



BP.434.13.2016.MP

Warszawa, dnia 15 lipca 2016 r.

Pan
Marek Tombarkiewicz
Podsekretarz Stanu
Ministerstwo Zdrowia

Dotyczy: przygotowanie opinii Rady Przejrzystości i opinii Prezesa Agencji w sprawie efektywności oraz przygotowania danych do rankingu produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia

W odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem znak: IK551348 z dnia 18 maja 2016 r. na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej, finansowanych ze środków publicznych, w sprawie przygotowania opinii Rady Przejrzystości i opinii Prezesa Agencji odnośnie efektywności wskazanych w załączeniu produktów leczniczych w populacji powyżej 75 roku życia oraz przygotowanie danych do rankingu przedmiotowych leków z uwzględnieniem:

- znaczenia jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów z populacji 75 r.ż. na podstawie podręczników medycznych, danych o chorobie, obciążenia pacjenta chorobą tj. wpływem choroby podstawowej na stan pacjenta - w skali od 0 do 1;
- skuteczności i bezpieczeństwa oraz siły zaleceń dotyczących stosowania leku na podstawie najnowszych rekomendacji klinicznych – w skali od 0 do 1;
- aktualnej dostępności dla świadczeniobiorców do wskazanych terapii w oparciu o wielkość dopłat do wymienionych leków – w skali od 0 do 1;

proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią Prezesa AOTMiT w przedmiotowej sprawie, a w załączeniu przekazuję opinię Rady Przejrzystości.

Przychylając się do zdania Rady Przejrzystości uważa, że w celu zabezpieczenia budżetu płatnika oraz osiągnięcia maksymalnych efektów zdrowotnych, zasadnym jest wpisanie na listę tych produktów, które mają cenę zbytu netto nie wyższą niż ustalony limit finansowania. Należy mieć na uwadze, aby



nie dopuścić do sytuacji, że w tej kategorii sprzedawane będą leki oryginalne zamiast generycznych, gdyż spowoduje to destabilizację w systemie grup limitowych i zwiększenie obciążenia budżetowego.

Bezpłatny dostęp do leków dotychczas dostępnych z odpłatnością 30 i 50%, które stosowane były po nieskuteczności pierwszej linii leczenia (dostępnych aktualnie za odpłatnością ryczałtową), może spowodować niekorzystne zmiany w sposobie leczenia niektórych jednostek chorobowych, np.:

- choroba Parkinsona – aktualnie I-linię leczenia stanowi lewodopa posiadająca odpłatność ryczałtową;
- cukrzyca typu 2 – na wykazie będącym załącznikiem do zlecenia znajdują się insuliny (Insulinum detemirum, Insulinum glargine) stosowane w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych wcześniej insuliną izofanową (NPH – ang. *Neutral Protamine Hagedorn*) (dostępna za odpłatnością ryczałtową);
- jaskra – na wykazie będącym załącznikiem do zlecenia znajduje się tafluprost, który jest refundowany po niepowodzeniu I-linii leczenia (którą stanowią leki o odpłatności ryczałtowej);
- ból – podstawową substancją stosowaną w leczeniu bólu jest paracetamol, który jest sprzedawany bez recepty;
- choroba zwyrodnieniowa stawów – NLPZ o najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa i stosowanym w I-linii leczenia jest ibuprofen (dostępny aktualnie za odpłatnością ryczałtową), natomiast na wykazie będącym załącznikiem do zlecenia znajdują się NLPZ o gorszym profilu bezpieczeństwa, które są stosowane w sytuacji, gdy terapia ibuprofenem nie przynosi oczekiwanych skutków;
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – odpłatność ryczałtową w tym wskazaniu posiadają leki z grupy limitowej 21.0 *Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K*;
- nadciśnienie tętnicze – I-linię leczenia w tym wskazaniu stanowią inhibitory konwertazy angiotensyny, które posiadają odpłatność ryczałtową.

Ponadto Prezes Agencji, podobnie jak Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi:

- antybiotyki i chemioterapeutyki, w tym fluorochinolony - zaleca się najwyższą ostrożność w kwestii wypisywania na bezpłatne recepty osobom po 75 r.ż. ww. leków, które powinny być dostępne tylko w leczeniu powikłanych zapaleń układu moczowo-płciowego i – u mężczyzn – przewlekłego leczenia gruczołu krokowego;
- leki stosowane w osteoporozie:
 - kwas alendronowy – wytyczne wskazują na skuteczność i efektywność kosztową leku w prewencji i leczeniu osteoporozy. Alendronian jest najtańszym preparatem z grupy bisfosfonianów. Jest on, obok innych bisfosfonianów, pierwszą linią leczenia złamań osteoporotycznych i zapobiegania następnym. Wprawdzie siła

rekomendacji I A nie odnosi się bezpośrednio do stosowania go u ludzi 75+, ale częstość złamań osteoporotycznych rośnie z wiekiem. Stosowany raz w tygodniu jest dość wygodnym lekiem dla starszych ludzi. Jednocześnie, u kobiet 80+ skuteczność profilaktycznie stosowanych bisfosfonianów jest ograniczona. Po odstawieniu bisfosfonianów gęstość mineralna kości nie ulega szybkiemu obniżeniu (jak w przypadku denosumabu);

