatyną w dawce 40 lub 80 mg i ezetymibem w dawce 10 mg u pacjentów z hipercholesterolemią. Stosunkowo rzadko notowano działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, działania niepożądane bezpośrednio związane z zastosowanym leczeniem i poważne działania niepożądane [14]

Warto również podkreślić, że terapia skojarzona statyną i ezetymibem jest powszechnie zalecana w leczeniu hipercholesterolemii [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61], [62], [63], [64], a pacjenci uzyskują lepsze wyniki w porównaniu do monoterapii tymi substancjami, co wskazuje na synergizm działania poszczególnych składowych takiej terapii. Potwierdzeniem tego są wyniki przedstawione w zidentyfikowanych badaniach z randomizacją uwzględnionych w niniejszej analizie.

Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania jest brak wiarygodnych badań z randomizacją oceniających zastosowanie interwencji wnioskowanej (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) w analizowanym wskazaniu. Z powyższego względu w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne z zastosowaniem rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii). Produkt złożony zawierający rozuwastatynę w połączeniu z ezetymibem powinna cechować podobna skuteczność kliniczna i podobny profil bezpieczeństwa, co ww. terapię skojarzoną stosowaną w leczeniu hipercholesterolemii LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymującej 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 – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych

jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w analizowanym preparacie złożonym.

W ramach niniejszej analizy poszukiwano również badań umożliwiających bezpośrednio stwierdzenie klinicznej przewagi produktu złożonego (ang. *fixed-dose combinations*; FDC/ ang. *single-pill combinations*; SPC) względem produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (ang. *free-equivalent combinations*, FEC/ ang. *free-combinations*, FC) w terapii skojarzonej (politerapii) u chorych na hipercholesterolemię. W ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań tego typu. Jednocześnie poszukiwano badań, które mogłyby służyć ocenie stopnia stosowania się pacjentów z hipercholesterolemią do zaleceń leczenia (ang. *compliance/adherence*) oraz trwania w zaleconym schemacie terapii (ang. *persistence*). W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego medycznych baz danych (szczegółowa strategia wyszukiwania, por. rozdz. 14.1 – Aneks) nie udało się odnaleźć badań klinicznych, które pozwoliłyby na ocenę zależności między stopniem stosowania się do zaleceń lekarskich, a liczbą przyjmowanych tabletek u chorych na hipercholesterolemię. W literaturze pojawiają się informacje o powodach, które przyczyniają się do stosowania się w zbyt małym stopniu do zaleceń lekarskich w przypadku leczenia hipotensyjnego i obniżającego stężenie lipidów. Do głównych przyczyn niskiego *compliance* należą: złożoność terapii, nie pamiętanie o konieczności zażycia lekarstw, negatywny stosunek chorego do leczenia, frustracja spowodowana brakiem szybkich i widocznych efektów leczenia, niewłaściwa relacja: pacjent-lekarz, uprzedzenia chorego lub brak przekonania o znaczeniu leczenia. Dodatkowo można tu również uwzględnić brak odpowiedniej edukacji chorego na temat choroby i sposobów jej leczenia oraz strach przed potencjalnymi działaniami niepożądanymi [65]. **Jednak należy podkreślić fakt, że stosowanie się do zaleceń leczenia również może ulec poprawie w wyniku przyjmowania produktów złożonych** [66]. Pomimo braku badań klinicznych potwierdzających powyżej opisaną zależność należy oczekiwać, że w przypadku zmiany politerapii na preparat złożony w rzeczywistej praktyce stosowanie się do zaleceń lekarskich ulegnie poprawie, co powinno również w przypadku terapii hipercholesterolemii przełożyć się na wyniki leczenia. Przegląd systematyczny z metaanalizą opracowany przez Gupta i wsp. 2010 [66] (oparty na 15 badaniach z randomizacją, bez randomizacji i kohortowych z udziałem około 32 000 pacjentów) dotyczył oceny stosowania się do zaleceń leczenia, wytrwałości w stosowaniu terapii, kontroli ciśnienia tętniczego krwi oraz bezpieczeństwa związanego z przyjmowaniem leków hipotensyjnych w preparatach złożonych w porównaniu z terapią tymi samymi substancjami stosowanymi w oddzielnych produktach leczniczych w ramach terapii skojarzonej. Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **przyjmowanie preparatów złożonych (FDC) wiąże się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawą stosowania się do zaleceń leczenia** (ang. *compliance/ adherence*) (OR=1,21 [95% CI: 1,03; 1,43]; $p=0,02$) **w porównaniu z terapią skojarzoną (FEC)**. W oparciu o wyniki (Gupta i wsp. 2010 [66]) porównania stosowania leków hipotensyjnych w preparatach złożonych (FDC) z tymi samymi

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



substancjami przyjmowanymi w oddzielnych produktach leczniczych (FEC) w ramach terapii skojarzonej można nawet przypuszczać, że skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego ulegnie poprawie ze względu na lepsze stosowanie się pacjentów do zaleceń leczenia wskutek uproszczenia schematu leczenia i większej wygody przyjmowania produktu złożonego. Należy jednak podkreślić fakt, że zmiany w ciśnieniu tętniczym krwi (w tym dobowe wahania) mogą prowadzić do zaburzeń czynności narządów, zdarzeń sercowo-naczyniowych i zwiększonej śmiertelności chorych z nadciśnieniem tętniczym w związku z czym stosowanie do zaleceń lekarskich w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do chorych na hipercholesterolemię może znacząco różnić się pomiędzy sobą.

Podsumowując, należy raz jeszcze podkreślić brak badań umożliwiających bezpośrednie stwierdzenie klinicznej przewagi produktu złożonego (ang. *fixed-dose combinations*; FDC/ ang. *single-pill combinations*; SPC) względem produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (ang. *free-equivalent combinations*, FEC/ ang. *free-combinations*, FC) w terapii skojarzonej (politerapii) u chorych na hipercholesterolemię oraz brak odpowiednich badań służących ocenie stopnia stosowania się chorych do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) oraz wytrwałości w odniesieniu do zaleconego sposobu leczenia (ang. *persistence*) w analizowanym wskazaniu. Na podstawie badań dotyczących stosowania się do zaleceń leczenia, wytrwałości w stosowaniu terapii, kontroli ciśnienia tętniczego krwi oraz bezpieczeństwa związanego z przyjmowaniem leków hipotensyjnych w preparatach złożonych można przypuszczać, że w rzeczywistej praktyce klinicznej wystąpi również dodatkowy efekt związany z zamiarą politerapii na preparat złożony w przypadku leków hipolipemizujących.

Zidentyfikowane badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa dodania do schematu leczenia statynami ezetymibu w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii potwierdziło większą skuteczność politerapii nad monoterapią statynami [68]. Włączenie ezetymibu w dawce 10 mg/dzień przyczyniło się do zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL o ponad 25%, w porównaniu z grupą pacjentów stosujących statynę wraz z placebo (3,7%). Co więcej Autorzy badania nie zaobserwowali różnic między uzyskanymi wynikami w analizie przeprowadzonej w podgrupach w zależności od wieku, płci i rasy. Warto również podkreślić, że terapia skojarzona statyną i ezetymibem przyczyniła się do zwiększenia stężenia cholesterolu HDL o prawie 3%. Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała znaczących różnic między ocenianymi grupami, co więcej obie terapie (statyna i ezetymib *vs* statyna i placebo) były dobrze tolerowane. Reasumując zidentyfikowane badanie wykazało, że dodanie ezetymibu do standardowej terapii statynami wiązało się z dodatkowym zmniejszeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz przyczyniło się do osiągnięcia pożądaných

wartości stężenia cholesterolu wśród większego odsetka pacjentów z grup obciążonych dużym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Należy również podkreślić fakt, że stosowanie ezetymibu w połączeniu ze statyną stanowi nową opcję terapeutyczną zapewniającą redukcję stężenia cholesterolu LDL i pozwalającą uniknąć stosowania coraz wyższych dawek statyn, co z kolei może zwiększać ryzyko miopatii [68]. Wyniki powyższego badania potwierdza również zidentyfikowany przegląd systematyczny [69], w którym Autorzy ocenili korzyści ze stosowania terapii skojarzonej statyną o niskiej sile działania hipolipemizującego i ezetymibu, w porównaniu z monoterapią statyną o wysokiej aktywności hipolipemizującej u dorosłych pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym. Przeszukano bazy *MEDLINE*, *EMBASE* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials* do lipca 2013 roku (baza *MEDLINE* została zaktualizowana w listopadzie 2013 roku). Wyniki tego przeglądu oparto na 36 badaniach z randomizacją opublikowanych w języku angielskim. Autorzy wykazali, że stosowanie terapii skojarzonej statyny o niskiej sile działania w połączeniu ze środkiem wiążącym kwasy żółciowe, w porównaniu do monoterapii statynami o średniej sile działania wiąże się z większą redukcją stężenia cholesterolu LDL (o 14%). Co więcej stosowanie się do zaleceń lekarskich w obu grupach było zbliżone i wynosiło odpowiednio 93–95% i 97%. Zastosowanie statyny

o umiarkowanej sile działania i ezetymibu wiązało się z redukcją stężenia cholesterolu LDL w stopniu o 3–21% większym niż w przypadku monoterapii statyną. Dodatkowo należ zaznaczyć, że obie terapie były dobrze tolerowane. Stwierdzono podobny odsetek chorych, którzy odpowiednio stosowali się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) – odpowiednio 98% w grupie stosującej terapię skojarzoną i 99% w grupie poddanej monoterapii. Reasumując, wyniki ww. przeglądu systematycznego potwierdzają, że zastosowanie statyny o niższej sile działania w połączeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe lub ezetymibem u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem chorób układu krążenia, nietolerujących wysokich dawek statyn lub nieodpowiednio odpowiadających na leczenie statynami w monoterapii stanowi skuteczną opcję terapeutyczną. Autorzy zidentyfikowanego przeglądu zaznaczają jednak, że interpretacja uzyskanych wyników powinna być ostrożna z uwagi na brak badań oceniających skuteczność i profil bezpieczeństwa tych terapii w dłuższym okresie obserwacji [69].

Dodatkowo zidentyfikowano badanie z randomizacją o akronimie IMPROVE-IT [70]–[72] oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa zastosowania simwastatyny i ezetymibu w porównaniu do monoterapii simwastatyną u pacjentów po ostrych zespołach wieńcowych. Badanie zostało przeprowadzone na bardzo dużej grupie uczestników (n=18 144). Wyniki wykazały, że dodanie ezetymibu w dawce 10 mg/dzień do simwastatyny w dawce 40 mg/dzień wiąże się z redukcją stężenia cholesterolu frakcji LDL (mediana 53,7 mg/dl vs 69,5 mg/dl – okres obserwacji 1 rok). Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego wykazała, że zastosowanie terapii skojarzonej charakteryzuje

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



nieznacznie niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie sercowo-naczyniowe w okresie obserwacji wynoszącym 7 lat (32,7% vs 34,7%; HR=0,936 [95% CI: 0,887; 0,988]; p=0,016). Dodatkowo Autorzy badania obliczyli parametr NNT, który wyniósł 50 – oznacza to, że zastosowanie terapii skojarzonej simwastatyną i ezetymibem u 50 chorych przyczyni się do uniknięcia 1 zdarzenia sercowo-naczyniowego. Nie obserwowano istotnych różnic między grupami w zakresie zgonu z jakiegokolwiek przyczyn, z przyczyn wieńcowych, i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Obserwowano natomiast znaczące różnice między grupami w zakresie zgonu z powodu zawału serca (13,1% vs 14,8%), udaru mózgu (4,2% vs 4,8%), udaru niedokrwienego (3,4% vs 4,1%). Uzyskany efekt był istotny we wszystkich podgrupach, z wyjątkiem chorych na cukrzycę, którzy mieli większe korzyści niż grupa „nie cukrzyków”. Nie obserwowano znaczących różnic między grupami w zakresie analizy profilu bezpieczeństwa. Reasumując wyniki badania o akronimie IMPROVE-IT wykazały, że terapia skojarzona statyną i ezetymibem zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, przyczynia się do większej redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL. Dodanie ezetymibu do statyny istotnie statystycznie poprawia efekty kliniczne, co uzasadnia stosowanie form terapii, które obejmują podawanie w ramach terapii kardiologicznych ezetymibu [70]–[72].

Uproszczenie schematu leczenia jest szczególnie ważne w populacji osób starszych oraz ze współistniejącymi schorzeniami również wymagającymi farmakoterapii [67]. Zatem, produkt złożony zawierający rozuwastatynę i ezetymib wykazując synergistyczne działanie lecznicze i wykorzystując różne mechanizmy działania poszczególnych składowych stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną, jak wykazały badania kliniczne uwzględnione w niniejszym opracowaniu, dla pacjentów z hipercholesterolemią.

Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib względem wybranego komparatora – rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapia), utrudnia wnioskowanie na temat różnic w efektywności klinicznej analizowanych opcji terapeutycznych. **Wyniki badań z randomizacją wskazują na skuteczność kliniczną (istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, cholesterolu non-HDL, stężenia trójglicerydów) i korzystny profil bezpieczeństwa rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią. W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wyniki badań (z randomizacją i o niższej wiarygodności) potwierdzają dobrą tolerancję rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (stosunkowo rzadko notowano działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, zdarzenia niepożądane bezpośrednio**

związane z zastosowanym leczeniem i poważne działania niepożądane). Ponadto, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność populacji i interwencji w analizowanych badaniach klinicznych

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce klinicznej jest duże. Zatem, **produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib (Rosulip Plus®)** pomimo wspomnianych powyżej ograniczeń **stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu hipercholesterolemii LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymującej 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 – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w analizowanym preparacie złożonym.**

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

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

Ograniczenia analizy:

- I. W związku z brakiem badań spełniających określone kryteria założono, **że efektywność kliniczna produktu leczniczego Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) będzie porównywalna do skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu.** Na tej podstawie w ocenie efektywności klinicznej produktu leczniczego Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) wykorzystano jedyne odnalezione badania kliniczne odnoszące się do zastosowania terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego tj. badania dotyczące zastosowania rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii) (brak badań bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib z monoterapią rozuwastatyną lub ezetymibem w analizowanym wskazaniu).

Co więcej, zidentyfikowane badania z randomizacją stanowiące podstawę niniejszej analizy dotyczą oceny efektywności klinicznej wybranego komparatora tj.: rozuwastatyny i ezetymibu

podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) u pacjentów z hipercholesterolemią, względem ww. leków podawanych w monoterapii (które nie stanowią komparatorów dla ocenianej technologii lekowej).

