



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie w sprawie oceny efektywności
produktów leczniczych w populacji osób
powyżej 75 roku życia**

Nr: OT.434.4.2017

Data ukończenia: 25 stycznia 2017

Wykaz wybranych skrótów

AAN	American Academy of Neurology
ACC	American College of Cardiology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCVD	Miażdżyca układu sercowo-naczyniowego (ang. atherosclerotic cardiovascular disease)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. Body mass index)
CD	Cena detaliczna
CDB	Cena detaliczna brutto
CHB	Cena hurtowa brutto
ChNS	Choroba niedokrwienna serca
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
ChSN	Choroby sercowo-naczyniowe
ChTKD	Choroba tętnic kończyn dolnych
CPK	kinaza kreatynowa
CVD	Choroby układu krążenia (ang. cardiovascular disease)
CZN	Cena zbytu netto
DALY	Disability-adjusted life years
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DRD	Dystonia wrażliwa na lewodopę (ang. dopa-responsive dystonia)
EFNS	European Federation of Neurological Societies
ESC/EAS	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne/ Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe
FH	rodzinna hipercholesterolemia (ang. familial hypercholesterolemia)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HDL-C	Cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości
HMG CoA	3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzym A
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health technology assessment)
IAS	International Atherosclerosis Society
IHSA	Institute of Health Sciences of Aragon
LDL	Lipoproteina o małej gęstości (ang. low-density lipoprotein)
LDL-C	Cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – prawo farmaceutyczne (Dz.u. Z 2008 r., nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MAO-B	Monoaminooksydaza (ang. monoamine oxidase)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTBC	Nityzynon
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PAH	Hydrolaza fumaryloacetoocetanu

PCSK9	(ang. proprotein convertase subtilisin/kexin 9)
PDD	Prescribed daily dose
PHPP	Kwas p-hydroksyfenylopirogronowy
PFP	Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia
POCHP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PSC	Parkinson Society Canada
PTChPiZR/PTN	Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych / Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SFEL	Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych
TC	Cholesterol całkowity
TG	Trójglicerydy
TH	Hydroksylaza tyrozyny
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
YLD	Lata życia utracone w skutek życia z jednostką chorobową
YLL	Lata życia utracone w skutek przedwczesnej śmierci spowodowanej jednostką chorobową

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	4
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Charakterystyka populacji docelowej	6
2.2. Charakterystyka problemów zdrowotnych populacji 75+	7
2.3. Metodologia opracowania	8
3. Problemy zdrowotne	10
3.1. Miażdżycza i dyslipidemie	10
3.1.1. Opis choroby	10
3.1.2. Rekomendacje kliniczne	13
3.1.3. Dostępność leków dla pacjenta	19
3.2. Choroba Parkinsona i zespół Parkinsona	20
3.2.1. Opis choroby	20
3.2.2. Rekomendacje kliniczne	22
3.2.3. Dostępność leków dla pacjenta	27
3.3. Dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona	28
3.3.1. Opis choroby	28
3.3.2. Rekomendacje kliniczne	29
3.3.3. Dostępność leków dla pacjenta	30
3.4. Niedobór hydrolazy tyrozyny	31
3.4.1. Opis choroby	31
3.4.2. Rekomendacje kliniczne	32
3.4.3. Dostępność leków dla pacjenta	33
4. Źródła	34
5. Załączniki	37

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismami z dnia 9.01.2017 r., znak PLO.461.15.2017.1.BRB (821088), PLO.461.15.2017.2.BRB (821088), PLO.461.15.2017.3.BRB (821088) (data wpływu do AOTMiT 11.01.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opracowania AOTMiT, opinii Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793, z późn. zm.) w przedmiocie efektywności wskazanych w załącznikach produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75. roku życia oraz przygotowania danych do rankingu przedmiotowych leków z uwzględnieniem:

- znaczenia jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów z populacji powyżej 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 wskazanych terapii w oparciu o wielkość dopłat do wymienionych leków – w skali od 0 do 1.

Listę leków z załączników, wraz z uwzględnionymi wskazaniami przedstawiono w rozdz. 2.2.