- denosumab – lek jest wymieniany głównie jako opcja terapeutyczna 2 linii w przypadkach nietolerancji bisfosfonianów, lub ich nieskuteczności (przede wszystkim występowaniu złamań osteoporotycznych pomimo długotrwałego stosowania bisfosfonianów). Denosumab może być także alternatywą dla bisfosfonianów w osteoporozie z wysokim ryzykiem złamań. Niestety, po jego odstawieniu, szybko spada gęstość mineralna kości, co sugeruje, że można go stosować głównie w leczeniu, a nie w profilaktyce. Można rekomendować stosowanie denosumabu u ludzi 75+ ze złamaniem osteoporotycznym, pomimo długotrwałego stosowania bisfosfonianów, w przypadku ich nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów np. upośledzoną funkcją nerek (GFR <35 ml/min).
- rizedronian – Wytyczne wskazują na skuteczność leku w prewencji i leczeniu osteoporozy. Jest on, obok innych bisfosfonianów, pierwszą linią leczenia, ale jest prawie 2 razy droższy niż alendronian. Wprawdzie siła rekomendacji I A nie odnosi się bezpośrednio do stosowania rizedronianu u ludzi 75+, ale częstość złamań osteoporotycznych rośnie z wiekiem. Stosowany raz w tygodniu, jest dość wygodnym lekiem dla starych ludzi. Istnieje ograniczona liczba danych potwierdzających skuteczność stosowania bisfosfonianów, w tym rizedronianu u osób w bardzo podeszłym wieku (> 80 lat). Dane sugerują, że u kobiet w bardzo podeszłym wieku (≥ 80 lat) można stwierdzić bardziej ograniczony zakres działania profilaktycznego;
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stosowane są w chorobie zwyrodnieniowej stawów oraz w bólach innego pochodzenia. Mają wiele działań niepożądanych, głównie ze strony przewodu pokarmowego i układu sercowo-naczyniowego. Powodują uszkodzenie nerek i są przeciwwskazane u chorych z upośledzeniem ich czynności. Powszechnie uważane za przeciwwskazane u osób w podeszłym wieku. W grupie osób 75+ do 40% ludzi ma przewlekłą chorobę nerek. Wydawanie bezpłatne NLPZ, wymienionych w wykazie będącym załącznikiem do zlecenia, może sprzyjać nieprawidłowym i szkodliwym decyzjom terapeutycznym.

Odnalezione wytyczne na ogół nie odnoszą się bezpośrednio do osób powyżej 75 roku życia ani do stosowania konkretnych NLPZ, a jedynie do grupy NLPZ. Jedynie American College

of Reumatology wskazuje warunkowo na preferowanie u osób ≥ 75 letnich miejscowych NLPZ, w porównaniu z doustnymi. Diklofenak z lidokainą, stosowany parenteralnie, jest zalecany bardzo rzadko i może powodować zakrzepicę żylną. Meloksikam ma wiele działań niepożądanych; głównie uszkadza narządy mięsaszowe, szczególnie u ludzi starszych o małej masie ciała. Naproksen jest uważany za najsilniejszy spośród omawianych NLPZ, ale w grupie 75+ może być stosowany tylko wyjątkowo i przez krótki okres;

- leki przeciwbólowe:
 - ergotamina – badania nie wykazały istotnej skuteczności leku w bólach głowy. Jego znaczenie jest marginalne. Lek przeciwwskazany u osób starszych, gdyż obkurcza naczynia tętnicze. Wg ChPL stosowanie dawek większych niż 8 tabletek na tydzień jest niewskazane.
 - nimesulid – lek przeciwbólowy 2. wyboru. Jest wiele przeciwwskazań do jego stosowania u osób starszych. Wg zaleceń zawartych w ChPL nimesulid można przyjmować nieprzerwanie przez okres najwyżej 15 dni.
- chlorprotyksen – lek z bardzo szerokimi wskazaniami rejestracyjnymi przyjętymi w czasach, kiedy wymagania rejestracyjne były mniejsze niż obecnie. Niewymieniany w międzynarodowych zaleceniach w leczeniu schizofrenii. World Federation of Societies of Biological Psychiatry nie zaleca stosowania leków przeciwpsychotycznych w zaburzeniach lękowych. W tej sytuacji brak jest podstaw do dalszego promowania tego leku przez umieszczenie go na liście leków bezpłatnych. Jednocześnie potrzebne jest spopularyzowanie precyzyjnej informacji wśród lekarzy pierwszego kontaktu na temat zasad wypisywania leków psychotropowych na ryczałt i bezpłatnie;
- tianeptyna – brak jest dowodów wysokiej jakości, dostępne rekomendacje kliniczne nie wymieniają tego leku, dostępne są inne leki o lepiej udokumentowanej skuteczności we wskazaniu: zaburzenia lękowe i depresje.