- II. Brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy wyników zidentyfikowanych badań ze względu na różnice między badaniami dotyczące przede wszystkim dawek analizowanych preparatów, ale także charakterystyki wyjściowej pacjentów lub typu badań.
- III. W przypadku niektórych punktów końcowych konieczne było przeliczenie wartości błędu standardowego (SE) lub przedziału ufności (CI) na odchylenie standardowe (SD) w celu przeprowadzenia odpowiednich obliczeń.
- IV. Wyniki dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa terapii rozuwastatyną w skojarzeniu z ezetymibem raportowano w badaniach dla relatywnie krótkiego okresu obserwacji (7 dni–16 tygodni).
- V. W analizie uwzględniono przede wszystkim publikacje w języku: angielski, francuski, niemiecki i polski.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

- VI. Badania różniły się w zakresie charakterystyki analizowanej populacji:
 - a. pacjenci z hipercholesterolemią i historią choroby wieńcowej lub klinicznymi objawami miażdżycy lub 10-letnim ryzykiem choroby wieńcowej >20% [1]–[2],
 - b. pacjenci z hipercholesterolemią z umiarkowanie wysokim ryzykiem choroby wieńcowej (LDL <100 mg/dl, 10-letnie ryzyko między 10–20%) lub wysokim ryzykiem choroby wieńcowej (LDL <70 mg/dl, 10-letnie ryzyko >20%) [3]–[4],
 - c. pacjenci z rodzinną heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii [5],
 - d. pacjenci z hipercholesterolemią (LDL \geq 130 mg/dl [3,37 mmol/l]) [6]–[7].
- VII. W publikacjach do badań: [3]–[4], [5], [6]–[7] nie podano metody zastosowanej randomizacji. Jedynie w publikacji do badania [1], [2] podano, że zastosowano prostą metodę randomizacji.
- VIII. Badania [1]–[2] i [5] przeprowadzono bez zamaskowania próby – badanie otwarte (ang. *open label*). Badanie [6], [7] przeprowadzono z pojedynczym zamaskowaniem próby, jedynie badanie [3], [4] przeprowadzono z podwójnym zamaskowaniem próby.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- IX. W publikacjach do badań: [1]–[2], [3]–[4], [5], [6]–[7] nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu *superiority* lub *non-inferiority*), autorzy analizy założyli, że badania były badaniami typu *superiority*.
- X. Badania różniły się pod względem wiarygodności: badanie [1]–[2], [3]–[4] były badaniami z randomizacją III fazy, natomiast badanie [6]–[7] było badaniem I fazy), przy czym w publikacji do badania [5] nie podano, której fazy było to badanie.
- XI. Wyniki podano dla:
- populacji ITT w badaniach: [1]–[2] (skuteczność), [5] (skuteczność), [6]–[7] (skuteczność i bezpieczeństwo)
 - populacji FAS w badaniach: [3], [4] (skuteczność),
 - populacji PP w badaniach: [3], [4] (skuteczność),
 - populacji bezpieczeństwa (bezpieczeństwo) [1]–[2], [3]–[4].
- XII. Badania różniły się okresem obserwacji:
- 6 tygodni [1]–[2], [3]–[4],
 - 16 tygodni [5],
 - 7 dni [6]–[7],
 - 14 dni [6]–[7].
- XIII. Badania różniły się punktacją uzyskaną w skali *Jadad* (na 5 możliwych):
- 2 punkty: badanie [5], [6]–[7],
 - 3 punkty: badanie o akronimie EXPLORER [1]–[2] i badanie o akronimie ACTE [3]–[4].
- XIV. W badaniach [1]–[2], [3]–[4], [5], [6]–[7] wyniki dotyczące skuteczności politerapii względem monoterapii z powodu braków wystarczających danych zostały przez Autorów analizy przeliczone przy zastosowaniu powszechnie znanych metod statystycznych, a uzyskane wyniki przedstawiono zarówno w postaci parametru MD (dla zmiany w obrębie grupy badanej lub kontrolnej względem wartości początkowych) oraz parametru WMD (zmiana pomiędzy grupą badaną a kontrolną)

Pomimo powyższych ograniczeń, wiarygodność wyników w zakresie poszczególnych porównań bezpośrednich oceniono jako średnią, ze względu na właściwą metodykę badań (randomizację i zamaskowanie), jakkolwiek umiarkowaną ocenę w skali *Jadad* i wysoką ocenę ww. badań w skali *GRADE*. Ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została w szerokim zakresie, obejmując ryzyko wycofania z badania i prawdopodobieństwo wystąpienia określonych działań niepożądanych, w tym

ciężkich lub/i poważnych zdarzeń, jak i działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

A. Ze względu na brak wiarygodnych badań klinicznych z randomizacją, porównujących zastosowanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib z wybranym komparatorem (technologią opcjonalną) tj. terapią skojarzoną (politerapią) obejmującą podawanie rozuwastatyny i ezetymibu w oddzielnych preparatach, a także monoterapią rozuwastatyną lub ezetymibem w analizowanym wskazaniu, zdecydowano o uwzględnieniu w niniejszym opracowaniu badań klinicznych z zastosowaniem rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii). W związku z powyższym **założono, że efektywność kliniczna produktu leczniczego Rosulip Plus[®] (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) będzie porównywalna do skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu.** Na tej podstawie w ocenie efektywności klinicznej produktu leczniczego Rosulip Plus[®] (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) wykorzystano jedyne odnalezione badania kliniczne odnoszące się do zastosowania terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego tj. badania dotyczące zastosowania rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano cztery badania z randomizacją porównujące zastosowanie terapii skojarzonej względem monoterapii rozuwastatyną w leczeniu hipercholesterolemii [1]–[2], [3]–[4], [5], [6]–[7], przy czym w ramach badania [6]–[7] politerapię porównywano również z monoterapią ezetymibem (takie porównanie jest istotne ze względu na możliwość oceny stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipolipemizującego, należy jednak zaznaczyć, że rozuwastatyna i ezetymib stosowane w monoterapii nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu.

Przeprowadzona analiza stosowania terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną wykazała że:

Stosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 40 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się się z:

- a. **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem:** osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu LDL < 100 mg/dl, cholesterolu LDL < 70 mg/dl, uzyskania stężenia cholesterolu non-HDL (< 130 mg/dl) i stężenie cholesterolu LDL (< 100 mg/dl) w subpopulacji pacjentów, których początkowe stężenie TG wynosiło ≥ 200 mg/dl [1],
- b. **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją:** stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia cholesterolu LDL, stężenia cholesterolu non-HDL, stężenia trójglicerydów, stężenia apolipoproteiny B, stężenia białka C-reaktywnego względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1],
- c. **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą różnicą w zakresie zmiany** wskaźnika: stężenia cholesterolu LDL do stężenia cholesterolu HDL, stężenia trójglicerydów do stężenia cholesterolu HDL, stężenia cholesterolu non-HDL do stężenia cholesterolu HDL, stężenia apolipoproteiny B do stężenia apolipoproteiny A1 względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1].

Stosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 5 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się się z:

- a. **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem:** osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu LDL < 70 mg/dl [3],
- b. **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją:** stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia cholesterolu LDL, stężenia cholesterolu non-HDL, stężenia apolipoproteiny B względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3],
- c. **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą różnicą w zakresie zmiany** wskaźnika: stężenia cholesterolu LDL do stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3],

Stosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 20 mg wiąże się się z:

- a. **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem:** osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu LDL < 70 mg/dl [3],
- b. **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją:** stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia cholesterolu LDL, stężenia cholesterolu non-HDL, stężenia apolipoproteiny B względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3], stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni [5],

- c. **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą różnicą w zakresie zmiany** wskaźnika: stężenia cholesterolu LDL do stężenia cholesterolu HDL, stężenia cholesterolu non-HDL do stężenia cholesterolu HDL, stężenia apolipoproteiny B do stężenia apolipoproteiny A1 wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [3].

Stosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiąże się z:

- a. **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją:** stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 i 14 dni, stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 dni [6],
- b. **istotnie statystycznie ($p < 0,05$)** stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni [6],
- c. **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem redukcji** stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni [6].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną wiąże się z:**

- a. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie zmiany:** stężenia cholesterolu całkowitego [5], stężenia cholesterolu LDL [5], stężenia cholesterolu HDL [1], [3], [5], [6], stężenia trójglicerydów [5], stężenia lipoprotein [5], stężenia apolipoproteiny B [5], stężenia apolipoproteiny A1 [1], [5], stężenia apolipoproteiny A2 [5], stężenia apolipoproteiny C2 [5], stężenia apolipoproteiny C3 [5], stężenia apolipoproteiny E [5] względem wartości początkowych.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wykazano, że **podanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną wiąże się z:**

- a. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** jakichkolwiek działań niepożądanych [1], [6], przynajmniej 1 działania niepożądanego [3], poważnych działań niepożądanych [1], [3], poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [3], poważnych działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu [3], poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu związanych z zastosowanym leczeniem [3], działań niepożądanych prowadzących do zgonu [1], [3], działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu [1], [3], działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu związanych z zastosowanym leczeniem [3], działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem [1], [3],

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



dolegliwości układu mięśniowo-szkieletowego [6], bólu mięśniowego [6], działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 2\%$ w każdej z grup, takich jak: ból mięśni, nudności, zwiększone stężenie ALAT, dusznica bolesna [1].

B. Przeprowadzona analiza stosowania terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii ezetymibem wykazała że:

Stosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii ezetymibem w dawce 10 mg wiąże się z:

- a. **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją:** stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 i 14 dni, stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 dni [6],
- b. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie zmiany** stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 dni i 14 dni [6].

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że **podanie terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii ezetymibem wiąże się z:**

- a. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** jakichkolwiek działań niepożądanych, bólu mięśniowego [6].

C. Wyniki **badania o niższej wiarygodności** opisane w referencjach [8], [9], [10] wskazują na skuteczność kliniczną oraz dobrą tolerancję rozuwastatyny i ezetymibu stosowanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) u pacjentów hipercholesterolemią.

Wykazano, że zastosowanie terapii skojarzonej istotnie klinicznie zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, trójglicerydów oraz zwiększa stężenie cholesterolu HDL u pacjentów z zaburzeniami lipidowymi.

D. Wnioski z niniejszej analizy są zgodne z wnioskami innych autorów, porównujących efektywność kliniczną terapii skojarzonej rozuwastatyny i ezetymibu w ramach **opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, raportów HTA i analiz zbiorczych)** [15]–[22] oraz danych włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [12]–[14].

Należy również podkreślić fakt, że stosowanie ezetymibu w połączeniu ze statyną stanowi nową opcję terapeutyczną zapewniającą redukcję stężenia cholesterolu LDL i pozwalającą uniknąć stosowania coraz wyższych dawek statyn, co z kolei może zwiększać ryzyko miopatii [68]. Dodatkowo pozwala to domniemywać, że może mieć to potencjalny wpływ na zmniejszenie ryzyka występowania działań niepożądanych.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



12. BIBLIOGRAFIA

A. Pierwotne badania kliniczne

Badania z randomizacją

Politerapia: rozuwastatyna + ezetymib vs rozuwastatyna

- [1] Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T. i wsp. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *American Journal of Cardiology* 2007; 99(5): 673–80.
- [2] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00653445> (listopad 2014 rok).
- [3] Bays HE, Davidson MH, Massaad R. i wsp. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol.* 2011; 108(4): 523-30.
- [4] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00783263> (listopad 2014 rok).
- [5] Kawashiri MA, Nohara A, Noguchi T. i wsp. Efficacy and safety of coadministration of rosuvastatin, ezetimibe, and colestimide in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2012; 109(3): 364–369.
- [6] Kosoglou T, Statkevich P, Yang B. i wsp. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20(8): 1185–95.
- [7] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00651144> (listopad 2014 rok).

B. Badania o niższej wiarygodności

Badanie kohortowe

- [8] Stein EA, Ose L, Retterstol K. i wsp. Further reduction of low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein with the addition of ezetimibe to maximum-dose rosuvastatin in patients with severe hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 2007; 1(4): 280–286.
- [9] Fras Z, Mikhailidis DP. Statin plus ezetimibe treatment in clinical practice: The SI-SPECT (Slovenia (SI) Statin Plus Ezetimibe in Cholesterol Treatment) monitoring of clinical practice study. *Current Medical Research and Opinion* 2008; 24(9): 2467–2476.

Opisy przypadków

- [10] Friedrich DA. Heterozygous familial hypercholesterolemia case study. *J Am Acad Nurse Pract.* 2010; 22(10): 523–6.

C. Badania nieopublikowane

- [11] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02251847> (listopad 2014 rok).

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [12] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rosulip Plus®.

Inne doniesienia naukowe

- [13] Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL. i wsp. GRAVITY Study Investigators. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis.* 2014; 232(1): 86–93.
- [14] Załącznik A. Dane uzupełniające do badania Ballantyne i wsp. 2014.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetimib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



E. Opracowania (badania) wtórne

Przeglądy systematyczne

- [15] Jacobson TA. 'Trig-onometry': Non-high-density lipoprotein cholesterol as a therapeutic target in dyslipidaemia. *International Journal of Clinical Practice* 2011; 65(1): 82–101.
- [16] Slim H, Thompson PD. Ezetimibe-related myopathy: A systematic review. *J Clin Lipidol.* 2008; 2(5): 328–34.
- [17] Reiner Z. Combination therapy with prescription omega-3-acid ethyl esters and statin improves non-HDL-C more effectively than statin alone. *Clinical Lipidology* 2010; 5(3): 325–328.

Przeglądy systematyczne z metaanaliza

- [18] Tunceli K, Lawson RW, Sibbring GC. i wsp. Comparative efficacy of ezetimibe-statin combination therapy and statin monotherapy in patients with hypercholesterolemia: Systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *Value in Health* 2010 13:7 (A342).
- [19] Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R. i wsp. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014; 160(7): 468–476.

Raport HTA

- [20] Monroe AK, Gudzone KA, Sharma R. i wsp. Combination Therapy Versus Intensification of Statin Monotherapy: An Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Feb. Report No.: 14–EHC013-EF.

Protokoły z przeglądów systematycznych

- [21] Colantonio LD, Cermignani EC, Ciapponi A. Ezetimibe for primary hipercholesterolemia. Online Publication Date: October 2006.
- [22] Martí-Carvajal AJ, Cruciani M. Pharmacological interventions for treating dyslipidemia in patients with HIV infection. Online Publication Date: December 2010.