Niniejsze opracowanie przygotowano w oparciu o wcześniejsze analizy Agencji w zakresie leków zleconych do oceny w populacji powyżej 75. roku życia (Opracowanie nr. OT.434.25.2016 oraz OT.434.55.2016). Tam gdzie było to właściwe (szczególnie w zakresie jednostek chorobowych) wykorzystano wcześniej opracowane materiały.

2. Problem decyzyjny

2.1. Charakterystyka populacji docelowej

Populację docelową opracowania stanowią pacjenci w wieku powyżej 75. r.ż. Ograniczenie wiekowe zlecenia wynika z treści ustawy z dnia 18 marca 2016 r. o *zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw*. Populacja ta została również uwzględniona w ustawie z dnia 28 listopada 2003 r. o *świadczeniach rodzinnych* (Dz.U. 2003 Nr 228 poz. 2255). Zgodnie z nią, osoby w wieku powyżej 75 r.ż. kwalifikują się do otrzymywania zasiłku pielęgnacyjnego.

Populacja osób starszych cechuje się pewnymi odrębnościami zarówno jeśli chodzi o diagnostykę, jak i leczenie specyficznych jednostek chorobowych. Istotnym elementem leczenia jest prawidłowa relacja pomiędzy pacjentem a lekarzem, która warunkuje zrozumienie i akceptację, a co za tym idzie prawidłowe wypełnianie zaleceń leczniczych. Zalecenia muszą być sformułowane w sposób możliwie prosty i jasny, aby zminimalizować ryzyko pomyłki tzn. niewłaściwego zastosowania leku lub zapomnienia, czy zaniechania dalszego leczenia.

Chorzy geriatryczni często mają utrwalone nawyki dotyczące leczenia oraz stosowania określonych środków, co wynika z przyzwyczajenia dającego poczucie bezpieczeństwa. Precyzyjne wyjaśnienie problemu zdrowotnego oraz możliwości terapii pozwala uniknąć prób wymuszania na lekarzu przepisywania określonych leków lub prób „samoleczenia” przy pomocy leków już posiadanych lub preparatów dostępnych bez recepty. Lekarze wchodzący w skład zespołu geriatrycznego muszą również umieć odróżnić objawy procesu chorobowego od zmian związanych ze starzeniem się organizmu. W wielu przypadkach nie jest to łatwe, np.: spowolnienie reakcji, trudności w zapamiętywaniu czy zaburzenia koncentracji, które są charakterystyczne i postępują wraz ze starzeniem się organizmu mogą również wynikać z niedoczynności tarczycy bądź chorób upośledzających ukrwienie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (do czego może dochodzić w zaawansowanej miażdżycy tętnic szjnych).

Istotnym elementem utrudniającym leczenie chorego jest tzw. „wielochorobowość”, wymagająca zastosowania wielu leków np. w przypadku migotania przedsionków, infekcji układu oddechowego, choroby wrzodowej żołądka i choroby zwyrodnieniowej stawów. Stwarza to ryzyko niebezpiecznych interakcji np. pomiędzy doustnymi lekami przeciwwkrzepliwymi i niektórymi antybiotykami czy lekami przeciwbólowymi. Należy pamiętać, że objawy choroby w wieku podeszłym mogą się różnić w zależności od stanu ogólnego chorego czy chorób towarzyszących, a niektóre z nich mogą być wynikiem prowadzonej farmakoterapii. Specyficzną manifestacją zawału serca czy nasilenia POChP mogą być np. upadki związane ze zmniejszonym zaopatrzeniem w tlen OUN. Przy wprowadzaniu nowych leków należy się liczyć ze zmianami dotyczącymi zarówno farmakodynamiki, jak i farmakokinetyki leku. Wielu chorych wymaga zmienionej dawki, zarówno ze względu na charakterystyczne dla zaawansowanego wieku zmniejszenie zawartości tkanki tłuszczowej czy zaniku tkanki mięśniowej, jak i zaburzeń funkcji wątroby i nerek, a więc możliwego upośledzenia metabolizmu i eliminacji leku.