Mając na uwadze powyższe, Prezes Agencji uważa, że z listy bezpłatnych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych dostępnych dla pacjentów, którzy ukończyli 75 lat, a będą przepisywane na receptę przez lekarzy i pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej należy usunąć:

- fluorochinolony;
- NLPZ (wymienione w wykazie będącym załącznikiem do zlecenia);
- acyklowir w postaci maści dooczej (postać tabletkowa jest podstawą terapii półpaśca, który jest typowy dla wieku podeszłego);
- chlorprotyksen;
- tianeptynę;
- ergotaminę;

- nimesulid.

Natomiast Prezes Agencji chciałby zwrócić uwagę na brak umieszczenia na liście leków, przeznaczonych dla pacjentów po 75 r.ż., przekazanej przez Ministerstwo Zdrowia:

- inhibitorów konwertazy angiotensyny;
- hydrochlorotiazydu;
- szczepionki przeciw grypie
- leków przeciwwązkrzepowych z grupy antagonistów witaminy K;
- aspiryny we wskazaniu miażdżycowym;
- paracetamolu;
- ibuprofenu.

W celu określenia punktacji do rankingowania leków, zgodnie ze zleceniem oceny przydzielano kategoriom A, B i C w skali od 0 do 1, gdzie 0 oznaczało brak znaczenia w danej kategorii, a 1 największe znaczenie w danej kategorii oceny. Opisane poniżej w tabeli kategorie oznaczają, zgodnie z treścią zlecenia:

- A. znaczenie jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów ustalone w oparciu o: fachową literaturę medyczną, dane o jednostce chorobowej (obciążenie chorobą) oraz jej wpływ na stan zdrowia danego pacjenta;
- B. skuteczność i bezpieczeństwo oraz siła zaleceń dotyczących stosowania leku na podstawie najnowszych rekomendacji klinicznych;
- C. aktualna dostępność wskazanych terapii dla świadczeniobiorców w oparciu o wielkość dopłat do wymienionych leków.

Przy przydzielaniu punktacji w kategorii A brano pod uwagę wartość współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta, wyznaczoną przez WHO. Uwzględniono również wpływ choroby na przeżycie oraz przewlekłość stanu chorobowego.

Ocenę w kategorii B przyznano na podstawie poziomu rekomendacji klinicznych oraz siły interwencji w danej jednostce chorobowej. W punktacji uwzględniano również rekomendacje Prezesa Agencji, jeżeli takie zostały wydane dla danej substancji czynnej w omawianym wskazaniu. Brano także pod uwagę specjalne środki ostrożności wskazane w ChPL dot. stosowania danej interwencji u osób starszych.

W kategorii C punkty w skali 0-1 przyznano stosując następujący wzór (gdzie K- koszt produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy, K_{min} – koszt minimalny produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy, K_{max} – koszt maksymalny produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy, spośród wszystkich ocenianych leków):

$$Ocena = \frac{K - K_{min}}{K_{max} - K_{min}}$$

który pozwolił na znormalizowanie uzyskanego zakresu wartości, przy czym punkty przyznawano osobno dla leków stosowanych przewlekłe oraz krótkotrwale. Wartości przedstawione w tabeli przyznano dla poszczególnych dawek ocenianych leków, wybierając najniższą ocenę dla danej dawki leku spośród przyznanych. W przypadku leków stosowanych przewlekłe oceny wyznaczono bezpośrednio z wielkości kosztu dla świadczeniobiorcy (WDS) za dzienną dawkę leku (DDD- ang. *defined daily dose*) lub przepisaną dawkę leku (PDD – ang. *prescribed daily dose*), natomiast dla leków stosowanych krótkotrwale, oceny przyznano z uwzględnieniem WDS wyznaczonego w oparciu o całkowity koszt terapii. Dla leków stosowanych krótkotrwale wartości ocen zostały obniżone 10-krotnie względem ocen przyznanych dla leków stosowanych przewlekłe.

Problemy zdrowotne	Oceniane leki zgodnie z załącznikiem do zlecenia	Punktacja w kategorii A	Punktacja w kategorii B	Punktacja w kategorii C	Uwagi Zespołu Oceniającego
Cukrzyca typu 2	Insulina determir	0,57	0,75	0,21	Podstawowa forma leczenia, ale w przypadku osób starszych rekomendacje dotyczące zastosowania insuliny długodziałających nie są niejednoznaczne.
	Insulina glargine		0,75	0,10	
	Akarboza 50 mg		0,37	0,03	Większość rekomendacji wskazuje marginalne znaczenie tego leku.
	Akarboza 100 mg		0,37	0,05	
Stan przedcukrzycowy	Metformina	0,10	0,00	0,01	Niewielkie znaczenie stanu przedcukrzycowego u osób starszych. Brak pozytywnych rekomendacji dla metforminy w tym wskazaniu. Występuje również w odpłatności ryczałtowej we wskazaniach: cukrzyca, zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników.
Żylna Choroba Zakrzepowo-Zatorowa	Apiksaban	0,77	0,50	1,00	Ciężka, śmiertelna choroba, której częstość wzrasta wraz z wiekiem. Dotyczy szczególnie osób, leżących. Wraz z wiekiem wzrasta ryzyko krwotoku. Leki należą do tej samej grupy. Umiarkowana siła dowodów. Opcje terapeutyczne stanowią
	Rywaroksaban 15 mg		0,50	0,44	
	Rywaroksaban 20 mg		0,50	0,24	
	Dabigatran 110 mg		0,50	0,65	