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [23] Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA* 2014; 312(11): 1136–44.
- [24] Chen MH, Ibrahim JG, Shah AK. i wsp. Meta-analysis methods and models with applications in evaluation of cholesterol-lowering drugs. *Statistics in Medicine* 2012; 31(28): 3597–3616.
- [25] Rosenson RS, Underberg JA. Systematic review: Evaluating the effect of lipid-lowering therapy on lipoprotein and lipid values. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2013; 27(5): 465–479.
- [26] Rizos EC, Agouridis AP, Elisaf MS. The effect of statin therapy on arterial stiffness by measuring pulse wave velocity: a systematic review. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010; 8(5): 638–44.
- [27] Bays HE, Aversa M, Majul C. i wsp. Efficacy and safety of ezetimibe added to atorvastatin versus atorvastatin uptitration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2013; 112(12): 1885–95.
- [28] Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL. i wsp. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27(6): 1191–210.
- [29] Crouse JR. An evaluation of rosuvastatin: pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerability. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008; 4(3): 287–304.
- [30] Okada K, Kimura K, Iwahashi N. i wsp. Clinical usefulness of additional treatment with ezetimibe in patients with coronary artery disease on statin therapy. - From the viewpoint of cholesterol metabolism. *Circ J.* 2011; 75(10): 2496–2504.

- [31] Okada K, Iwahashi N, Endo T. i wsp. Long-term effects of ezetimibe-plus-statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels as compared with double-dose statin therapy in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2012; 224(2): 454–456.
- [32] Torimoto K, Okada Y, Mori H. i wsp. Efficacy of combination of Ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 2.5 mg versus rosuvastatin 5 mg monotherapy for hypercholesterolemia in patients with type 2 diabetes. *Lipids Health Dis*. 2013; 12: 137.
- [33] Yamazaki D, Ishida M, Watanabe H. i wsp. Comparison of anti-inflammatory effects and high-density lipoprotein cholesterol levels between therapy with quadruple-dose rosuvastatin and rosuvastatin combined with ezetimibe. *Lipids Health Dis*. 2013;12: 9.
- [34] Pandey AS, Bissonnette S, Boukas S. i wsp. Effectiveness and tolerability of ezetimibe co-administered with statins versus statin dose-doubling in high-risk patients with persistent hyperlipidemia: The EZE(STAT)2 trial. *Arch Med Sci* 2011; 7(5): 767–775.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [35] Agencja Oceny Technologii Medycznych. www.aotm.gov.pl (listopad 2014 rok).
- [36] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [37] Rozporządzenie Ministra Zdrowia, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (listopad 2014 rok).
- [38] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [39] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE. i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in metaanalysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol*. 1997; 50: 683–691.
- [40] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Rosulip Plus[®] opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp.k.
- [41] Wells GA, Sultan SA, Chen L. i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [42] Song F, Altman DG, Glenny AM. i wsp. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.
- [43] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y. i wsp. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166–72.
- [44] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S. i wsp. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6): 841–54.
- [45] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004 Oct 30; 23(20): 3105–24.
- [46] Song F, Glenny AM, Altman DG. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Controlled Clinical Trials*, 2000; 21(5): 488–97.
- [47] AOTM. Wniosek o objęcie refundacją leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze. Analiza weryfikacyjna. 2013.
- [48] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ridlip[®] (rozuwastatyna).
- [49] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ezetrol[®] (ezetymib).
- [50] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 roku.
- [51] Gajewski P. [red]. Interna Szczeklika. *Medycyna Praktyczna*. Kraków 2014.
- [52] Gajewski P. [red]. Interna Szczeklika – mały podręcznik. *Medycyna Praktyczna*. Kraków 2014.
- [53] Kłosiewicz-Latoszek L, Cybulska B. Statyny w leczeniu hipercholesterolemii. *Medycyna Metaboliczna* 2009; 13(2): 80–84.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetimib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- [54] Weng TC, Yang YH, Lin SJ. i wsp. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *Journal Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2010; 35(2): 139–151.
- [55] Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach 2011. *Kardiologia Polska* 2011; 69(4): 143–200.
- [56] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence, Identification and management of familial hypercholesterolaemia. NICE 2008.
- [57] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence, Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia. NICE 2007.
- [58] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. SIGN 2007.
- [59] AHQR, Agency for Healthcare Research and Quality, Screening and management of lipids - NCG-7216. 2009.
- [60] AHQR, Agency for Healthcare Research and Quality, Treatment of dyslipidaemias - guideline summary NCG-8187. 2010.
- [61] AHA, American Heart Association. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129[suppl 2]: S1–S45.
- [62] RACGP, Royal Australian College of General Practitioners, Management of dyslipidaemia - Evidence and practical recommendations. *Australian Family Physician* 2008; 37(7): 521–527.
- [63] NVDPA, National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of Absolute cardiovascular disease risk. National Stroke Foundation 2012.
- [64] ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2011; 32: 1769–1818.
- [65] Casula M, Tragni E, Catapano AL. Adherence to lipid-lowering treatment: the patient perspective. *Patient Prefer Adherence*. 2012; 6: 805–14.
- [66] Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed -dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010; 55: 399–407.
- [67] Pupek-Musialik D, Musialik K. Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego – najnowsze standardy terapii Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*. 2011; 2(3): 159–68.
- [68] Gagne C, Bays H, Weiss S. i wsp. Efficacy and safety of Ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1084–91.
- [69] Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R. i wsp. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014; 160(7): 468–76.
- [70] Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP. i wsp. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am Heart J*. 2014; 168(2): 205–12.
- [71] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00202878> (grudzień 2014 rok).
- [72] Badanie o akroniemi IMPROVE-IT – prezentacja [date on the file].

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo] dotyczących stosowania produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej – politerapii) w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.	29
Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach z randomizacją [1]–[2], [3]–[4], [5], [6]–[7].	33
Tabela 3. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1].	37
Tabela 4. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną [1].	38
Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3].	39
Tabela 6. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3], [5], [6].	41
Tabela 7. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3], [5], [6].	43
Tabela 8. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3], [5], [6].	45
Tabela 9. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3].	46
Tabela 10. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3], [5], [6].	48
Tabela 11. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3].	50
Tabela 12. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1].	52
Tabela 13. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3].	53
Tabela 14. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [5].	55
Tabela 15. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3], [5].	56
Tabela 16. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3], [5].	58
Tabela 17. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [5].	59
Tabela 18. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [5].	60
Tabela 19. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [5].	61
Tabela 20. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [5].	62
Tabela 21. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3].	63
Tabela 22. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną; populacja ogólna [1], [3].	65
Tabela 23. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną [1]–[2], [3]–[4], [5], [6]–[7].	66
Tabela 24. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach z randomizacją [6]–[7].	70
Tabela 25. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii ezetymibem; populacja ogólna [6].	71
Tabela 26. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii ezetymibem; populacja ogólna [6].	72
Tabela 27. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii ezetymibem; populacja ogólna [6].	73
Tabela 28. Skuteczność kliniczna (ciągły punkt końcowy) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii ezetymibem; populacja ogólna [6].	74
Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii ezetymibem [6]–[7].	75
Tabela 30. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem rozuwastatyny i ezetymibu [12].	78
Tabela 31. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w grupie stosującej terapię skojarzoną rozuwastatyną i ezetymibem w dawce 10 mg i 10 mg oraz w grupie stosującej rozuwastatyną i ezetymibem w dawce 20 mg i 10 mg w leczeniu hipercholesterolemii (analiza ITT) [13], [14].	81

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 32. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej – politerapii) w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.	112
Tabela 33. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dla zastosowania produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej – politerapii) w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym (data ostatniego wyszukiwania: 07.11.2014 rok).	113
Tabela 34. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Web of Science</i> oraz <i>Cochrane</i> dotyczących stosowania produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym (data ostatniego wyszukiwania: 07.11.2014 rok).	115
Tabela 35. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej – politerapii) w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym (data ostatniego wyszukiwania: 07.11.2014 rok).	116
Tabela 36. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej – politerapii) w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.	121
Tabela 37. Charakterystyka badań z randomizacją.	122
Tabela 38. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie EXPLORER [1], [2].	127
Tabela 39. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie ACTE [3], [4].	127
Tabela 40. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją [5].	128
Tabela 41. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją [6], [7].	128
Tabela 42. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie GRAVITY [13].	129
Tabela 43. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności.	130
Tabela 44. Charakterystyka populacji włączonej badań niższej wiarygodności [8].	131
Tabela 45. Charakterystyka populacji włączonej badań niższej wiarygodności [9].	131
Tabela 46. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [10].	131
Tabela 47. Charakterystyka nieopublikowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej – politerapii) w leczeniu hipercholesterolemii [11].	133
Tabela 48. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności [8], [9], [10].	134
Tabela 49. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.	136
Tabela 50. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania z randomizacją o akronimie EXPLORER [1]–[2].	140
Tabela 51. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania z randomizacją o akronimie ACTE [3]–[4].	140
Tabela 52. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania z randomizacją [5].	141
Tabela 53. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania z randomizacją [6]–[7].	141
Tabela 54. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania z randomizacją o akronimie GRAVITY [13].	141
Tabela 55. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	142
Tabela 56. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE [9].	142
Tabela 57. Ocena jakości danych z badania z randomizacją o akronimie EXPLORER [1]–[2].	143
Tabela 58. Ocena jakości danych z badania z randomizacją o akronimie ACTE [3]–[4].	143
Tabela 59. Ocena jakości danych z badania z randomizacją o akronimie [5].	143
Tabela 60. Ocena jakości danych z badania z randomizacją o akronimie [6]–[7].	144
Tabela 61. Ocena jakości danych z badania z randomizacją o akronimie GRAVITY [13].	144
Tabela 62. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	144
Tabela 63. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	144
Tabela 64. Opis skali GRADE.	145
Tabela 65. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	145
Tabela 66. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	145
Tabela 67. Formularz ekstrakcji danych z badań.	146

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej – politerapii) w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.....	117
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej – politerapii) w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.....	118
Schemat 3. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu hipercholesterolemii.....	119

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Rosulip PLus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) w porównaniu do rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu hipercholesterolemii LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymującej 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 – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [35] i *Cochrane Collaboration* [36] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [37]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2. osoby (P.M., A.M.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 03.11.–07.11.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 07.11.2014). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, metaanaliz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase*

i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

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

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. W przypadku opracowań (badań) wtórnych ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej.

Tabela 32. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej – politerapii) w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>(Hypercholesterolemia OR Hypercholesterinaemia OR Hypercholesterolaemia OR Hypercholesterinemia OR Hypercholesteremia OR Hypercholesteremias OR Cholesteremia OR Cholesterinemia OR Cholesterolemia OR Elevated Cholesterol)</i>
AND	
Interwencja wnioskowana (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib)	<i>(Rosulip Plus OR Rosuvastatin + Ezetimibe OR Rosuvastatin/Ezetimibe OR Rosuvastatin-Ezetimibe OR Rosuvastatin and Ezetimibe OR Rosuvastatin plus Ezetimibe OR Rosuvastatin-Ezetimibe combination OR Ezetimibe-Rosuvastatin OR Ezetimibe/Rosuvastatin) OR [(Rosuvastatin OR Rosuvastatin Calcium OR Crestor OR Rosuvas OR S4522 OR s 4522 OR ZD4522 OR ZD 4522) AND (Ezetimibe OR Ezetimib OR Zetia OR Zient OR Ezetrol OR Ezetib OR Viemm OR sch58235 OR sch 58235 OR SCH-58235)]</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna) - w przypadku pierwotnych badań klinicznych	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora (technologii opcjonalnej) - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zależano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane; Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment.</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Baza Cochrane – Cochrane Central Register of Controlled Trials.</i>
AND	

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Słowa kluczowe	
Język	English, German, French, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 33. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dla zastosowania produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej – politerapii) w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym (data ostatniego wyszukiwania: 07.11.2014 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	(Hypercholesterolemia OR Hypercholesterinaemia OR Hypercholesterolaemia OR Hypercholesterinemia OR Hypercholesteremia OR Hypercholesteremias) ^{1,3} 'hypercholesterolemia'/exp OR hypercholesterolemia OR 'hypercholesterinaemia'/exp OR hypercholesterinaemia OR 'hypercholesterolaemia'/exp OR hypercholesterolaemia OR 'hypercholesterinemia'/exp OR hypercholesterinemia OR 'hypercholesteremia'/exp OR hypercholesteremia OR hypercholesteremias ²	36 590	61 832	4 559
#2	(Cholesteremia OR Cholesterinemia OR Cholesterolemia) ^{1,3} 'Cholesteremia'/exp OR Cholesteremia OR 'Cholesterinemia'/exp OR Cholesterinemia OR 'Cholesterolemia'/exp OR Cholesterolemia ²	933	55 652	57
#3	(Elevated Cholesterol) ^{1,3} elevated AND ('cholesterol'/exp OR cholesterol) ²	48 755	24 121	1 846
#4	#1 OR #2 OR #3 ^{1,2,3}	52 082	82 779	5 990
Interwencja wnioskowana (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib)				
#5	(Rosulip Plus) ^{1,3} rosulip AND plus ²	0	0	0
#6	(Rosuvastatin + Ezetimibe OR Rosuvastatin/Ezetimibe OR Rosuvastatin-Ezetimibe) ¹ 'rosuvastatin'/exp OR rosuvastatin AND ('ezetimibe'/exp OR ezetimibe) OR 'rosuvastatin'/exp OR rosuvastatin AND ('ezetimibe'/exp OR ezetimibe) OR 'rosuvastatin ezetimibe' ² (Rosuvastatin Ezetimibe OR RosuvastatinEzetimibe OR Rosuvastatin-Ezetimibe) ³	186	1 911	92
#7	(Rosuvastatin and Ezetimibe OR Rosuvastatin plus Ezetimibe) ^{1,3} Rosuvastatin and Ezetimibe OR Rosuvastatin plus Ezetimibe 'rosuvastatin'/exp OR rosuvastatin AND ('ezetimibe'/exp OR ezetimibe) OR 'rosuvastatin'/exp OR rosuvastatin AND plus AND ('ezetimibe'/exp OR ezetimibe) ²	186	564	92
#8	(Rosuvastatin-Ezetimibe combination) ^{1,3} 'rosuvastatin ezetimibe' AND combination ²	93	14	3
#9	(Ezetimibe-Rosuvastatin OR Ezetimibe/Rosuvastatin) ¹ 'ezetimibe'/exp OR ezetimibe AND ('rosuvastatin'/exp OR rosuvastatin) OR 'ezetimibe rosuvastatin' ² (Ezetimibe-Rosuvastatin OR Ezetimibe Rosuvastatin) ³	186	1 911	92
#10	(Rosuvastatin OR Rosuvastatin Calcium) ^{1,3} 'rosuvastatin'/exp OR rosuvastatin AND ('calcium'/exp OR calcium) ²	2 271	677	937
#11	(Crestor OR Rosuvas) ^{1,3} 'crestor'/exp OR crestor OR 'rosuvas'/exp OR rosuvas ²	2 273	8 881	32
#12	(S4522 OR s 4522 OR ZD4522 OR ZD 4522) ^{1,3} 's4522'/exp OR s4522 OR s AND 4522 OR 'zd4522'/exp OR zd4522 OR zd AND 4522 ²	2 272	5 620	38
#13	#10 OR #11 OR #12 ^{1,2,3}	2 274	14 497	971
#14	(Ezetimibe OR Ezetimib) ^{1,3} 'ezetimibe'/exp OR ezetimibe OR ezetimib ²	1 966	6 639	535