W populacji chorych geriatrycznych należy się również liczyć z wystąpieniem tzw. efektu domina, czyli postępującej dysfunkcji jednego narządu, która w konsekwencji prowadzi do upośledzenia czynności kolejnych. Przykładem takiej sytuacji może być chory, u którego w wyniku niewydolności serca dochodzi do pogorszenia funkcji OUN, nerek, zaburzeń wchłaniania czy zmniejszenia sprawności ruchowej. Obok „efektu domina” występują również mechanizmy prowadzące do tzw.: kaskad czyli ciągów objawów wzajemnie z siebie wynikających i cykli - mechanizmów samonapędzających się błędnych kół chorobowych. Przykładem cyklu może być sytuacja chorego niedożywionego, u którego dochodzi do zmniejszenia mobilności, co z kolei prowadzi do depresji i braku motywacji do przygotowywania posiłków. W literaturze dotyczącej opieki nad chorym geriatrycznym opisywane są również tzw. wielkie zespoły geriatryczne, które często występują jednocześnie i są ogromnym wyzwaniem podczas terapii chorego geriatrycznego. Należą do nich takie schorzenia jak nowotwory, zaburzenia układu krążenia, cukrzyca, zaburzenia równowagi, upośledzenie lokomocji, upadki, zespoły otępienne, depresja, osłabienie pamięci, bezsenność, nietrzymanie moczu i stolca, zaparcia, upośledzenie wzroku i słuchu, kurcze nocne mięśni kończyn dolnych, odleżyny oraz osteoporoza. Powyższe zespoły geriatryczne tworzą sieć przyczynowo-skutkową co oznacza, że wystąpienie jednego z nich zwiększa ryzyko pojawienia się kolejnych. Nigdy jednak nie są one wynikiem jedynie zaawansowanego wieku i choć trudno poddają się leczeniu powinny być przez chorych raportowane i leczone w stopniu umożliwiającym bezpieczne funkcjonowanie.

Podejmując się opieki i leczenia chorego geriatrycznego należy pamiętać, że osoba w wieku podeszłym nie posiada rezerw, które mogłyby uchronić ją przed nagłym pogorszeniem stanu zdrowia w reakcji na silny stres. „Zespół słabości” (ang. *frailty syndrome*) charakteryzuje się wystąpieniem takich objawów jak niezamierzona

utrata masy ciała, uczucie zmęczenia, osłabienie, wolne tempo poruszania się i niski poziom aktywności fizycznej, które prowadzą do nasilonych zaburzeń homeostazy i stwarzają ryzyko wystąpienia ciężkiej niesprawności.

[Źródła: Szczekliak 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009]

Cechy charakterystyczne populacji docelowej:

- lekceważenie potrzeb zdrowotnych (doprowadza do wystąpienia powikłań) bądź nadmierne skupienie na dolegliwościach co skutkuje „wymuszaniem leczenia” i samoleczeniem (polipragmazja);
- konieczność leczenia kilku jednostek chorobowych jednocześnie – wielochorobowość i wielolekowość (interakcje);
- niespecyficzność objawów chorobowych;
- trudności w odróżnieniu zmian chorobowych od zmian będących konsekwencją starzenia się;
- wysokie ryzyko wystąpienia „efektu domina”: dysfunkcja jednego narządu może prowadzić do uszkodzenia kolejnych;
- ryzyko wystąpienia kaskad (ciągi objawów wzajemnie z siebie wynikających) i cykli (mechanizmy samonapędzających się błędnych kół) objawowych;
- „zespół słabości” (ang. *frailty syndrome*): wyczerpywanie się rezerw w reakcji na stres co może prowadzić do załamania homeostazy i niesprawności;
- konieczność zmiany dawkowania leków (niewydolność nerek, wątroby – zmiany w eliminacji);
- nieprawidłowe przyjmowanie leków, brak zrozumienia zaleceń;
- zaburzenia wchłaniania i zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego;
- zmiany w farmakokinetyce leków (niedokrwistość, hipoalbuminemia);
- problemy lokomocyjne, transportowe i logistyczne (utrudniony dojazd/dostęp do lekarza);
- feminizacja i singularyzacja starości;
- „wielkie zespoły geriatryczne” opisywane w literaturze: nowotwory, zaburzenia układu krążenia, cukrzyca, zaburzenia równowagi, upośledzenie lokomocji, upadki, zespoły otępienne, depresja, osłabienie pamięci, bezsenność, nietrzymanie moczu i stolca, zaparcia, upośledzenie wzroku i słuchu, kurcze nocne mięśni kończyn dolnych, odleżyny, osteoporoza.