Problemy zdrowotne	Oceniane leki zgodnie z załącznikiem do zlecenia	Punktacja w kategorii A	Punktacja w kategorii B	Punktacja w kategorii C	Uwagi Zespołu Oceniającego
	Dabigatran 150 mg		0,50	0,39	vit. K. lub heparyna. Dabigatran 75 mg występuje w odpłatności ryczałtowej we wskazaniu: żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna.
Miażdżycy i dyslipidemie	Tyklopidyna	0,58	0,17	0,02	Nie występuje w rekomendacjach. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zachować ostrożność
	Klopidogrel		0,90	0,01	Zmniejsza ryzyko zawału serca i udaru mózgu. Jest rekomendowany na poziomie I A-B.
	Ciprofibrat		0,37	0,03	Ryzyko wystąpienia miopatii, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Stosowanie fibratów u chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego nie jest rekomendowane przez NICE.
	Fenofibrat 100 mg		0,37	0,01	
	Fenofibrat 160 mg			0,02	
	Fenofibrat 200 mg			0,01	
	Fenofibrat 215 mg			0,01	
	Fenofibrat 267 mg			0,01	
	Ezetymib		0,23	0,11	Stanowi kolejną linię leczenia. Negatywna rekomendacja Prezesa Agencji
	Rosuwastatyna 5 mg		0,77	0,01	Statyny mają silne rekomendacje, stanowią 1 linię leczenia. Są jednak uwagi do bezpieczeństwa u ludzi starszych wg rekomendacji NICE.
	Rosuwastatyna 10 mg		0,77	0,01	
	Rosuwastatyna 15 mg		0,77	0,01	
	Rosuwastatyna 20 mg		0,77	0,01	

Problemy zdrowotne	Oceniane leki zgodnie z załącznikiem do zlecenia	Punktacja w kategorii A	Punktacja w kategorii B	Punktacja w kategorii C	Uwagi Zespołu Oceniającego
	Rosuwastatyna 20 mg		0,77	0,01	
	Rosuwastatyna 40 mg		0,77	0,01	
	Atorwastatyna 10 mg		0,77	0,01	
	Atorwastatyna 20 mg		0,77	0,01	
	Atorwastatyna 30 mg		0,77	0,01	
	Atorwastatyna 40 mg		0,77	0,01	
	Atorwastatyna 60 mg		0,77	0,02	
	Atorwastatyna 80 mg		0,77	0,01	
	Lowastatyna 20 mg		0,77	0,06	
	Simwastatyna 10 mg		0,77	0,01	
	Simwastatyna 20 mg		0,77	0,01	
	Simwastatyna 40 mg		0,77	0,01	
Niewydolność serca	Karwedilol 3,125 mg	0,73	1,00	0,21	We wszystkich rekomendacjach jest zalecany jako podstawowe leczenie w niewydolności serca. Poziom rekomendacji A. Zwiększa długość przeżycia. Brak przeciwwskazań do stosowania w osób w wieku podeszłym.
	Karwedilol 6,25 mg		1,00	0,08	
	Karwedilol 12,5 mg		1,00	0,04	
	Karwedilol 25 mg		1,00	0,02	
	Spirolakton 25 mg		0,90	0,01	Podstawowy lek. Mocne rekomendacje na poziomie A i B.
	Spirolakton 50 mg		0,90	0,01	
	Spirolakton 100 mg		0,90	0,01	
Arytmie	Sotalol 40 mg	0,65	0,50	0,02	Wytyczne wskazują, że sotalol wykazuje dużą aktywność blokującą

Problemy zdrowotne	Oceniane leki zgodnie z załącznikiem do zlecenia	Punktacja w kategorii A	Punktacja w kategorii B	Punktacja w kategorii C	Uwagi Zespołu Oceniającego
	Sotalol 80 mg		0,50	0,01	receptory beta i u chorych z AF i chorobą niedokrwienną serca można go zastosować w pierwszej kolejności, z powodu słabszych od amiodaronu odległych działań toksycznych. Natomiast u chorych na choroby płuc i AF nie zaleca się stosowania sotalolu [klasa I/poziom C].
	Sotalol 160 mg		0,50	0,02	
Nadciśnienie tętnicze	Klonidyna	0,65	0,30	0,02	Po przerwaniu stosowania może powodować nagły wzrost ciśnienia krwi. Słaba siła zaleceń.
	Doksazosyna 1 mg		0,20	0,08	Lek niezalecany u osób starszych. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia, jako działania niepożądanego wzrasta u pacjentów w podeszłym wieku. Leki występują w odpłatności ryczałtowej we wskazaniu: przerost gruczołu krokowego.
	Doksazosyna 2 mg		0,20	0,04	
	Doksazosyna 4 mg		0,20	0,01	
	Doksazosyna 8 mg		0,20	0,03	
	Terazosyna 2 mg		0,20	0,10	
	Terazosyna 5 mg		0,20	0,05	
	Terazosyna 10 mg		0,20	0,05	Silne zalecenia do stosowania. Podstawowy lek – hydrochlorotiazyd – nie jest w Polsce refundowany.
	Klopamid		1,00	0,01	
	Indapamid 1,5 mg		1,00	0,01	
	Indapamid 2,5 mg		1,00	0,01	Zalecane w terapii osób starszych. Silne rekomendacje.
	Amlodypina 2,5 mg		1,00	0,01	
	Amlodypina 5 mg		1,00	0,01	
	Amlodypina 10 mg		1,00	0,01	
	Felodypina 5 mg		1,00	0,02	