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#15	(Zetia OR Zient OR Ezetrol OR Ezetib OR Viemm) ^{1,3} 'zetia'/exp OR zetia OR 'zient'/exp OR zient OR 'ezetrol'/exp OR ezetrol OR 'ezetib'/exp OR ezetib OR 'viemm'/exp OR viemm ²	1 972	5 882	8
#16	(sch58235 OR sch 58235 OR SCH-58235) ^{1,3} 'sch58235'/exp OR sch58235 OR sch AND 58235 OR 'sch 58235'/exp OR 'sch 58235' ²	1 961	5 869	3
#17	#14 OR #15 OR #16 ^{1,2,3}	1 979	6 651	537
#18	#13 AND #17 ^{1,2,3}	188	1 902	92
#19	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #18 ^{1,2,3}	188	1 914	92
Problem zdrowotny (populacja) + interwencja wnioskowana (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib)				
#20	#4 AND #19	79	910	56
Razem (opracowania wtórne)				
#21	#20*	22	57	13
#22	#21^	22	56	-
Razem (pierwotne badania kliniczne) – szerokie wyszukiwanie				
#23	#20**	41	80	39
#24	#23^	39	80	-

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment; Word variations have been searched;

**zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials; Word variations have been searched; ^publikacje w językach: English, German, French, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badania (opracowania) wtórne dotyczące zastosowania produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu w leczeniu hipercholesterolemii. Zidentyfikowano również pierwotne badania kliniczne bezpośrednio porównujące rozuwastatynę podawaną w skojarzeniu z ezetymibem (politerapia) względem rozuwastatyny podawanej w monoterapii w analizowanym wskazaniu, jak również badania o niższej wiarygodności spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu medycznych baz danych: *Medline, Cochrane Library, Web of Science* w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 34. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Web of Science oraz Cochrane dotyczących stosowania produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym (data ostatniego wyszukiwania: 07.11.2014 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed	Web of Science	Cochrane
#1	<i>Hypercholesterolemia</i>	36 210	67 123	4 061
#2	<i>Statin AND Ezetimibe</i>	1 182	1 006	214
#3	<i>Fixed-dose combinations</i>	1 521	6 478	1 368
#4	<i>Compliance</i>	127 010	225 272	23 932
#5	<i>Adherence</i>	93 488	180 968	10 490
#6	<i>Persistence</i>	62 472	166 264	2512
#7	<i>Adverse effects</i>	1 822 798	1 649 725	153 532
#8	<i>#4 OR #5 OR #6 OR #7</i>	2 049 750	2 160 011	175 491
#9	<i>#1 AND #2 AND #3 AND #8</i>	2	2	2

* zastosowane filtry: baza PubMed = data publikacji od 01.02.2008 do 14.10.2014; baza Web of Science = data publikacji od 2008 do 2014; baza Cochrane Central Register of Controlled Trials = data publikacji od 2008 do 2014.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną stosowania produktów złożonych (ang. *fixed-dose combinations*; FDC/ ang. *single-pill combinations*; SPC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (ang. *free-equivalent combinations*; FEC/ ang. *free-combinations*; FC) w terapii skojarzonej (politerapii) oraz badań oceniających stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*), wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią.

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

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 35. **Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetimibu oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetimibu podawanych w ramach terapii skojarzonej – politerapii) w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym (data ostatniego wyszukiwania: 07.11.2014 rok).**

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>Rosuvastatin AND Ezetimibe</i>	1
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	#1	<i>Rosuvastatin AND Ezetimibe</i>	1
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>Rosuvastatin AND Ezetimibe</i>	0
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>Rosuvastatin AND Ezetimibe</i>	85
European Society for Medical Oncology (ESMO)	#1	<i>Rosuvastatin AND Ezetimibe</i>	0
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>Rosuvastatin AND Ezetimibe</i>	98
Health Canada (HC)	#1	<i>Rosuvastatin AND Ezetimibe</i>	20
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>Rosuvastatin AND Ezetimibe</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>Rosuvastatin AND Ezetimibe</i>	7
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>Rosuvastatin AND Ezetimibe</i>	6
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>Rosuvastatin AND Ezetimibe</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>Rosuvastatin AND Ezetimibe</i>	10
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>Rosuvastatin AND Ezetimibe</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>Rosuvastatin AND Ezetimibe</i>	1
Thompson Micromedex®	#1	<i>Rosuvastatin AND Ezetimibe</i>	1
Trip Database	#1	<i>Rosuvastatin AND Ezetimibe</i>	159
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	<i>Rosuvastatin AND Ezetimibe</i>	0
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>Rosuvastatin AND Ezetimibe</i>	33

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

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

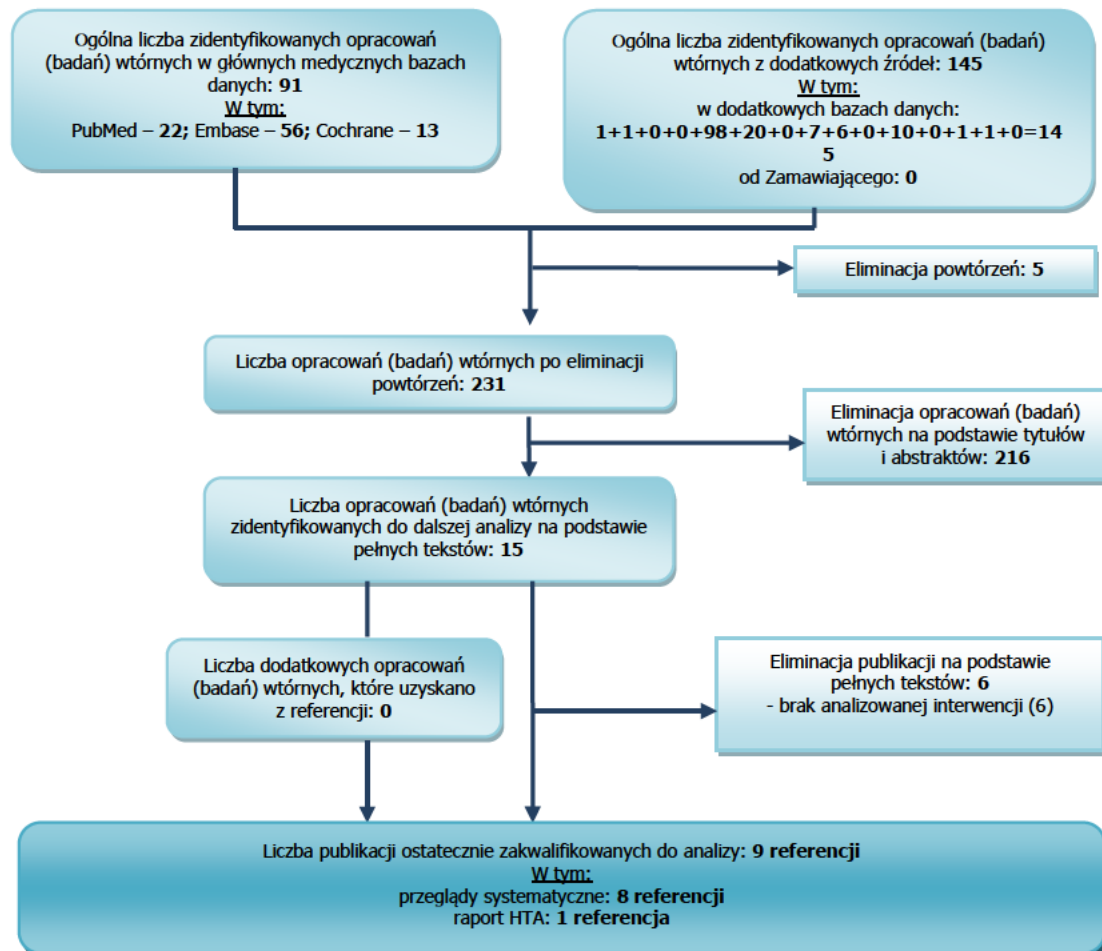
W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych.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

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych



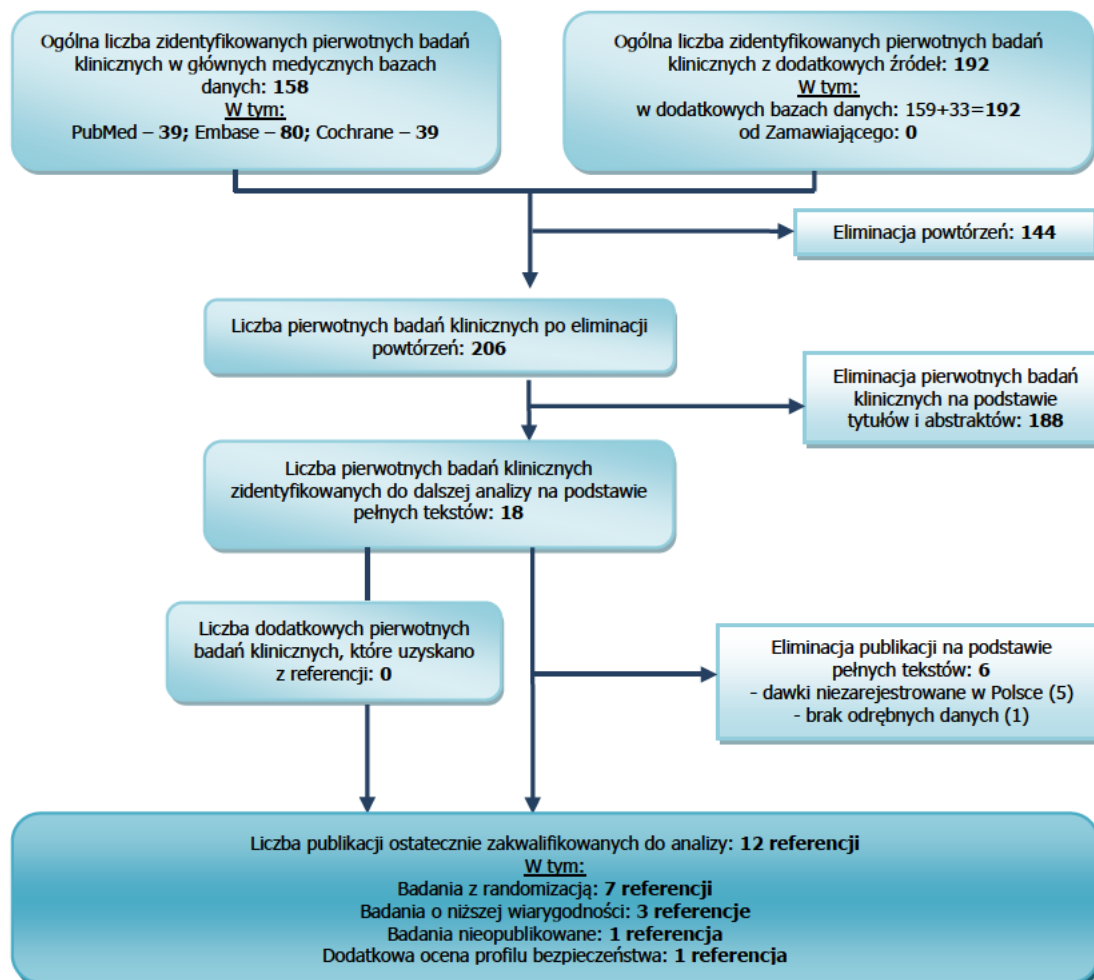
Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej – politerapii) w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 9 opracowań (badań) wtórnych, w tym:

- 3 przeglądy systematyczne [15], [16], [17],
- 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą [18], [19],
- 1 raport HTA [20],
- 2 protokoły z przeglądów systematycznych [21], [22].

- 1 publikację włączoną do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (ChPL [12]).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej i komparatora oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania technologii wnioskowanej



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej – politerapii) w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 9 pierwotnych badań klinicznych, w tym:

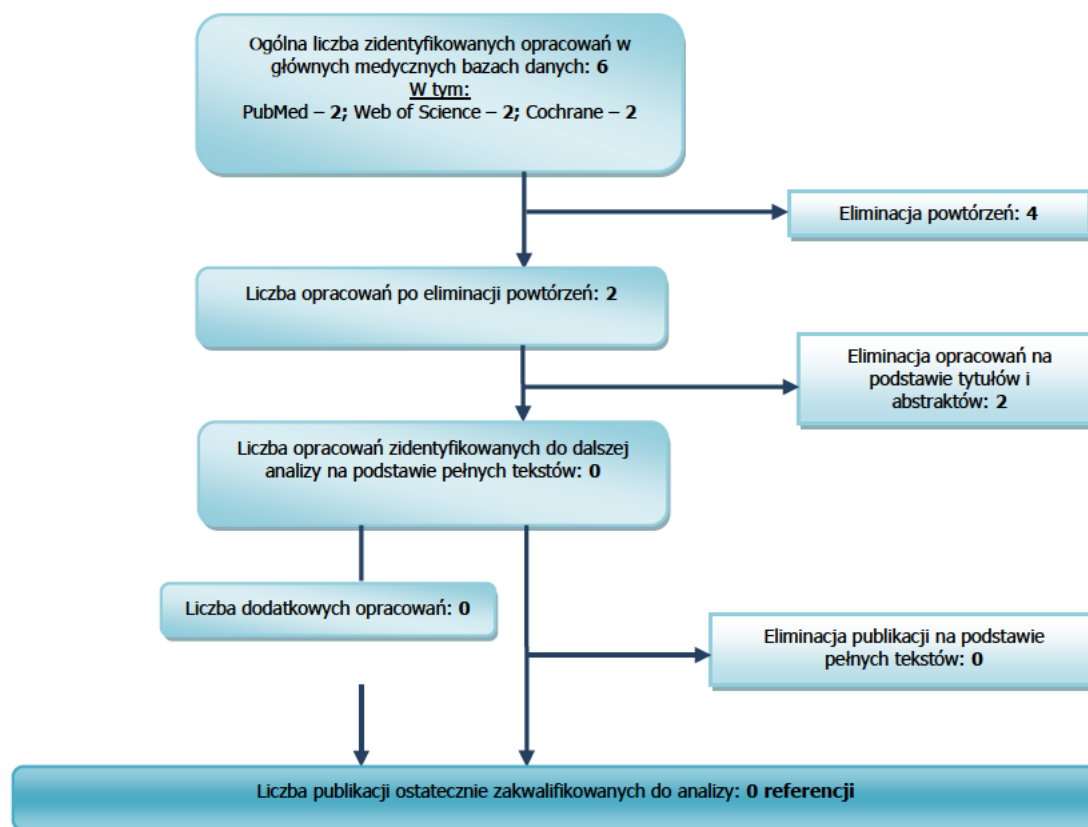
- 4. badania z randomizacją dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej politerapii rozuwastatyną i ezetymibem względem monoterapii rozuwastatyną [1]–[2], [3]–[4], [5], [6]–[7],

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- 3 badania o niższej wiarygodności (2 badania kohortowe [8], [9], opis przypadku [10]),
- 1 badanie nieopublikowane [11],
- 1 publikację włączoną do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (badanie pierwotne [13]).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych z zastosowaniem produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią



Schemat 3. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu hipercholesterolemii.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań spełniających kryteria włączenia.