[Źródła: Szczekliak 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

2.2. Charakterystyka problemów zdrowotnych populacji 75+

W populacji geriatrycznej często wystąpienie jednej jednostki chorobowej zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju innych schorzeń. Poniżej przedstawiono zestawienie najczęściej występujących chorób oraz ich przyczyn i czynników ryzyka:

- nadciśnienie tętnicze: dyslipidemie, cukrzyca, złe nawyki żywieniowe (spożywanie sodu, tłuszcze nasycone, alkohol), leczenie hormonalne;
- choroba niedokrwienna serca: miażdżycy (hiperlipidemia);
- niewydolność serca: choroba niedokrwienna serca (miażdżycy), choroby obejmujące mięsień serca, zastawki i układ przewodzący;
- udar mózgu: miażdżycy naczyń mózgowych, choroba zakrzepowo-zatorowa;
- choroba zakrzepowo-zatorowa: uszkodzenie śródbłonna naczyniowego, zaburzenia przepływu krwi (żylaki), zaburzenia w składzie krwi (choroby hematologiczne);

- astma: procesy zapalne u osób podatnych, ze zwiększoną reaktywnością dróg oddechowych na bodźce;
- POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc, obejmuje przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedmę): nieprawidłowa odpowiedź zapalna płuc na szkodliwe cząstki i gazy, która skutkuje postępującym, nie w pełni odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe;
- cukrzyca: zmniejszenie wydzielania insuliny, insulinooporność, zmniejszenie masy mięśniowej;
- depresja: przyczyny endogenne (choroba afektywna), psychologiczne (depresje reaktywne) i somatyczne (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zawał serca, operacje, urazy);
- otępienie: zmiany zwyrodnieniowe typu alzheimerowskiego, choroby naczyniowe (miażdżyca), choroba Parkinsona;

[Źródła: Szczeklik 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

Dobór problemów zdrowotnych omówionych w niniejszym opracowaniu został wykonany na podstawie zarejestrowanych wskazań refundacyjnych oraz wskazań pozarejestrowanych produktów leczniczych znajdujących się w załączniku do przedmiotowego zlecenia. Szczegółowo oceniono jednostki chorobowe charakterystyczne dla populacji osób starszych i mające znaczący wpływ na jakość ich życia.

Zagadnienia dotyczące hipercholesterolemii zostały omówione w rozdziale 3.1 Miażdżyca i dyslipidemie, ze względu na fakt, że uwzględnione w zleceniu MZ wskazania wpisują się w profilaktykę pierwotną (hipercholesterolemia rodzinna) i wtórną (pozostałe wskazania) miażdżycy.

Listę ocenianych substancji wraz z uwzględnionymi wskazaniami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Lista leków wraz z przypisanymi im kodami ATC i uwzględnionymi wskazaniami

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Refundowane wskazania
Układ sercowo-naczyniowy	Leki zmniejszające stężenie lipidów	Leki zmniejszające stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi	C10BA05	ezetim bum + atorvastatinum	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej
Ośrodkowy układ nerwowy	Leki przeciwparkinsonowe	Agoniści receptorów dopaminowych	N04BA02	Levodopum + Benserazidum	Wskazanie rejestracyjne: Choroba i zespół Parkinsona Wskazania pozarejestrowane: dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny
				Levodopum + Carbidopum	
			N04BD01	Selegilinum	Choroba i zespół Parkinsona

[Źródło: Zlecenie MZ z dn. 11 stycznia 2017 r., Obwieszczenie MZ z dn. 28 grudnia 2016 r.]

Uwzględnione w niniejszym opracowaniu problemy zdrowotne są jednostkami chorobowymi o charakterze przewlekłym i nieuleczalnym, których leczenie jest najczęściej kontynuowane do końca życia pacjenta.

[Źródła: Szczeklik 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009]

2.3. Metodologia opracowania

Opracowanie podzielono na poszczególne jednostki chorobowe, których wybór przedstawiono we wcześniejszym rozdziale.

W zakresie **kategorii A** wskazanej w zleceniu, tj. *uwzględnienie znaczenia jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów z populacji powyżej 75 r.ż.*, starano się odnaleźć informacje na temat

obciążenia chorobą w populacji docelowej. W tym celu przeszukano podręczniki medyczne, w szczególności poświęcone populacji geriatrycznej oraz inną literaturę fachową.