Problemy zdrowotne	Oceniane leki zgodnie z załącznikiem do zlecenia	Punktacja w kategorii A	Punktacja w kategorii B	Punktacja w kategorii C	Uwagi Zespołu Oceniającego
	Felodypina 10 mg		1,00	0,01	
	Lacidypina 2 mg		1,00	0,02	
	Lacidypina 4 mg		1,00	0,02	
	Lacidypina 6 mg		1,00	0,02	
	Amiloryd+hydrochlorotiazyd 2,5 mg+ 25mg		0,53	0,01	Takie połączenie leków nie znajduje się w odnalezionych wytycznych. Oba leki mają udokumentowane zastosowanie w nadciśnieniu.
	Amiloryd+hydrochlorotiazyd 5 mg+ 50mg		0,53	0,01	
	Indapamid+amlodypina 1,5 mg + 5 mg		1,00	0,02	Silne zalecenia do stosowania. Podstawowe leki. Produkty złożone są szczególnie polecane ze względu na polipragmazję u osób starszych.
	Indapamid+amlodypina 1,5 mg + 10 mg		1,00	0,02	
	Ramipryl+amlodypina 5 mg+ 5 mg		1,00	0,01	
	Ramipryl+amlodypina 5 mg+ 10 mg		1,00	0,01	
	Ramipryl+amlodypina 10 mg+ 5 mg		1,00	0,01	
	Ramipryl+amlodypina 10 mg+ 10 mg		1,00	0,01	
	Kandesartan 8 mg		1,00	0,01	
	Kandesartan 16 mg		1,00	0,01	
	Kandesartan 32 mg		1,00	0,01	
	Eprosartan		1,00	0,13	
	Irbesartan 75 mg		1,00	0,02	
	Irbesartan 150 mg		1,00	0,01	
	Irbesartan 300 mg		1,00	0,01	
	Losartan 50 mg		1,00	0,01	

Problemy zdrowotne	Oceniane leki zgodnie z załącznikiem do zlecenia	Punktacja w kategorii A	Punktacja w kategorii B	Punktacja w kategorii C	Uwagi Zespołu Oceniającego
	Losartan 100 mg		1,00	0,01	
	Telmisartan 40 mg		1,00	0,01	
	Telmisartan 80 mg		1,00	0,01	
	Valsartan 80 mg		1,00	0,01	
	Valsartan 160 mg		1,00	0,01	
	Valsartan 320 mg		1,00	0,01	
	Kandesartan+hydrochlorotiazyd 8 mg+ 12,5 mg		1,00	0,01	
	Kandesartan+hydrochlorotiazyd 16 mg+ 12,5 mg		1,00	0,02	
	Kandesartan+hydrochlorotiazyd 32 mg+ 12,5 mg		1,00	0,04	
	Kandesartan+hydrochlorotiazyd 32 mg+ 25 mg		1,00	0,04	
	Losartan+amlodypina 50 mg+ 5 mg		1,00	0,01	
	Losartan+amlodypina 50 mg+ 10 mg		1,00	0,01	
	Losartan+amlodypina 100 mg+ 5 mg		1,00	0,02	
	Losartan+amlodypina 100 mg+ 10 mg		1,00	0,02	
	Losartan+hydrochlorotiazyd 50 mg + 12,5 mg		1,00	0,01	
	Losartan+hydrochlorotiazyd 100 mg + 12,5 mg		1,00	0,03	
	Losartan+hydrochlorotiazyd 100 mg + 25 mg		1,00	0,01	
	Telmisartan+hydrochlorotiazyd 40 mg +12,5 mg		1,00	0,02	
	Telmisartan+hydrochlorotiazyd 80 mg +12,5 mg		1,00	0,03	
	Telmisartan+hydrochlorotiazyd 80 mg +25 mg		1,00	0,03	