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej – politerapii) w leczeniu hipercholesterolemii LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymującej 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 – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których rozuwastatynę i ezetymib podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
 - w połączeniu z innymi lekami,
 - jako monoterapię,
- które dotyczyły badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy metaanalizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

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

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 36. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej – politerapii) w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Zastosowana inna interwencja niż połączenie rozuwastatyny i ezetymibu	Strandberg i wsp. [23], Chen i wsp. [24], Rosenson i wsp. [25], Rizos i wsp. [26], Mikhailidis i wsp. 2011 [28], Crouse 2008 [29]
Brak odrębnych danych dotyczących połączenia ezetymibu z rozuwastatyną	Bayes i wsp. [27]
Zastosowana dawka rozuwastatyny niezarejestrowana w Polsce	Okada i wsp. 2013 [30], [31], Torimoto i wsp. 2013 [32], Yamazaki i wsp. 2013 [33], Pandey i wsp. 2011 [34]

14.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Informacje dotyczące: formy podania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, mechanizmu działania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem znajdują się w Charakterystyce produktu Leczniczego Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) [12].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 37. Charakterystyka badań z randomizacją.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[1], [2] Badanie o akronimie EXPLORER (populacja ogólna)	Wieloośrodkowe (58 ośrodków klinicznych w 5 państwach), badanie z randomizacją III fazy, przeprowadzone bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>), grupy równoległe, typu IIA [^] . Czas badania: Czerwiec 2004–Czerwiec 2005. Sponsor: AstraZeneca. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Pacjenci z hipercholesterolemią i historią choroby wieńcowej lub klinicznymi objawami miażdżycy lub 10-letnim ryzykiem choroby wieńcowej >20% <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: N=239 (populacja ITT N=235, populacja bezpieczeństwa N=238) Grupa kontrolna N=230 (populacja ITT, populacja bezpieczeństwa) <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: rozuwastatyna w dawce 40 mg/dzień i ezetymib w dawce 10 mg/dzień Grupa kontrolna: rozuwastatyna w dawce 40 mg/dzień	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni.	Grupa badana 3 osoby. Grupa kontrolna 1 osoba. Łącznie: 4 osoby.	- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli stężenie cholesterolu LDL (<100 mg/dl) w ciągu 6 tygodni (główny punkt końcowy), - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli stężenie cholesterolu non-HDL (<130 mg/dl, LDL <100 mg/dl, kiedy wyjściowe stężenie TG ≥200 mg/dl), - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli stężenie cholesterolu LDL (<2,5 lub 3,0 mmol/l [100 lub 115 mg/dl]), - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli stężenie cholesterolu łącznie LDL i TC (LDL <2,5 lub 3,0 mmol/l [<100 lub 115 mg/dl]; Tc <4,5 lub 5,0 mmol/l [<175 lub 190 mg/dl]), - zmiana stężenia cholesterolu LDL, HDL, TC, TG, non-HDL, wskaźnika lipidowego (LDL/HDL, TC/HDL, non-HDL/HDL) oraz apolipoproteiny A, B, wskaźnika apolipoproteiny A/B oraz zmiany białka C-reaktywnego względem	<u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni i kobiety w wieku ≥18 lat, - występowanie hipercholesterolemii i historią choroby wieńcowej lub klinicznymi objawami miażdżycy lub 10-letnim ryzykiem choroby wieńcowej >20%, - 2 pomiary stężenia cholesterolu LDL na czczo ≥160 mg/dl i <250 mg/dl, a 2 kolejne pomiary mieściły się w przedziale 15% od siebie, - stężenie trójglicerydów >400 mg/dl. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - występowania miopatii wywołanej działaniem statyn, - poważna nadwrażliwość na statyny lub ezetymib, - pacjenci z przebyłym niestabilnym zawałem mięśnia sercowego, - pacjenci z niestabilną dławicą piersiową, rewaskularyzacją mięśnia sercowego, pomstowaniem aortalno-wieńcowym, przemijającym napadem niedokrwinnym lub udarem, ciężką zastoinową niewydolnością serca, - pacjenci oczekujący na zabieg rewaskularyzacji mięśnia sercowego przed włączeniem do badania, - występowanie w historii choroby nowotworu, z wyjątkiem podstawowej komórki lub raka płaskokomórkowego skóry, - pacjenci z niekontrolowaną niedoczynnością tarczycy (TSH >1,5 razy górna granica normy – GGN), - występowanie w historii homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, - stężenie aminotransferazy alaninowej (ALT) lub transaminazany glutaminowo-pirogronowej >2 razy GGN) lub ciężka niewydolność wątroby, - stężenie kinazy kreatyninowej ≥1 raz GGN, - stężenie kreatyniny w surowicy >176 mol/l (2,0 mg/dl), - ciąży lub karmienie piersią, - kobiety w wieku rozrodczym, - pacjenci stosujący hormonalną terapię zastępczą lub doustne środki antykoncepcyjne w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa	
[3], [4] Badanie o akronimie ACTE (populacja ogólna)	Wieloośrodkowe (10 ośrodków klinicznych), badanie z randomizacją III fazy, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, typu IIA [^] . Czas badania: Styczeń 2009–Maj 2010. Sponsor: Merck Sharp & Dohme Corp. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	<p>Pacjenci z hipercholesterolemią z umiarkowanie wysokim ryzykiem choroby wieńcowej (LDL <100 mg/dl, 10-letnie ryzyko między 10–20%) lub wysokim ryzykiem choroby wieńcowej (LDL <70 mg/dl, 10-letnie ryzyko >20%).</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: - podgrupa 1 – rozuwastatyna 5 mg/dzień i ezetymib 10 mg/dzień (N=99 populacja FAS, N=92 populacja PP), - podgrupa 2 – rozuwastatyna 10 mg/dzień i ezetymib 10 mg/dzień (N=122 populacja FAS, N=115 populacja PP). Grupa kontrolna: - podgrupa 1 – rozuwastatyna w dawce 10 mg/dzień (N=98 populacja FAS, N=94 populacja PP), - podgrupa 2 – rozuwastatyna w dawce 20 mg/dzień (N=121 populacja FAS, N=113 populacja PP). Populacja bezpieczeństwa: Grupa badana (N=221), grupa kontrola (N=219) <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: rozuwastatyna w dawce 5 mg lub 10 mg/dzień i ezetymib w dawce 10 mg/dzień. Grupa kontrolna: rozuwastatyna w dawce 10 mg lub 20 mg/dzień.</p>	<u>Okres leczenia:</u> 6 tygodni.	<p><u>Warstwa 1:</u> Grupa badana 4 osoby. Grupa kontrolna 2 osoby.</p> <p><u>Warstwa 2:</u> Grupa badana 3 osoby. Grupa kontrolna 3 osoby. Łącznie 12 osób.</p>	<p>- odsetek pacjentów, którzy uzyskali zmianę stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych – łączna dawka (główny punkt końcowy), odsetek pacjentów, którzy uzyskali zmianę stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych – analiza w warstwach, - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pożądane stężenie cholesterolu LDL, Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poziom cholesterolu LDL <70 mg/dl – populacja ogólna, analiza w warstwach, - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli zmianę stężenia lipidów, lipoprotein, białka C-reaktywnego względem wartości początkowych – populacja ogólna, analiza w warstwach, - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni i kobiety w wieku 18–79 lat z hipercholesterolemią z umiarkowanie wysokim ryzykiem (pacjenci ≥ 2 czynnikami ryzyka przynajmniej 10-letnie ryzyko chorób układu krążenia między 10–20%) lub wysokim ryzykiem bez miażdżycy (pacjenci z co najmniej 2 czynnikami ryzyka nadających 10-letnie ryzyko choroby wieńcowej >20%) lub z wysokim ryzykiem i miażdżycą (pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia lub z ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia i innej choroby naczyń jak: choroby tętnic obwodowych, miażdżycy aorty lub choroby tętnic szyjnych), - pacjenci z umiarkowanym i wysokim ryzykiem chorób układu krążenia bez miażdżycy (stężenie cholesterolu LDL ≥ 100 mg/dl ale ≤ 160 mg/dl), - pacjenci z wysokim ryzykiem chorób układu krążenia i miażdżycą (stężenie cholesterolu LDL ≥ 70 mg/dl ale ≤ 160 mg/dl), - stężenie TG <350 mg/dl.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - występowania miopatii lub rhabdmiolizy, - nietolerancja lub nadwrażliwość na ezetymib lub rozuwastatynę, - występowanie chorób układu krążenia: zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dławica piersiowa, zawał serca, operacja pomostowania tętnic wieńcowych, angioplastyka lub niekontrolowana lub ciężka choroba tętnic obwodowych, - występowanie zaburzeń układu krwiotwórczego, pokarmowego, ośrodkowego układu nerwowego, w tym choroby naczyń mózgowych i choroby zwyrodnieniowej, - występowanie niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, - zaburzenia wchłaniania jelitowego, - występowanie niekontrolowanego wydzielania wewnętrznego lub choroby metabolicznej, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem niedozwolonych terapii (środki obniżające stężenie lipidów, w tym oleje rybne, w terminie 6 tygodni przed badaniem lub fibratów w ciągu 8 tygodni od przed badaniem), - choroby wątroby lub aminotransferaza alaninowa i/lub aminotransferaza asparaginianowa ≥ 2 razy GGN), - stężenie kinazy keratynowej >3 razy GGN i współczynnik filtracji kłębuszkowej ≤ 30 ml/min/1,73 m², - zespół nerczycowy lub inna istotna klinicznie niewydolność nerek.</p>
[5] Kawashiri i wsp. 2012	Badanie z randomizacją,	Pacjenci z rodzinną heterozygotyczną postacią	<u>Okres leczenia:</u>	1 osoba z grupy 2 w fazie 2 badania.	- zmiana parametrów lipidowych, w tym	<u>Kryteria włączenia:</u> - zdiagnozowana postać heterozygotyczna hipercholesterolemii,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
(populacja ogólna)	<p>przeprowadzone bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>), typu IIA[^].</p> <p>Czas badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>hipercholesterolemii.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa 1 N=9, Grupa 2 N=8 Faza 1: Grupa 1 N=9, Grupa 2 N=8 Faza 2: Grupa 1 N=9, Grupa 2 N=7 Faza 3: Grupa 1 N=9, Grupa 2 N=7</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa 1: rozuwastatyna w dawce 20 mg/dzień, Grupa 2: rozuwastatyna w dawce 10 mg/dzień i ezetymib w dawce 10 mg/dzień.</p> <p>Wszyscy uczestnicy badania otrzymywali rozuwastatynę w dawce 5 mg przez 4 tygodnie, następnie 4 tygodnie uczestnicy otrzymywali rozuwastatynę w dawce 10 mg/dzień (łącznie 8 tygodni).</p> <p>Faza 1: Grupa 1 rozuwastatyna w dawce 20 mg/dzień (od 8–16 tygodnia) Grupa 2 rozuwastatyna w dawce 10 mg/dzień i ezetymib w dawce 10 mg/dzień (od 8–16 tygodnia) Faza 2: Grupa 1 i Grupa 2 rozuwastatyna w dawce 20 mg/dzień i ezetymib w dawce 10 mg/dzień (od 16–24 tygodnia) Faza 3: Schemat leczenia jak w fazie 2, dodatkowo obie grupy otrzymywały colestid w dawce</p>	<p>Faza 1: 16 tygodni, Faza 2: od 16 do 24 tygodnia Faza 3: od 24 do 32 tygodnia</p>		<p>cholesterolu LDL (główny punkt końcowy badania), - wskaźnik osiągnięcia stężeń cholesterolu LDL między 100 a 120 mg/dl, - zmiana innych parametrów lipidowych tj.: TG, cholesterol HDL, apolipoproteiny, - profil bezpieczeństwa.</p>	<p>- stężenie cholesterolu LDL >160 mg/dl. - pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - homozygotyczna postać hipercholesterolemii, - pacjenci stosujący jakiegokolwiek leczenie obniżające stężenie cholesterolu LDL, - stężenie TG >500 mg/dl, - choroby wątroby, - przebyty zawał serca lub udar w ciągu 12 tygodni przed włączeniem do badania.</p>