W opracowaniu przedstawiono wartość wskaźnika lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY). Parametr ten wyraża łącznie: lata życia utracone w skutek przedwczesnej śmierci spowodowanej jednostką chorobową (ang. *years of life lost*, YLL) oraz lata życia utracone w skutek życia z jednostką chorobową (ang. *years lost due to disability*, YLD). Wskaźnik ten pozwala na pomiar obciążenia danej populacji określoną jednostką chorobową. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu, którego przyczyną może być przedwczesna śmierć lub inwalidztwo. Wskaźnik ten jest wykorzystywany przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) oraz inne instytucje z obszaru zdrowia publicznego do szacowania wpływu danej jednostki chorobowej na zdrowie społeczeństwa.

Jeżeli dla danego problemu zdrowotnego nie odnaleziono współczynnika DALY, w opracowaniu przedstawiono wartość dla innej jednostki chorobowej o zbliżonej charakterystyce. Przedstawione wartości dotyczą populacji polskiej w wieku powyżej 60 lat.

W opracowaniu przedstawiono również wartość współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta (ang. *disability weights*, DW). Parametr ten odzwierciedla dotkliwość danej choroby/stanu zdrowia w skali od 0 (pełne zdrowie) do 1 (odpowiednik śmierci). W uzasadnionych przypadkach (szczególnie w przypadku braku wartości *disability weight* dla danej jednostki chorobowej ogółem) przedstawiono również wartość DW dla powikłań określonej jednostki chorobowej.

Podobnie jak w przypadku DALY, jeżeli dla danego problemu zdrowotnego nie odnaleziono współczynnika DW, w opracowaniu przedstawiono wartość dla innej jednostki chorobowej o zbliżonej charakterystyce. Przedstawione wartości zostały oszacowane dla populacji ogólnej.

W odniesieniu do **kategorii B** zlecenia, tj. *skuteczności i bezpieczeństwa oraz siły zaleceń dotyczących stosowania leku*, ocena została wykonana na podstawie informacji z rekomendacji oraz wytycznych praktyki klinicznej.

W związku z ograniczeniami czasowymi oraz kadrowymi Agencji, nie było możliwe przeprowadzenie pełnego przeglądu systematycznego opublikowanych opracowań. Wyszukiwania zostały ograniczone do najnowszych polskich i/lub międzynarodowych rekomendacji i wytycznych, odnoszących się do zastosowania wskazanych substancji czynnych w danym problemie zdrowotnym, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń dotyczących leczenia populacji geriatrycznej. W pierwszej kolejności skoncentrowano się na opracowaniach, w których przedstawiono siłę rekomendacji oraz jakość dowodów, na podstawie których została wydana. W przypadku gdy nie odnaleziono rekomendacji dotyczących bezpośrednio danej substancji leczniczej, przedstawiono zalecenia dotyczące zastosowania danej grupy leków. W trakcie wyszukiwania starano się odnaleźć opracowania dotyczące wszystkich substancji leczniczych/grup leków objętych przedmiotowym zleceniem.

W opisach rekomendacji szczególną uwagę zwrócono na informacje dotyczące umiejscowienia ocenianej substancji czynnej/grupy leków w stosunku do innych opcji terapeutycznych zalecanych w tym wskazaniu.

W opracowaniu przedstawiono również informacje o wydanych przez Agencję rekomendacjach Prezesa AOTMiT oraz opiniach Rady Przejrzystości dotyczących ocenianych substancji w uwzględnionych wskazaniach.

Ponadto, w rozdziałach dotyczących rekomendacji klinicznych zamieszczono dodatkowe informacje z ChPL (o ile takie informacje były podane), dotyczące stosowania analizowanych leków w populacji osób w podeszłym wieku.

Kategorię C zlecenia, tj. *dostępność dla świadczeniobiorców wskazanych terapii*, wyznaczono poprzez wskazanie wielkości dopłat pacjentów do wymienionych leków w wybranych jednostkach chorobowych.

W opracowaniu uwzględniono produkty lecznicze, które znalazły się na liście refundacyjnej, obowiązującej od 1 stycznia 2017 roku, zgodnie z załącznikiem dołączonym do zlecenia MZ.