Problemy zdrowotne	Oceniane leki zgodnie z załącznikiem do zlecenia	Punktacja w kategorii A	Punktacja w kategorii B	Punktacja w kategorii C	Uwagi Zespołu Oceniającego
	Valsartan+hydrochlorotiazyd 80 mg + 12,5 mg		1,00	0,01	
	Valsartan+hydrochlorotiazyd 160 mg + 12,5 mg		1,00	0,01	
	Valsartan+hydrochlorotiazyd 160 mg + 25 mg		1,00	0,01	
	Valsartan+hydrochlorotiazyd 320 mg + 12,5 mg		1,00	0,03	
	Valsartan+hydrochlorotiazyd 320 mg + 25 mg		1,00	0,03	
Zakażenia	Norfloksacyna	0,60	0,27	0,04	<p>Chinolony nie stanowią odstawowej metody leczenia zakażeń. Należy ograniczać stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania.</p> <p>Norfloksacyna stosowana jedynie przy leczeniu zakażeń dróg moczowych. Maksymalny czas stosowania wynosi 90 dni.</p> <p>Ciprofloksacyna - lek najnowszej generacji, najczęściej wymieniany w rekomendacjach. Maksymalny czas stosowania wynosi 90 dni.</p> <p>Ofloksacyna stosowana w farmakoterapii ciężkiej postaci zapalenia płuc, którą w większości osób starszych leczy się w szpitalu. Czas stosowania wynosi 10 dni. Występuje bezpłatnie we wskazaniach: gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy.</p>
	Ciprofloksacyna 250 mg		0,50	0,10	
	Ciprofloksacyna 500 mg		0,50	0,07	
	Ofloksacyna		0,37	0,01	
Zapalenia infekcyjne oka	Gentamycyna	0,40	0,83	0,01	<p>Stanowi standard leczenia. Niższa ocena spowodowana nieokreśleniem siły zaleceń.</p> <p>W obliczeniach uwzględniono zużycie jednego opakowania w trakcie trwania całej terapii.</p>

Problemy zdrowotne	Oceniane leki zgodnie z załącznikiem do zlecenia	Punktacja w kategorii A	Punktacja w kategorii B	Punktacja w kategorii C	Uwagi Zespołu Oceniającego
	Acyklowir		1,00	0,01	Silne rekomendacje dla danego leku. Leczenie wyskoscjialistyczne, powinno być kontrolowane przez lekarza specjalistę. W obliczeniach uwzględniono zużycie jednego opakowania w trakcie trwania całej terapii.
Jaskra	Betaksolol 2,5 mg/ml	0,46	0,90	0,12	Uwzględniono siłę działania względem obniżania ciśnienia śródgałkowego. Tafluprost najczęściej wymieniany jako lek I wyboru. Beta-blokery- silne rekomendacje, leki 1-2 wyboru. Pilokarpina stosowana w III linii.
	Betaksolol 5 mg/ml		0,90	0,06	
	Pilokarpina		0,80	0,07	
	Tafluprost		1,00	0,01	
	Tymolol 2,5 mg/ml		0,90	0,02	
	Tymolol 5 mg/ml		0,90	0,02	
Psychozy	Chlorprotyksen	nd	nd	nd	Nie przyznano punktów ze względu na odpłatność ryczałtową w tym wskazaniu, co nie stanowi przedmiotu zlecenia. Chlorprotyksen z odpłatnością 30% refundowany jest w innych wskazaniach niż psychozy tj. w premedykacji przed zabiegami chirurgicznymi oraz w zapobieganiu wymiotom pooperacyjnym co nie jest typową jednostką chorobową populacji 75+.
Zaburzenia lękowe i depresje	Buspiron 5 mg	0,60	0,23	0,09	Niski stopień rekomendacji.
	Buspiron 10 mg		0,23	0,03	
	Fluoksetyna 10 mg		1,00	0,04	Podstawowa grupa leków. Silne rekomendacje.
	Fluoksetyna 20 mg		1,00	0,01	

Problemy zdrowotne	Oceniane leki zgodnie z załącznikiem do zlecenia	Punktacja w kategorii A	Punktacja w kategorii B	Punktacja w kategorii C	Uwagi Zespołu Oceniającego
	Fluwoksamina 50 mg		1,00	0,07	
	Fluwoksamina 100 mg		1,00	0,07	
	Paroksetyna 20 mg		1,00	0,01	
	Paroksetyna 40 mg		1,00	0,02	
	Sertralina 50 mg		1,00	0,01	
	Sertralina 100 mg		1,00	0,01	
	Wenlafaksyna 37,5 mg		1,00	0,01	
	Wenlafaksyna 75 mg		1,00	0,01	
	Wenlafaksyna 150 mg		1,00	0,01	
	Tianeptyna		0,23	0,08	
	Trazodon 75 mg		0,63	0,11	Wymieniany w niektórych wytycznych, jako lek 2 generacji. Tolerancja jest znacznie wyższa w porównaniu do leków 1 generacji.
	Trazodon 150 mg		0,63	0,09	
	Mianseryna 10 mg		0,63	0,03	
	Mianseryna 30 mg		0,63	0,03	
	Mianseryna 60 mg		0,23	0,03	
Moklobemid 150 mg	0,23		0,02	Silne interakcje z innymi lekami. Niespójne wyniki badań. Słaba siła zaleceń.	
Moklobemid 350 mg	0,23		0,05		