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		3,62 g/2 razy na dzień – rano do posiłku oraz wieczorem.				
[6], [7] Kosoglou i wsp. 2004 (populacja ogólna)	Badanie z randomizacją I fazy, pojedynczo zamaskowane, grupy równoległe, typu IIA [^] . Czas badania: Marzec 2003–Maj 2003. Sponsor: Merck Sharp & Dohme Corp. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Pacjenci z hipercholesterolemią (LDL \geq 130 mg/dl [3,37 mmol/l]). <u>Liczebność grup:</u> Grupa 1 N=12, Grupa 2 N=12, Grupa 3 N=8, Grupa 4 N=8. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa 1: rozuwastatyna w dawce 10 mg/dzień i ezetymib w dawce 10 mg/dzień, Grupa 2: rozuwastatyna w dawce 10 mg i placebo, Grupa 3: ezetymib w dawce 10 mg/dzień i placebo Grupa 4: placebo.	<u>Okres leczenia:</u> 7 dni, 14 dni.	1 osoba zrezygnowała z udziału w badaniu ze względów osobistych.		<u>Kryteria włączenia:</u> - nieliczne podwyższone stężenie cholesterolu LDL \geq 130 mg/dl, - wiek między 18 a 55 lat, - BMI między 19 a 31 kg/m ² , - ogólny dobry stan zdrowia. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie leków obniżających stężenie lipidów w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania, - wcześniejsze stosowanie rozuwastatyny lub ezetymibu, - nadużywanie różnych substancji (opiaty, kokaina, konopie indyjskie, amfetamina, barbiturany, benzodiazepiny, etanol), - przebyta choroba zakaźna w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania, - planie powyżej 10 papierosów dziennie, - ciąża, karmienie piersią.
[13] Badanie o akronimie GRAVITY (populacja ogólna) – dodatkowa ocena bezpieczeństwa	Wieloośrodkowe (111 ośrodków klinicznych), badanie z randomizacją IIIb fazy, bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>), grupy równoległe, typu IIA [^] . Czas badania: Sierpień 2007–Wrzesień 2008. Sponsor: AstraZeneca. C.M. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Pacjenci z hipercholesterolemią i historią choroby wieńcowej lub klinicznym 10-letnim ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej >20%. <u>Liczebność grup:</u> Populacja ITT (N=814), populacja bezpieczeństwa (N=828) Grupa A: N=214 (ITT N=210, populacja bezpieczeństwa N=213), Grupa B: N=214 (ITT N=211, populacja bezpieczeństwa N=204), Grupa C: N=202 (ITT N=198, populacja bezpieczeństwa N=199), Grupa D: N=203 (ITT N=202,	<u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni.	Informacje zawarte w suplemencie do badania.	- zmian stężenia cholesterolu LDL, - zmian stężenia cholesterolu całkowitego, - zmian stężenia cholesterolu HDL, - zmian stężenia cholesterolu non-HDL, - zmian stężenia TG, - zmian stężenia ApoB, - zmian stężenia ApoA1, - wskaźnik LDL/HDL, - wskaźnik cholesterol całkowity/HDL, - wskaźnik non-HDL/LDL, - wskaźnik ApoB/ApoA1, - zmian stężenia białka C-reaktywnego, - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku \geq 18 lat z hipercholesterolemią i choroba wieńcową lub historią choroby wieńcowej lub klinicznymi objawami miażdżycy lub 10-letnim ryzykiem choroby wieńcowej >20%, - stężenie LDL cholesterolu <220 mg/dl (3,4–<5,7 mmol/l), - stężenie TG <400 mg/dl (4,5 mmol/l). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie leków obniżających stężenie lipidów po okresie włączenia do badania, - miopatia spowodowana działaniem statyn, - nadwrażliwość na statyny lub ezetymib, - chorzy oczekujący na zabieg rewaskularyzacji mięśnia sercowego, - przebyta resekcja nowotworu płaskonabłonkowego skóry, - zdiagnozowana hipercholesterolemia rodzinna homozygotyczna, - aktywna choroba wątroby, ciężka niewydolność wątroby, niekontrolowana niedoczynność tarczycy, - stężenie kreatyniny >1 razy GGN <3 miesięcy przed włączeniem do badania lub stężenie kreatyniny w surowicy >176 mmol/l (2,0 mg/dl), - ciąża, karmienie piersią, - kobiety w wieku rozrodczym, - stosowanie hormonalnej terapii zastępczej w okresie poniżej 3 miesięcy przed włączeniem do badania.

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		populacja bezpieczeństwa (N=201). <u>Schemat leczenia:</u> Grupa A: rozuwastatyna w dawce 10 mg i ezetymib w dawce 10 mg. Grupa B: rozuwastatyna w dawce 20 mg i ezetymib w dawce 10 mg. Grupa C: simwastatyna w dawce 40 mg i ezetymib w dawce 10 mg. Grupa D: simwastatyna w dawce 80 mg i ezetymib w dawce 10 mg.				

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

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 38. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie EXPLORER [1], [2].

Cecha	Populacja ogólna	
	Grupa badana N=239	Grupa kontrolna N=230
Wiek – średnia (SD)	63,1 (10,2)	63,5 (10,6)
Płeć męska (%)	58,6%	55,7%
Mężczyźni ≥45 lat, kobiety ≥55 lat (%)	91,6%	92,6%
Wskaźnik masy ciała (BMI, kg/m) – średnia (SD)	28,8 (4,7)	29,7 (4,9)
Rasa kaukaska (%)	93,3%	91,7%
Klirens kreatyniny (%)	>80 ml/min	51,0%
	50–≤80 ml/min	47,7%
	30–<50 ml/min	6,3%
	<30 ml/min	0%
Występowanie cukrzycy (%)	34,4%	39,6%
Występowanie nadciśnienia tętniczego (≥140/90 mmHg lub stosowanie leków hipotensyjnych) (%)	86,6%	87,0%
Stężenie cholesterolu HDL <40 mg/dl (1 mmol/l) (%)	24,3%	18,7%
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

Tabela 39. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie ACTE [3], [4].

Cecha	Populacja ogólna				
	Warstwa 1		Warstwa 2		
	Grupa badana N=99	Grupa kontrolna N=98	Grupa badana N=122	Grupa kontrolna N=121	
Wiek – średnia (SD)	60,5 (9,3)	65,5 (10,0)	62,0 (9,1)	61,4 (9,4)	
Płeć męska – n (%)	64 (65%)	58 (59%)	66 (54%)	84 (69%)	
Rasa – n (%)	Rdzeni amerykańscy lub mieszkańcy Alaski	7 (7%)	1 (1%)	2 (2%)	6 (5%)
	azjatycka	1 (1%)	3 (3%)	0 (0%)	1 (1%)
	czarna, afroamerykańska	6 (6%)	3 (3%)	4 (3%)	3 (2%)
	wielorasowa	19 (19%)	24 (24%)	10 (8%)	12 (10%)
	biała	66 (67%)	67 (68%)	106 (87%)	99 (82%)
Wskaźnik masy ciała (BMI, kg/m) – średnia (SD)	29,8 (5,3)	28,1 (4,7)	28,8 (5,1)	29,5 (5,4)	
Stężenie cholesterolu LDL (mg/dl) – n (%)	<70	2 (2%)	9 (9%)	16 (13%)	11 (9%)
	70–<100	31 (31%)	34 (35%)	41 (34%)	62 (51%)
	100–<130	50 (50%)	16 (47%)	43 (35%)	32 (26%)
	130–160	14 (14%)	7 (7%)	20 (16%)	13 (11%)
	>160	2 (2%)	2 (2%)	2 (2%)	3 (2%)
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.				

Tabela 40. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją [5].

n	Populacja ogólna					
	Grupa 1/2	Płeć (mężczyzna/kobieta)	Wiek (lata)	Wskaźnik masy ciała (BMI, kg/m) – średnia (SD)	Występowanie cukrzycy (tak/nie)	Występowanie nadciśnienia tętniczego (tak/nie)
1	1	Kobieta	47	20,1	Nie	Nie
2	1	Mężczyzna	49	23,7	Nie	Tak
3	1	Mężczyzna	52	24,1	Nie	Nie
4	1	Mężczyzna	58	24,2	Nie	Nie
5	1	Kobieta	60	25,7	Tak	Tak
6	1	Mężczyzna	63	25,0	Tak	Nie
7	1	Kobieta	63	20,6	Nie	Nie
8	1	Mężczyzna	66	22,9	Tak	Tak
9	1	Kobieta	82	22,0	Nie	Nie
10	2	Mężczyzna	60	23,9	Tak	Tak
11	2	Mężczyzna	61	24,6	Nie	Nie
12	2	Mężczyzna	63	25,6	Nie	Tak
13	2	Mężczyzna	65	22,1	Nie	Nie
14	2	Mężczyzna	73	22,8	Nie	Tak
15	2	Mężczyzna	73	23,8	Nie	Nie
16	2	Mężczyzna	75	27,8	Tak	Tak
17	2	Kobieta	76	24,7	Tak	Tak
Średnia lub n	-	-	63,9	23,7	6	8
SD lub %	-	-	7,4	1,4	35%	47%

Tabela 41. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją [6], [7].

Cecha	Populacja ogólna			
	Grupa A N=12	Grupa B N=12	Grupa C N=8	Grupa D N=8
Wiek – średnia (SE) [mediana] – zakres (lata)	41,9 (3,1) [44,0] 21–54	51,1 (2,4) [54,4] 26–56	37,9 (4,2) [42,5] 19–50	43,9 (4,2) [46,5] 23–55
Płeć męska (n)	8	6	3	4
Masa ciała – średnia (SE) [mediana] – zakres (kg)	80,9 (4,0) [82,9] 57–105	81,0 (2,8) [80,8] 62–96	73,6 (4,7) [76,4] 53–89	74,3 (4,8) [74,5] 47–93
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			

Grupa A: rozuwastatyna w dawce 10 mg i ezetymib w dawce 10 mg. Grupa B: rozuwastatyna w dawce 10 mg. Grupa C: ezetymib w dawce 10 mg. Grupa D: placebo.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 42. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie GRAVITY [13].

Cecha		Populacja ogólna	
		Grupa A N=214	Grupa B N=214
Wiek – średnia (SD)		62,2 (10,1)	61,8 (9,9)
Płeć męska – n (%)		123 (57,5%)	117 (54,7%)
Rasa – n (%)	Kaukaska	127 (59,3%)	136 (63,6%)
	Hiszpańska	45 (21,0%)	45 (21,0%)
	Czarna	20 (9,3%)	18 (8,4%)
	Azjatycka	3 (1,4%)	1 (0,5%)
	Inna	19 (8,9%)	14 (6,5%)
Wskaźnik masy ciała (BMI, kg/m) – średnia (SD)		30,3 (6,0)	31,0 (6,6)
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (mmHg) – średnia (SD)		137,7 (17,7)	136,6 (16,0)
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (mmHg) – średnia (SD)		81,7 (10,2)	81,6 (9,9)
Stężenie cholesterolu LDL (mg/dl) – średnia (SD)		162,7 (22,7)	164,8 (24,7)
Stężenie cholesterolu HDL (mg/dl) – średnia (SD)		48,4 (12,7)	48,1 (13,2)
Stężenie cholesterolu całkowitego (mg/dl) – średnia (SD)		248,2 (28,3)	251,6 (30,3)
Stężenie TG (mg/dl) – średnia (SD)		184,8 (79,0)	192,5 (80,0)
Stężenie cholesterolu non-HDL (mg/dl) – średnia (SD)		199,8 (28,4)	203,5 (29,1)
Stężenie ApoB (mg/dl) – średnia (SD)		127,3 (20,7)	129,4 (21,7)
Stężenie ApoA1 (mg/dl) – średnia (SD)		144,0 (26,4)	143,4 (27,2)
Stężenie białka C-reaktywnego (mg/dl) – mediana (rozstęp międzykwartyłowy)		2,8 (0,2–103,0)	2,6 (0,2–68,7)

Grupa A: rozuwastatyna w dawce 10 mg i ezetymib w dawce 10 mg. Grupa B: rozuwastatyna w dawce 20 mg i ezetymib w dawce 10 mg.

Tabela 43. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
Badanie prospektywne				
Stein 2007 [8]	Badanie obserwacyjne otwarte (ang. <i>open label</i>), III fazy, wieloośrodkowe (2 ośrodki: w Norwegii oraz USA). Podtyp badania: IVC Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Dorośli pacjenci z ciężką hipercholesterolemią, w tym pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną (stężenie cholesterolu LDL <100 mg/dl po rocznej terapii z zastosowaniem rozuwastatyny w dawce 40 mg/dzień i/lub terapii wspomagającej). Schemat podania: Rozuwastatyna w dawce 40 mg oraz rozuwastatyna w dawce 40 mg i ezetymib w dawce 10 mg/dzień. Populacja z 1 ośrodka otrzymywała przed badanie terapię dodatkową z zastosowaniem: środków wiążących kwasy żółciowe i/lub niacyny. Terapie dodatkowe: Środki wiążące kwasy żółciowe (kolesewelam 3,75 g/dzień; cholestyramina od 4 do 16 g/dzień; colestipol od 5 do 24 g/dzień; niacyna o natychmiastowym uwalnianiu od 1,5 do 4,5 g/dobę lub o przedłużonym uwalnianiu od 1 do 2 g/dobę).	Okres leczenia: 12 tygodni.	- zmiana stężenia cholesterolu LDL, HDL, TG, apolipoproteiny B i A1, białka c-reaktywnego, - profil bezpieczeństwa.
Fras 2008 badanie o akronimie SI-SPECT [9]	Prospektywne otwarte (ang. <i>open label</i>) kohortowe, badanie obserwacyjne, wieloośrodkowe (20 ośrodków). Czas trwania: Wrzesień 2004–Marzec 2005. Podtyp badania: IIIA Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: średnia. Ocena w skali GRADE: niska.	Dorośli pacjenci z różnymi rodzajami dyslipidemii (głównie pierwotną hipercholesterolemią lub złożoną hiperlipidemią). N=1053 Schemat podania: Ezetymib w dawce 10 mg/dzień (N=67) oraz terapia skojarzona ezetymibem oraz statyną: – atorwastatyną, simwastatyną, rozuwastatyną, fluwastatyną lub lowastatyną (średnia dawka rozuwastatyny wyniosła 14 mg; N=118). Stężenie badanych parametrów oceniano na początku badania i ponownie po 16 tygodniach. Terapie dodatkowe: Brak.	Okres leczenia: 16 tygodni.	- osiągnięcie docelowych stężeń lipidów (cholesterol całkowity, LDL, HDL, TG), - profil bezpieczeństwa.
Opis przypadku				
Friedrich 2010 [10]	Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Ośrodki: - Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjent w wieku 32 lat ze zdiagnozowaną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Schemat podania: Początkowo simwastatyna w dawce 80 mg w połączeniu z ezetymibem w dawce 10 mg, następnie rozuwastatyna w dawce 40 mg i ezetymib w dawce 10 mg. Terapie dodatkowe: Brak.	Okres leczenia: 6 miesięcy.	- zmiana stężenia cholesterolu LDL, - zmiana BMI.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 44. Charakterystyka populacji włączonej badań niższej wiarygodności [8].

Cecha		Referencja [8]		
		USA N=76	Norwegia N=36	Razem N=109
Wiek – średnia (SD)		55 (14)	50 (12)	53 (14)
Płeć męska – n (%)		48 (66%)	24 (67%)	72 (66%)
Rasa (n, %)	Biała	67 (92%)	36 (100%)	103 (94%)
	Czarna	6 (8%)	0 (0%)	6 (6%)
Czas trwania wcześniejszej terapii z zastosowaniem rozuwastatyny w dawce 40 mg – dni, średnia (SD)		518 (107)	600 (66)	545 (103)
Pacjenci otrzymujący wiążące kwasy żółciowe i/lub niacynę – n (%)		28 (38%)	0 (0%)	28 (26%)

Tabela 45. Charakterystyka populacji włączonej badań niższej wiarygodności [9].

Cecha	Referencja [9]
	N=1 053
Wiek – średnia (SD)	60,3 (10,7)
Płeć męska – %	52,2%
Występowanie cukrzycy – %	31,6%
Występowanie nadciśnienia tętniczego – %	69,6%
Występowanie hipercholesterolemii – %	96,5%
Występowanie hipertriglicydemii – %	62,3%
Występowanie nadwagi – %	56,6%

Tabela 46. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [10].