Wartość dopłaty świadczeniobiorcy (WŚD) w przeliczeniu na DDD/PDD obliczono wg poniższego wzoru:

$$\frac{W\dot{S}}{\text{ilość DDD}} = \frac{W\dot{S}}{\frac{\text{dawka} \times \text{liczba dawek}}{DDD}}$$

przy czym, zawsze gdzie było to możliwe w pierwszej kolejności wyznaczano dopłatę pacjenta przeliczoną na DDD. W przypadku produktów złożonych, po przeanalizowaniu poszczególnych ChPL, jako PDD przyjęto 1 tabletkę.

W tabelach dotyczących poszczególnych produktów leczniczych pogrubieniem zaznaczono te produkty, które stanowią podstawę limitu w swoich grupach.

3. Problemy zdrowotne

3.1. Miażdżyca i dyslipidemie

3.1.1. Opis choroby

Opis choroby

Nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla hipercholesterolemii. Poniżej przedstawiono wartości dla najbardziej zbliżonych stanów klinicznych związanych z chorobą niedokrwienną serca oraz stanów zbliżonych do miażdżycy. Choroby te mogą być następstwem hipercholesterolemii i są bezpośrednio z nią związane. Współczynniki obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 - pełnia zdrowia; 1 - śmierć):

- dusznica bolesna: 0,124 (0,105 – 0,141);
- ostry zawał serca: 0,439 (0,405 – 0,477);
- pierwszy wylew (choroby naczyń mózgowych): 0,920;
- stopa cukrzycowa: 0,133 (0,130 – 0,136);
- amputacja (w przebiegu cukrzycy): 0,102 (0,086 – 0,151);

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 60. roku życia dla choroby niedokrwiennej serca wynosi: 339.

[Źródła: WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Hipercholesterolemia

Definicja

Hipercholesterolemia jest jednym z rodzajów dyslipidemii (ICD-10 E78 Zaburzenia przemian lipidów i inne lipidemie), definiowanej jako stan, w którym stężenia lipidów i lipoprotein w osoczu krwi przekraczają wartości uznane za prawidłowe. W praktyce klinicznej wyróżnia się następujące typy dyslipidemii:

- Hipercholesterolemia – stężenie cholesterolu całkowitego - TC (ang. *total cholesterol*) ≥ 5 mmol/l (≥ 190 mg/dl) i (lub) stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) $\geq 3,0$ mmol/l (≥ 115 mg/dl),
- Hipertriglicydemia – stężenie triglicerydów (TG) $\geq 1,7$ mmol/l (≥ 150 mg/dl), ciężka hipertriglicydemia (TG > 10 mmol/l; > 900 mg/dl),
- Niskie stężenie cholesterolu HDL (HDL-C) – stężenie HDL-C < 1 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i $< 1,2$ mmol/l (< 45 mg/dl) u kobiet,
- Hiperlipidemia mieszana.

[Źródło: Szczekliak 2016, AOTMiT-OT.434.25.2016]

Epidemiologia

W badaniu prowadzonym w polskiej populacji (osoby dorosłe) zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego (TC) wykazano u 67% mężczyzn i u 64% kobiet. Zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) występowało u 60% mężczyzn i 55% kobiet. Według badania NATPOL 2011 hipercholesterolemia (LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l) występowała u 57,8% dorosłych Polaków w wieku 18-79 lat. Według innych doniesień prawie 25% mężczyzn i 42% kobiet powyżej 65 lat charakteryzowało się stężeniem TC > 6 mmol/l ($> \sim 240$ mg/dl).

Wyniki polskiego badania WOBASZ-SENIOR przeprowadzonego w populacji osób w wieku podeszłym (> 74 r.ż.) wykazały:

- występowanie hipercholesterolemii (TC ≥ 190 mg/dl) u 43% mężczyzn i 62% kobiet;
- wysokie stężenie LDL-C (> 115 mg/dl) występowało u 51% mężczyzn i 42% kobiet.

[Źródło: Szczekliak 2016, AOTMiT-OT.434.25.2016]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Hiperlipidemia należy do głównych czynników ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej niezależnie od wieku, ale wraz z wiekiem zwiększa się ryzyko bezwzględne jej wystąpienia. Ponad 80% osób umierających z powodu choroby wieńcowej jest w wieku powyżej 65 lat. Według dostępnych danych osoby w podeszłym wieku stanowią grupę wysokiego ryzyka, dla której odpowiednie leczenie obniżające stężenie lipidów mogłoby przynosić istotne korzyści – redukcja chorobowości i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych (ChSN).