Problemy zdrowotne	Oceniane leki zgodnie z załącznikiem do zlecenia	Punktacja w kategorii A	Punktacja w kategorii B	Punktacja w kategorii C	Uwagi Zespołu Oceniającego
Ch. Parkinsona	Biperidon	0,43	0,50	0,03	Średni poziom rekomendacji - B
	Amantadyna		0,50	0,01	
	Piribedil		0,40	0,08	Niski poziom rekomendacji C
	Ropinirol 0,25 mg		1,00	0,11	Skuteczność leku na poziomie A. Działa objawowo jak również na dokuczliwości związane z zaburzeniami ruchowymi.
	Ropinirol 0,5 mg		1,00	0,14	
	Ropinirol 1 mg		1,00	0,12	
	Ropinirol 2 mg		1,00	0,07	
	Ropinirol 4 mg		1,00	0,08	
Ch. Alzheimerera	Riwastygmina 1,5 mg	0,67	0,43	0,09	Dowody naukowe odnoszą się do łagodnej i umiarkowanej postaci choroby, nie uwzględniając ciężkiego przebiegu. Brak wystarczających danych, które wykazywałyby efekt modyfikujący przebieg choroby przy zastosowaniu inhibitorów cholinesterazy.
	Riwastygmina 3 mg		0,43	0,09	
	Riwastygmina 4,5 mg		0,43	0,08	
	Riwastygmina 6 mg		0,43	0,08	
	Riwastygmina 4,6 mg/ 24 h – system transdermalny		0,43	0,30	
	Riwastygmina 9,5 mg/24 h - system transdermalny		0,43	0,29	
	Riwastygmina 13,3 mg/24 h - system transdermalny		0,43	0,44	
	Donepezil 5 mg		0,43	0,01	
	Donepezil 10 mg		0,43	0,01	
Osteoporoza	Kwas alendronowy	0,45	0,70	0,01	Rekomendacje pozytywne na poziomie I A nie odnoszą się do osób w wieku 75+, co spowodowało obniżenie punktacji
	Denosumab		0,70	0,10	
	Rizedronian		0,70	0,02	

Problemy zdrowotne	Oceniane leki zgodnie z załącznikiem do zlecenia	Punktacja w kategorii A	Punktacja w kategorii B	Punktacja w kategorii C	Uwagi Zespołu Oceniającego
Ch. Zwyrodnieniowa Stawów	Diklofenak 75 mg	0,27	0,50	0,02	<p>Nie wskazane jako leki I wyboru. Podstawowe leki z tej grupy nie są refundowane. Wydawanie bezpłatne wymienionych leków może sprzyjać nieprawidłowym decyzjom terapeutycznym. Diklofenak z lidokainą może powodować zakrzepice. Postać paranteralna leku nie jest powszechnie stosowana. Meloksikam - obniżono punktację ze względu na doniesienia o niebezpieczeństwie stosowania. Podstawowa dawka 7,5 mg w chorobie zwyrodnieniowej nie jest refundowana. Naproksen – wskazywany jako lek o największej skuteczności.</p>
	Diklofenak 100 mg		0,50	0,01	
	Diklofenak 150 mg		0,50	0,02	
	Diklofenak roztwór do wstrzykiwań		0,50	0,05	
	Diklofenak + lidokaina		0,30	0,04	
	Ketoprofen 5 mg		0,70	0,02	
	Ketoprofen 10 mg		0,70	0,02	
	Ketoprofen 15 mg		0,70	0,02	
	Ketoprofen 20 mg		0,70	0,03	
	Ketoprofen roztwór do wstrzykiwań		0,70	0,02	
	Meloksikam		0,50	0,01	
	Nabumetonum		0,50	0,09	
	Naproksen 250 mg		0,80	0,02	
	Naproksen 275 mg		0,80	0,03	
	Naproksen 500 mg		0,80	0,02	
Naproksen 550 mg	0,80	0,02			
Ból	Ergotamina	0,10	0,07	0,01	<p>Przeciwwskazany u osób starszych- występują zalecenia by nie stosować tego leku. Marginalne znaczenie w leczeniu.</p> <p>Wg ChPL stosowanie dawek większych niż 8 tabletek na tydzień jest niewskazane.</p>

Problemy zdrowotne	Oceniane leki zgodnie z załącznikiem do zlecenia	Punktacja w kategorii A	Punktacja w kategorii B	Punktacja w kategorii C	Uwagi Zespołu Oceniającego
	Nimesulid		0,40	0,04	Lek 2-go wyboru. Występują przeciwwskazania u osób starszych, co spowodowało niższą ocenę. Wg zaleceń zawartych w ChPL nimesulid można przyjmować nieprzerwanie przez okres najwyżej 15 dni.
Astma i POChP	Fenoterol + Ipratropium	0,62	0,80	0,03	Pozytywne rekomendacje Prezesa Agencji, jednakże badania wykorzystane do oceny są niskiej jakości.
	Indakaterol 150 µg		1,00	0,17	Lek 1 wyboru od umiarkowanego do ciężkiego POChP.
	Indakaterol 300 µg		1,00	0,04	
	Budesonid		0,93	0,35	Szczególnie ważny dla osób starszych, ponieważ istnieje możliwość zastosowania go przy pomocy nebulizatora. Silne rekomendacje na poziomie A i B. Występuje również na ryczałt we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli.
	Glycopironium		0,80	0,10	Podstawowy lek – silne dowody. Punktacja obniżona ze względu na negatywną rekomendację Prezesa Agencji.
	Tiotropium 18 µg/dawkę inhalacyjną		1,00	0,11	Podstawowy lek – silne dowody. Występuje w odpłatności ryczałtowej we wskazaniu: ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową.
	Tiotropium 2,5 µg/dawkę inhalacyjną		1,00	0,24	
Astma umiarkowana i łagodna	Montelukast 4 mg	0,10	0,50	0,02	Lek stosowany w większości przypadków u dzieci. Tylko leczenie astmy typowo alergicznej przynosi oczekiwane
	Montelukast 5 mg		0,50	0,02	