Cecha	Referencja [10]
	Pacjent
Wiek, lata	32
Płeć	Męska
Waga	102*
Wzrost (cm)	180,34**
Wskaźnik masy ciała (BMI, kg/m)	31,2
Ciepłota krwi skurczowe/rozkurczowe (mm Hg)	134/86
Tętno	76
Stężenie glukozy na czczo (mg/dl)	104
Stężenie cholesterolu całkowitego (mg/dl)	396
Stężenie lipoprotein o małej gęstości (LDL) (mg/dl)	309
Stężenie lipoprotein o dużej gęstości (LDL)	W normie
Stężenie trójglicerydów	W normie
Stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) - mIU/l	2,89

*Obliczono przy założeniu, że 1 funt jest równy 0,45359237 kg. **Obliczono przy założeniu, że 1 stopa to 12 cali, a 1 cal to 2,54 cm.

14.5. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA METAANALIZY

Biorąc pod uwagę różnice występujące pomiędzy typami badań, stosowanymi dawkami leków nie ma możliwości przeprowadzenia metaanalizy wyników badań z randomizacją.

W badaniu o akronimie EXPLORER [1], [2] podawano rozuwastatynę w dawce 40 mg w połączeniu z ezetymibem w dawce 10 mg, z kolei w badaniu o akronimie ACTE [3], [4] zastosowano rozuwastatynę w dawce 5 i 10 mg w połączeniu z ezetymibem w dawce 10 mg. W dwóch pozostałych badaniach ([5] i [6]–[7]) stosowano rozuwastatynę w dawce 10 mg w połączeniu z ezetymibem w dawce 10 mg. Biorąc pod uwagę powyższe z potencjalnej grupy badań zakwalifikowanych do agregacji wyników wykluczono badanie o akronimie EXPLORER [1], [2] oraz częściowo badanie o akronimie ACTE [3], [4] z powodu różnego schematu leczenia. W dalszej kolejności wykluczono badanie [6]–[7] ze względu na typ badania (badanie I fazy – po dokładnej analizie protokołu badania okazało się, że układ tego badania nie jest charakterystyczny dla typowego badania I fazy. W badaniu tym populacja obejmowała nie zdrowych ochotników lecz pacjentów z hipercholesterolemią – LDL ≥ 130 mg/dl [3,37 mmol/l]). W związku z powyższym badanie to nie zostało wykluczone z przeglądu systematycznego). Pozostałe badania ACTE [3]–[4] i [5] były badaniami III fazy, jednakże ze względu na różny stopień zamaskowania próby (badanie z podwójnie zamaskowaną próbą *vs* badanie bez zamaskowania próby – badanie otwarte (ang. *open label*) nie było możliwości przeprowadzenia agregacji wyników. Dodatkowo badania te różniła uzyskana ocena w skali *Jadad* (3 *vs* 2 punkty).

Podsumowując, biorąc pod uwagę różnice w zidentyfikowanych badaniach uznano za niemożliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników badań z randomizacją.

14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono 1 badanie nieopublikowane, dotyczące zastosowania produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu w leczeniu hipercholesterolemii LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymującej 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 – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Badanie to, wydaje się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Rosulip Plus[®] stosowanego w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 47. Charakterystyka nieopublikowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu oraz komparatora (rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej – politerapii) w leczeniu hipercholesterolemii [11].

Cecha	Referencja [11]
Identyfikator	NCT02251847.
Tytuł	The Efficacy and Safety of a Combination Therapy of Rosuvastatin and Ezetimibe Versus Monotherapy of Rosuvastatin in Hypercholesterolemia Patients.
Sponsor badania	IIDong Pharmaceutical Co Ltd.
Rodzaj badania (metodyka)	Badanie interwencyjne, z randomizacją, III fazy, grupy równoległe, podwójnie zamaskowane. Badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.
Status badania	Trwa rekrutacja.
Populacja	Chorzy z hipercholesterolemią w wieku między 18. a 80. rokiem życia.
Docelowa wielkość próby	400
Schemat leczenia	<u>Grupa 1</u> : Rozuwastatyna i ezetymib w dawce 5 mg i 10 mg vs rozuwastatyna w dawce 5 mg. <u>Grupa 2</u> : Rozuwastatyna i ezetymib w dawce 10 mg i 10 mg vs rozuwastatyna w dawce 10 mg. <u>Grupa 3</u> : Rozuwastatyna i ezetymib w dawce 20 mg i 10 mg vs rozuwastatyna w dawce 20 mg.
Data rozpoczęcia/ zakończenia badania	Lipiec 2014/ Lipiec 2015.

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 badania kliniczne o niższej wiarygodności w postaci badania prospektywnego [8], [9] i opisu przypadku [10] dotyczące zastosowania politerapii rozuwastatyna i ezetymibem w analizowanym wskazaniu.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z przedstawionych badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6.2 niniejszego opracowania.

Tabela 48. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności [8], [9], [10].

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	Badania prospektywne
	N=109 (2 pacjentów utracono z badania), analiza skuteczności dla N=107
	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA
	Dodanie ezetymibu do rozuwastatyny wiązało się ze:
	- <u>zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych:</u>
	Badanie bazowe (mg/dl): USA 294 (65); Norwegia 284 (46); Razem 291 (59)
	Wartość początkowa (0 tydzień) (mg/dl): USA 145 (32); Norwegia 134 (23); Razem 141 (30)
	Wartość po 12 tygodniach (mg/dl): USA 103 (27); Norwegia 94 (22); Razem 100 (26)
	Zmiana między 0 tygodniem (rozuwastatyna w dawce 40 mg) a 12 tygodniem (rozuwastatyna i ezetymib): USA -28% (13); Norwegia -30% (14); Razem -29% (13)
	- <u>zmiana stężenia cholesterolu non-HDL względem wartości początkowych:</u>
	Badanie bazowe (mg/dl): USA 338 (65); Norwegia 318 (48); Razem 331 (61)
	Wartość początkowa (0 tydzień) (mg/dl): USA 173 (36); Norwegia 156 (25); Razem 167 (34)
	Wartość po 12 tygodniach (mg/dl): USA 128 (33); Norwegia 113 (25); Razem 123 (31)
	Zmiana między 0 tygodniem (rozuwastatyna w dawce 40 mg) a 12 tygodniem (rozuwastatyna i ezetymib): USA -26% (11); Norwegia -27% (15); Razem -26% (12)
	- <u>zmiana stężenia TG względem wartości początkowych:</u>
	Badanie bazowe (mg/dl): USA 209 (117); Norwegia 163 (79); Razem 194 (108)
	Wartość początkowa (0 tydzień) (mg/dl): USA 139 (74); Norwegia 110 (44); Razem 129 (67)
	Wartość po 12 tygodniach (mg/dl): USA 127 (66); Norwegia 98 (36); Razem 117 (59)
	Zmiana między 0 tygodniem (rozuwastatyna w dawce 40 mg) a 12 tygodniem (rozuwastatyna i ezetymib): USA -5% (31); Norwegia -6% (31); Razem -5% (31)
	- <u>zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych:</u>
	Badanie bazowe (mg/dl): USA 46 (10); Norwegia 42 (12); Razem 45 (11)
	Wartość początkowa (0 tydzień) (mg/dl): USA 54 (11); Norwegia 48 (12); Razem 50 (11)
	Wartość po 12 tygodniach (mg/dl): USA 51 (12); Norwegia 48 (13); Razem 50 (12)
	Zmiana między 0 tygodniem (rozuwastatyna w dawce 40 mg) a 12 tygodniem (rozuwastatyna i ezetymib): USA +1% (15); Norwegia -1% (12); Razem 0% (14)
	- <u>zmiana stężenia apolipoproteiny B względem wartości początkowych:</u>
	Badanie bazowe (mg/dl): USA 225 (51); Norwegia 254 (31); Razem 255 (45)
	Wartość początkowa (0 tydzień) (mg/dl): USA 137 (28); Norwegia 132 (18); Razem 135 (25)
	Wartość po 12 tygodniach (mg/dl): USA 112 (27); Norwegia 107 (19); Razem 110 (25)
	Zmiana między 0 tygodniem (rozuwastatyna w dawce 40 mg) a 12 tygodniem (rozuwastatyna i ezetymib): USA -18% (11); Norwegia -18% (13); Razem -18% (12)
Stein 2007 [8]	

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>- <u>zmiana stężenia apolipoproteiny A1 względem wartości początkowych:</u> Badanie bazowe (mg/dl): USA 135 (25); Norwegia 129 (25); Razem 133 (25) Wartość początkowa (0 tydzień) (mg/dl): USA 155 (24); Norwegia 141 (23); Razem 150 (25) Wartość po 12 tygodniach (mg/dl): USA 151 (27); Norwegia 141 (25); Razem 148 (27) Zmiana między 0 tygodniem (rozuwastatyna w dawce 40 mg) a 12 tygodniem (rozuwastatyna i ezetymib): USA +14% (18); Norwegia +11% (15); Razem +13% (17)</p> <p>- <u>zmiana stężenia białka c-reaktywnego względem wartości początkowych:</u> Badanie bazowe (mg/dl): USA 1,9; Norwegia 2,0; Razem 1,9 Wartość początkowa (0 tydzień) (mg/dl): USA 0,9; Norwegia 1,6; Razem 1,0 Wartość po 12 tygodniach (mg/dl): USA 0; Norwegia 1,0; Razem 0,9 Zmiana między 0 tygodniem (rozuwastatyna w dawce 40 mg) a 12 tygodniem (rozuwastatyna i ezetymib): USA -25%; Norwegia -17%; Razem -24%</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Zastosowanie terapii skojarzonej ezetymibu i rozuwastatyny była dobrze tolerowana. Nie obserwowano żadnych ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.</p>
<p>Fras 2008 badanie o akronimie SI-SPECT [9]</p>	<p>N=1053 SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA W grupie stosującej rozuwastatynę i ezetymib. <u>Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego [mmol/l]– średnia (SD):</u> Wartość początkowa: 7,46 (1,62) Wartość po 12 tygodniach: 5,39 (1,38) Zmiana [%]: -27,7% (p<0,0001) <u>Zmiana stężenia cholesterolu LDL [mmol/l]– średnia (SD):</u> Wartość początkowa: 4,99 (1,37) Wartość po 12 tygodniach: 3,34 (1,09) Zmiana [%]: -33,1% (p<0,0001) <u>Zmiana stężenia cholesterolu HDL [mmol/l]– średnia (SD):</u> Wartość początkowa: 1,33 (0,38) Wartość po 12 tygodniach: 1,35 (0,33) Zmiana [%]: +1,5% (p=0,875) <u>Zmiana stężenia TG [mmol/l]– średnia (SD):</u> Wartość początkowa: 3,04 (3,17) Wartość po 12 tygodniach: 2,04 (1,42) Zmiana [%]: -32,9% (p<0,0001)</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie politerapii i monoterapii było dobrze tolerowane. U 0,6% pacjentów (n/N: 6/976) w grupie stosującej ezetymib i statynę obserwowano ciężkie działania niepożądane, z kolei w grupie stosującej monoterapię nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych. Większość zgłaszanych działań niepożądanych charakteryzowało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Do najczęstszych raportowanych działań niepożądanych można zaliczyć: objawy ze strony układu pokarmowego (3/6, 0,3%) oraz obrzęki nóg (2/6, 0,2%).</p>
Opis przypadku	
<p>Friedrich 2010 [10]</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Po 3 miesiącach leczenia zaobserwowano zmianę stężenia cholesterolu całkowitego do poziomu 264 mg/dl oraz cholesterolu LDL do poziomu 179 mg/dl, wartość BMI zmniejszyła się do poziomu 27,9. Po kolejnych 3 miesiącach zaobserwowano zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego do poziomu 218 mg/dl, cholesterolu LDL do poziomu 179 mg/dl, waga zmniejszyła się o 14 funtów. Przeprowadzone badania laboratoryjne wykazały stężenie cholesterolu całkowitego równe 176 mg/dl, stężenie cholesterolu LDL równe 70 mg/dl oraz wartość BMI równa 24,3.</p>

14.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 8 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania politerapii rozuwastatyny i ezetymibu w leczeniu chorych z hipercholesterolemią. Odnaleziono:

- 3 przeglądy systematyczne [15], [16], [17],
- 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą [18], [19],
- 1 raport HTA [20],
- 2 protokoły z przeglądów systematycznych [21], [22].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 1.1 niniejszego opracowania.

Tabela 49. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne				
Jacobson 2011 [15]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania różnych metod terapeutycznych w leczeniu zaburzeń lipidowych.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z dyslipidemią i cukrzycą typu 2.</p> <p><u>Interwencje:</u> statyny, ezetymib, niacyna, fibraty, kwasy omega-3, sekwestranty kwasu żółciowego.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> MEDLINE (od stycznia 1975 do maja 2010).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Ballantyne i wsp. 2007 [1].</p>	<p>Wyniki analizy wykazały, że zastosowanie kombinacji rozuwastatyny i ezetymibu w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną wiąże się z obniżeniem stężenia cholesterolu non-HDL o 52%. Wyniki wykazały, że stosowanie połączenia statyny w niskich dawkach i ezetymibu w porównaniu do wysokich dawek statyny jest istotnie skuteczniejsze w obniżeniu stężenia cholesterolu frakcji non-HDL.</p> <p>Zidentyfikowany przegląd nie pozwala na przedstawienie pełnych wyników dotyczących efektywności wyłącznie terapii skojarzonej ezetymibu i rozuwastatyny w porównaniu do zastosowania monoterapii rozuwastatyną.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie z randomizacją dotyczące zastosowania kombinacji ezetymibu w połączeniu z rozuwastatyną w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną [1].</p>
Slim i wsp. 2008 [16]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności stosowania ezetymibu i jego powiązania z występowaniem dolegliwości bólowych</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PUBMED (od kwietnia 2008 do teraźniejszości).</p>	<p>W ramach przeprowadzonego przeglądu Autorzy zidentyfikowali 212 badań, z czego</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie z</p>