[Źródło: AOTMiT-OT.434.25.2016]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Leczenie dyslipidemii ma za zadanie kontrolę wszystkich głównych czynników ryzyka ChSN. Przed rozpoczęciem leczenia, w szczególności farmakoterapii, należy wykluczyć wtórne przyczyny zaburzenia¹. Głównym celem jest wydłużenie życia poprzez redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, nie zaś obniżenie stężenia lipoprotein w osoczu (surogat). Jednak wykazano silną korelację pomiędzy zmniejszeniem TC i LDL-C a zapobieganiem ChSN. Obniżenie LDL-C o każdy 1,0 mmol/l redukuje umieralność z powodu ChSN i częstość występowania nieprowadzących do zgonu zawałów serca o 20-25%. W niektórych przypadkach wystarczy zmiana stylu życia pacjenta (odpowiednia dieta, aktywność fizyczna), jednak u osób obciążonych ryzykiem choroby wieńcowej, w celu osiągnięcia odpowiedniego stężenia LDL-C należy zastosować leczenie farmakologiczne. Wśród grup leków stosowanych w tym wskazaniu wymienić można statyny, fibraty czy ezetymib, zmniejszający wchłanianie cholesterolu w jelitach.

Leczenie obniżające stężenie lipidów powinno być bardziej korzystne u osób starszych, ponieważ z wiekiem dochodzi do znacznego zwiększenia bezwzględnego ryzyka choroby niedokrwiennej serca. W badaniach opisanych w książce Rosenthal (2009) udowodniona została skuteczność obniżania stężenia cholesterolu po 6. miesiącach trwania terapii. W jednym z badań wykazano zmniejszenie śmiertelności m.in. z powodu choroby niedokrwiennej serca, poważnych epizodów wieńcowych oraz liczby rewaskularyzacji. Jedno z opisanych badań, do którego włączono osoby pomiędzy 65. a 75. r.ż. wykazało redukcję liczby hospitalizacji (z przyczyn związanych z ChSN) oraz epizodów wieńcowych w tej grupie pacjentów. Inne doniesienie dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (65 – 75 r.ż.) z hiperlipidemią wykazało, iż w starszej grupie pacjentów korzyści z leczenia hipolipemizującego były większe. Również badanie w grupie osób z czynnikami ryzyka choroby naczyń w wieku 70 – 82 lata potwierdziło, iż leczenie hipolipemizujące wpłynęło na obniżenie ryzyka zgonu z przyczyn wieńcowych, zawału serca i udaru mózgu.

[Źródło: AOTMiT-OT.434.25.2016]

Hipercholesterolemia rodzinna

Definicja

Hipercholesterolemia rodzinna (monogenowa) – FH (ang. *familial hypercholesterolemia*) – jest chorobą dziedziczną jako cecha autosomalna dominująca, wywołaną mutacjami w genie kodującym receptor LDL. Jej postać homozygotyczna (nieaktywny receptor LDL) wiąże się z bardzo dużym stężeniem cholesterolu całkowitego (TC) najczęściej 18-31 mmol/l (700-1200 mg/dl) i rozwojem miażdżycy we wczesnym dzieciństwie. Natomiast w postaci heterozygotycznej (połowa cząsteczek receptora LDL jest aktywna) stężenie TC wynosi zazwyczaj 5-10 mmol/l (200-400 mg/dl), miażdżycy pojawia się w późniejszym wieku (u mężczyzn w 4. lub 5. dekadzie, a u kobiet 10 lat później), a także może wystąpić umiarkowane zwiększenie stężenia trójglicerydów (TG). Do rozwoju FH może również dochodzić w wyniku defektu apolipoproteiny B100, która stanowi ligand receptora LDL w cząsteczce LDL. Defekt ten powstaje w wyniku mutacji genu apoB, dziedziczonej w sposób autosomalny recesywny. Efektem jest zmniejszenie powinowactwa cząsteczek LDL do prawidłowego receptora LDL. Poziom LDL-C osiąga wartości podobne, jak w przypadku heterozygotycznej FH, a u chorych dochodzi do przedwczesnego rozwoju miażdżycy. Kolejną mutacją prowadzącą do FH jest mutacja genu konwertazy proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9 (PCSK 9), która powoduje zwiększoną degradację receptorów LDL.