Problemy zdrowotne	Oceniane leki zgodnie z załącznikiem do zlecenia	Punktacja w kategorii A	Punktacja w kategorii B	Punktacja w kategorii C	Uwagi Zespołu Oceniającego
	Montelukast 10 mg		0,50	001	efekty. Siła interwencji jest mała. Wg ChPL dawka 4 i 5 mg stosowana jest u dzieci.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze poniższe ograniczenia:

- w odniesieniu do kategorii A w większości analizowanych wskazań odnalezione dane epidemiologiczne nie odnoszą się do populacji pacjentów w wieku powyżej 75 roku życia;
- w odniesieniu do kategorii B, punkty w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej terapii przyznawano na podstawie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej. W procesie ekstrakcji danych zidentyfikowano następujące ograniczenia:
 - w większości odnalezionych wytycznych brak jest odrębnych zaleceń dla populacji pacjentów w wieku powyżej 75 roku życia. Tym samym, wytyczne odnoszące się do leczenia konkretnej choroby, które nie uwzględniają szczególnej charakterystyki populacji osób w wieku podeszłym mogą nie stanowić pełnego i precyzyjnego zakresu zaleceń dla ocenianej grupy wiekowej;
 - w zależności od analizowanego problemu zdrowotnego różna jest dostępność i aktualność włączonych opracowań;
 - w zależności od analizowanego problemu zdrowotnego w odnalezionych wytycznych występują rozbieżności w zakresie oceny siły rekomendacji i jakości włączonych dowodów;
 - terapię z zastosowaniem większości ocenianych leków w populacji osób starszych należy prowadzić z uwzględnieniem chorób współistniejących oraz niewydolności wielonarządowej, charakterystycznej dla tej grupy osób;
- w odniesieniu do kategorii C, jako podstawę oceny przyjęto WDS dla najtańszego dostępnego odpowiednika. Podstawą takiego podejścia jest dostępność dla pacjenta. W starszym wieku częściej są i powinny być stosowane niższe dawki leków. Niższe dawki leków mogą charakteryzować się wyższym kosztem za DDD. Z tego powodu przedstawiono różne punktacje dla różnych gramatur.
- ograniczenia ogólne:
 - zestawienie nie stanowi klasyfikacji lub rankingu analizowanych substancji czynnych;
 - zestawione wyniki punktowe nie dostarczają informacji w znaczeniu zaleceń praktyki klinicznej. Przydzielone wartości punktowe nie mogą stanowić podstawy w zakresie rekomendacji do stosowania bądź niestosowania terapii oraz preskrypcji danego leku. Zawarte wyniki nie stanowią informacji w zakresie zasad racjonalnego prowadzenia

skoordynowanego i zaplanowanego leczenia farmakologicznego osób w podeszłym wieku;

- o opracowanie nie zawiera analizy możliwych schematów wielolekowych oraz możliwych interakcji. Nie uwzględnia leczenia chorób towarzyszących (terapii „wielochorobowości”), leczenia współistniejących czynników ryzyka oraz innych specjalnych uwarunkowań towarzyszących terapii pacjentów w podeszłym wieku;
- o w ramach niektórych grup (np.: insuliny, leki stosowane w ramach żylny choroby zakrzepowo-zatorowej), gdzie poszczególne leki zgodnie z punktacją w kategorii B otrzymały identyczną liczbę punktów, decydującą wartością zostaje kategoria C. Zgodnie z wyżej przedstawioną metodyką im lek jest droższy tym otrzymał więcej punktów w tej kategorii. Może to prowadzić do błędnych wniosków, że istnieje wyższa potrzeba refundacji droższego leku nad tańszym;
- o należy rozważyć przypisanie wag poszczególnym kategoriom z uwagi na możliwość wystąpienia tych samych wartości, ale w różnych konfiguracjach.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.05.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: IK551348), w sprawie efektywności oraz przygotowania danych do rankingu produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia, na podstawie art. 31 n ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz 581, z późn. zm.).

Piśmiennictwo

1. Raport Nr: OT.434.25.2016. Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 195/2016 z dnia 14 lipca 2016 roku w sprawie efektywności oraz przygotowania danych do rankingu produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia

Do wiadomości:

1. Izabela Obarska – Dyrektor Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji w Ministerstwie Zdrowia