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>mięśni szkieletowych</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z bólem mięśni szkieletowych.</p> <p><u>Interwencje:</u> ezetymib, statyna, inne substancje obniżające poziom lipidów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> badania w języku angielskim, przeszukano również referencje odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Badania włączone:</u> badania dotyczące zastosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną (rozuwastatyna) Ballantyne i wsp. 2007 [1].</p>	<p>tylko 1 badanie dotyczyło zastosowania rozuwastatyny w monoterapii w porównaniu do terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem. Wyniki wykazały, że dodanie ezetymibu do statyny wiąże się z istotnym zmniejszeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL. Profil bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej jest zbliżony do profilu bezpieczeństwa stosowania statyn, przy czym wyniki wykazały nieznacznie częstsze występowanie bólu mięśni w wyniku zastosowania terapii skojarzonej.</p> <p>Zidentyfikowany przegląd nie pozwala na przedstawienie wyników dotyczących efektywności wyłącznie terapii skojarzonej ezetymibu i rozuwastatyny w porównaniu do zastosowania monoterapii rozuwastatyną.</p>	<p>randomizacją dotyczące zastosowania kombinacji ezetymibu w połączeniu z rozuwastatyną w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną [1].</p>
Reiner 2010 [17]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania różnych metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu dyslipidemii w praktyce klinicznej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Chorzy z dyslipidemią.</p> <p><u>Interwencje:</u> statyny, ezetymib, fibraty, niacyna, kwas omega-3, sekwestranty kwasu żółciowego, sterole roślinne.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PUBMED (do stycznia 2009).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, publikacje w języku angielskim oraz opublikowane badania pierwotne lub metaanalizy opublikowane w recenzowanych czasopismach.</p> <p><u>Badania włączone:</u> badania dotyczące zastosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną (rozuwastatyna) - Ballantyne i wsp. 2007 [1].</p>	<p>Wyniki analizy wykazały, że zastosowanie połączenia statyny i ezetymibu wiąże się z istotnie większym odsetkiem chorych, którzy osiągnęli pożądane wartości stężenia cholesterolu LDL w porównaniu do zastosowania statyn w monoterapii. Analiza wykazała, że połączenie statyny i ezetymibu charakteryzuje się dobrze tolerowanym profilem bezpieczeństwa.</p> <p>Zidentyfikowany przegląd nie pozwala na przedstawienie wyników dotyczących efektywności wyłącznie terapii skojarzonej ezetymibu i rozuwastatyny w porównaniu do zastosowania monoterapii rozuwastatyną.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie z randomizacją dotyczące zastosowania kombinacji ezetymibu w połączeniu z rozuwastatyną w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną [1].</p>
Przegląd systematyczny z metaanalizą				
Tunceli i wsp. 2010 [18] (abstrakt)	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności stosowania ezetymibu i statyny w porównaniu do monoterapii statyną u chorych z pierwotną hipercholesterolemią.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorosli chorzy z pierwotną hipercholesterolemią.</p> <p><u>Interwencje:</u> ezetymib + statyna (simwastatyna, rozuwastatyna, atorwastatyna) vs monoterapia.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, z grupami równoległymi opublikowane między styczniem 1993 roku a marcem 2010 roku</p> <p><u>Badania włączone:</u> włączono 15 badań.</p>	<p>W ramach przeglądu oceniano średnią zmianę stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych oraz odsetek pacjentów, u których osiągnięto docelowe wartości stężenia cholesterolu LDL. Autorzy analizy obserwowali istotną różnicę w zmianie stężenia cholesterolu LDL na korzyść ezetymibu i statyny w porównaniu do stosowania monoterapii statyną (WMD=14,11% [95% CI: 16,13; 12,1]; p<0,001). Również większy odsetek pacjentów osiągnął pożądaną wartość stężenie cholesterolu LDL w wyniku stosowania</p>	<p>Ze względu na brak informacji na temat włączonych badań, nie było możliwe zidentyfikowanie referencji, na których oparto metaanalizę.</p>

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			politerapii vs monoterapia (OR=2,38 [95% CI: 1,89; 2,94], p<0,001). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wartości pożądane w grupie stosującej ezetymib i statynę wyniósł 12–83% (mediana 60%), a w grupie stosującej statynę 2–52% chorych (mediana 23%).	
Gudzune i wsp. 20014 [19]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej statyn i innych substancji w porównaniu do monoterapii statynami u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia miażdżycy.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci z wysokim ryzykiem wystąpienia miażdżycy.</p> <p><u>Interwencje:</u> statyny, ezetymib, fibraty, niacyna, sekwestranty kwasu żółciowego.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (do lipca 2013 roku, baza PUBMED aktualizacja do listopada 2013).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją opublikowane w języku angielskim, przeszukano również referencje odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Badania włączone:</u> badania dotyczące zastosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną (rozuwastatyna) Torimoto i wsp. 2013 [32], Yamazaki i wsp. 2013 [33], Okada i wsp. 2011 [30].</p>	W ramach przeglądu Autorzy zidentyfikowali 36 badań, z których 3 badania dotyczyły zastosowania terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyny. Wyniki analizy wykazały, że zastosowanie niskiej dawki statyny i ezetymibu w porównaniu do wysokiej dawki statyny wiąże się z większą redukcją stężenia cholesterolu LDL o 5–15%. Zastosowanie połączenia rozuwastatyny i ezetymibu charakteryzowało zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 2 do 19%. Analiza wykazała, że połączenie statyny i ezetymibu charakteryzuje się dobrze tolerowanym profilem bezpieczeństwa.	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniach wtórnych, które dotyczyły stosowania kombinacji rozuwastatyny i ezetymibu [32], [33], [30].
Raport HTA				
Monroe i wsp. 2014 [20]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania połączenia statyny i innego leku obniżającego stężenie lipidów w porównaniu do monoterapii statyną.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli chorzy z umiarkowanym (10-letnie ryzyko chorób układu krążenia między 10–20% lub stężenie cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl) lub ciężkim (10-letnie ryzyko chorób układu krążenia $\geq 20\%$ lub stężenie cholesterolu LDL ≥ 190 mg/dl) ryzykiem chorób układu krążenia.</p> <p><u>Interwencje:</u> sekwestranty kwasu żółciowego + statyna, ezetymib + statyna, fibraty + statyna, niacyna + statyna, kwasy omega-3 + statyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> MEDLINE (od 1996 do maja 2009), Embase (od 1980 do maja 2009), Cochrane Library (do 3 kwartału 2008). Aktualizacja MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) od maja 2008 do lipca 2013.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, badani bez randomizacji z okresem obserwacji ponad 24 tygodnie.</p> <p><u>Badania włączone:</u> badania dotyczące zastosowania ezetymibu w połączeniu ze statyną (rozuwastatyna) Yamazaki i wsp. 2013 [33], Okada i wsp. 2011 [30]</p>	Analiza wykazała, że zastosowanie kombinacji małej dawki rozuwastatyny i ezetymibu wiąże się ze średnim zmniejszeniem stężenia cholesterolu LDL o 2,1% w porównaniu do monoterapii wysokimi dawkami rozuwastatyny. Z kolei zastosowanie powyższego leczenia wiąże się ze średnim zwiększeniem stężenia cholesterolu HDL o 8,8%. Analiza wykazała, że połączenie statyny i ezetymibu charakteryzuje się dobrze tolerowanym profilem bezpieczeństwa.	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniach wtórnych, które dotyczyły stosowania kombinacji rozuwastatyny i ezetymibu [33], [30].
Protokoły z przeglądów systematycznych				
Colantonio i wsp. 2006 [21]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności stosowania ezetymibu u chorych z pierwotną hipercholesterolemią.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Chorzy z hipercholesterolemią</p> <p><u>Interwencje:</u> ezetymib, ezetymib + statyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Cochrane Library, MEDLINE (PubMed), EMBASE, LILACS, Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com), National Research Register (http://www.updatesoftware.com/National), Clinical Research Studies (http://clinicalstudies.info.nih.gov).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją opublikowane i nieopublikowane.</p> <p><u>Badania włączone:</u> brak danych.</p>	W ramach niniejszego przeglądu oceniane będą następujące punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> - zgon z jakiegokolwiek przyczyny, - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (udar mózgu – krwotoczny i niedokrwienny, zawał serca, powikłania wywołane miażdżycą tętnic obwodowych), - stężenie w surowicy cholesterolu LDL, HDL, TG, - jakość życia, - zastosowanie procedur medycznych 	Nie dotyczy.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			(rewaskularyzacja, koronarografia), - amputacja na skutek choroby naczyń obwodowych, - wystąpienie udaru mózgu lub zawału serca nie zakończonych zgonem, - profil bezpieczeństwa.	
Martí-Carvajal i wsp. 2010 [22]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa skuteczności stosowania statyn, fibratów, ezetymibu lub oleju z ryb w leczeniu dyslipidemii u pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących wysoce aktywną terapię antyretrowirusową.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci zakażeni wirusem HIV z dyslipidemią.</p> <p><u>Interwencje:</u> statyny (atorwastatyna, rozuwastatyna, simwastatyna, prawastatyna, fluwastatyna), ezetymib, ezetymib + statyna, fibraty, oleje rybne (omega-3).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL, MEDLINE</i> (od 1966 do terażniejszości), <i>EMBASE</i> (od 1980 do terażniejszości), <i>LILACS</i> (od 1982 do terażniejszości), <i>African Index Medicus</i> (http://indexmedicus.afro.who.int/), <i>ISI</i>.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją.</p> <p><u>Badania włączone:</u> brak danych.</p>	<p>W ramach niniejszego przeglądu oceniane będą następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (w tym, zawału serca zakończonemu i niezakończonemu zgonem, dławicy piersiowej), - udaru mózgu (niedokrwienne, krwotoczny), - ogólna śmiertelność, - zmiana stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, TG, - profil bezpieczeństwa. 	Nie dotyczy.

14.9. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ Z RANDOMIZACJĄ W SKALI JADAD

Tabela 50. Ocena w skali *Jadad* dla badania z randomizacją o akronimie EXPLORER [1]–[2].

[ref]	Badanie o akronimie EXPLORER [1]–[2]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest z randomizacją.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Nie, badanie jest przeprowadzone bez zamaskowania próby – badanie otwarte (ang. <i>open label</i>).
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 3 osoby w grupie badanej oraz 1 osoba w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, zastosowano randomizację prostą.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3	

Tabela 51. Ocena w skali *Jadad* dla badania z randomizacją o akronimie ACTE [3]–[4].

[ref]	Badanie o akronimie ACTE [3]–[4]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest z randomizacją.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem próby.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 4 i 3 osoby w grupie badanej oraz 2 i 3 osoby w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, zastosowano randomizację prostą.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4	

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 52. Ocena w skali Jadad dla badania z randomizacją [5].

[ref]	Badanie [5]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest z randomizacją.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Nie, badanie jest przeprowadzone bez zamaskowania próby – badanie otwarte (ang. <i>open label</i>).
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	1 osoba z grupy 2 w fazie 2 badania.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		2	

Tabela 53. Ocena w skali Jadad dla badania z randomizacją [6]–[7].

[ref]	Badanie [6]–[7]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest z randomizacją.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Nie, badanie jest przeprowadzone z pojedynczym zamaskowaniem próby.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	1 osoba zrezygnowała z udziału w badaniu.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		2	

Tabela 54. Ocena w skali Jadad dla badania z randomizacją o akronimie GRAVITY [13].

[ref]	Badanie o akronimie GRAVITY [13]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest z randomizacją.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Nie, badanie jest przeprowadzone bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>).
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, zastosowano prostą metodę randomizacji.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3	

14.10. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 55. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
Skala odpowiedzi na leczenie na podstawie klasyfikacji RECIST	<p>Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>Complete Response</i>, CR): całkowite zniknięcie zmian; zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej.</p> <p>Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>Partial Response</i>, PR): zmniejszenie o minimum 30% wymiaru guza lub sumy największych wymiarów guzów.</p> <p>Progresja choroby (ang. <i>Progressive Disease</i>, PD): zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min 5mm) i/lub pojawienie się nowych zmian.</p> <p>Stabilizacja choroby (ang. <i>Stable Disease</i>, SD): sytuacja nie pozwalająca zakwalifikować się do PR ani PD, czyli zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%.</p>
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 3	<p>Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf).</p> <p>1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane.</p> <p>2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane.</p> <p>3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane.</p> <p>4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania.</p> <p>5 stopień nasilenia: działania niepożądane związane ze śmiercią.</p>
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 1	<p>Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych. Skala o rozpiętości od działań niepożądanych stopnia 0 do 4, gdzie 4 oznacza najpoważniejsze działania niepożądane.</p> <p>http://www.ucdmc.ucdavis.edu/clinicaltrials/StudyTools/Documents/NCI_Toxicity_Table.pdf</p>

14.11. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS

Uwzględnione badania o niższej wiarygodności [8], [10] nie zostały ocenione w skali NOS, ponieważ były to badania bez grupy kontrolnej [8] lub opis przypadku [10]. W przypadku tych badań nie stosuje się tej skali oceny wiarygodności.

Tabela 56. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE [9].

Pytanie		Punkt
Referencja		[9]
Wybór badania	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*
	Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
	Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	
	Brak charakterystyki grupy eksponowanej	
Wybór grupy kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*
	Wybrana z odmiennej populacji	
	Brak charakterystyki grupy eksponowanej	
Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*
	Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
	Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
	Raportowanie przez samego chorego	

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie		Punkt
Referencja		[9]
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak
		Nie
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik)
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego
		Brak opisu
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak
		Nie
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych
		Brak informacji

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

14.12. OCENA BADAŃ W SKALI GRADE

Tabela 57. Ocena jakości danych z badania z randomizacją o akronimie EXPLORER [1]–[2].

Badanie o akronimie EXPLORER [1]–[2]	
Rodzaj badania: z randomizacją, wielośrodkowe, w układzie równoległym w układzie równoległym, brak danych jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby	

Tabela 58. Ocena jakości danych z badania z randomizacją o akronimie ACTE [3]–[4].

Badanie o akronimie ACTE [3]–[4]	
Rodzaj badania: z randomizacją, wielośrodkowe, w układzie równoległym, brak danych jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , podwójnie zamaskowane	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak	

Tabela 59. Ocena jakości danych z badania z randomizacją o akronimie [5].

Badanie [5]	
Rodzaj badania: z randomizacją, brak danych jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby	

Tabela 60. Ocena jakości danych z badania z randomizacją o akronimie [6]–[7].

Badanie [6]–[7]	
Rodzaj badania: z randomizacją, w układzie równoległym, brak danych jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , pojedynczo zamaskowana próba	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: pojedynczo zamaskowana próba	

Tabela 61. Ocena jakości danych z badania z randomizacją o akronimie GRAVITY [13].

Badanie o akronimie GRAVITY [13]	
Rodzaj badania: z randomizacją, w układzie równoległym, brak danych jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: pojedynczo zamaskowana próba	

14.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 62. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

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

Tabela 63. Opis arkusza skali *Jadad*.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly, random, randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienie próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 64. Opis skali GRADE.

Typ badania		Jakość dowodów naukowych		
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne		wysoka		
Badania obserwacyjne		średnia		
Inne typy badań		niska		
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:		Zwiększ punktację w przypadku, gdy:		
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związki/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzuczone wyniki		-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędów reporting		-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1

Tabela 65. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub metaanaliz
B	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

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

Tabela 66. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

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

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

Tabela 67. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: P.M., A.M..

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadad:		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.