Ok. 40% przypadków FH ma inne podłoże niż wymienione powyżej.

[Źródła: Szczeklik 2016, AOTMiT-OT-4350-8/2015]

¹ Możliwe przyczyny dyslipidemii wtórnej: niedoczynność tarczycy, żółtaczką zastoinowa, pierwotna marskość wątroby, przewlekła choroba nerek, a alkoholizm, cukrzyca, otyłość, szpiczak mnogi, jądłowstręt psychiczny, bulimia, lipodystrofia oraz stosowanie diuretyków tiazydowych, kortykosteroidów, cyklosporyny, estrogenów, progesteronów, retinoidów i inhibitorów proteazy.

Epidemiologia

Częstość występowania rodzinnej hipercholesterolemii homozygotycznej to 1/mln (w niektórych populacjach może być wyższa), rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej – 1/500, a w populacji polskiej 1/250 osób dla przedziału wiekowego 20 – 74 lat, rodzinnego defektu apolipoproteiny B100 – 1/700-1000. Szacuje się, że w Polsce hipercholesterolemia heterozygotyczna może dotyczyć ponad 80 tysięcy osób.

[Źródła: Szczeklik 2016, AOTMiT-OT-4350-8/2015]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Szacunkowo spośród 10 mln osób chorych na FH na świecie, każdego roku 200 000 umiera przedwcześnie. Hipercholesterolemia rodzinna prowadzi do przyspieszonego rozwoju miażdżycy i wczesnego występowania incydentów sercowo-naczyniowych.

Hipercholesterolemia homozygotyczna prowadzi do rozwoju zmian miażdżycowych już we wczesnym dzieciństwie. Naturalny przebieg choroby prowadzi do poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych już w połowie 30. dekady życia, a częstość występowania śmierci lub operacji założenia bypassów jest wysoka już wśród nastolatków.

W przypadku postaci heterozygotycznej, objawy choroby wieńcowej pojawiają się u ponad 50% mężczyzn przed 50 r.ż. i 30% kobiet przed 60 r.ż. Choć rozwój choroby w przypadku kobiet jest inicjowany później, po okresie menopauzy następuje jej intensywna progresja. Badania dotyczące przebiegu choroby przeprowadzone przed wprowadzeniem statyn do leczenia prowadzą do wniosków, że ryzyko wystąpienia zdarzeń wieńcowych, w tym tych prowadzących do śmierci, wynosi 50% dla mężczyzn do 50 r.ż. i 30% dla kobiet do 60 r.ż. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z FH w wieku między 20 i 39 r.ż. jest 100-krotnie większa niż w populacji ogólnej. Szacuje się, że 50% pacjentów nieleczonych przeżywa do 60 r.ż., a 20% do 70 r.ż. Wczesna diagnoza i odpowiednio dobrana farmakoterapia mogą zmniejszyć częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych i obniżyć przedwczesną śmiertelność. Jednak wiele źródeł podaje, że większość przypadków heterozygotycznej postaci FH pozostaje niezdiagnozowana.

[Źródła: Repas 2014, Youngblom 2014, SFEL 2013]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Celem leczenia jest profilaktyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, prowadzących do przedwczesnych zgonów. Zmiana stylu życia i eliminacja dodatkowych czynników ryzyka, tj. palenie tytoniu stanowi istotny element postępowania. Farmakoterapia polega na stosowaniu leków hipolipemizujących. W przypadku pacjentów z homozygotyczną postacią FH stosuje się również regularną aferezę LDL, czyli zabieg pozaustrojowego usuwania LDL.

[Źródła: Szczeklik 2016, SFEL 2013]

Miażdżycy

Definicja

Miażdżycy to choroba tętnic, prowadząca do zwężenia ich światła. Przyczyną zwężenia jest blaszka miażdżycowa zbudowana głównie z cholesterolu, która wyrasta ze ściany tętnicy, doprowadzając do zmniejszenia przepływu krwi (niedokrwienia), skutkującego niedotlenieniem narządów. Miażdżycy jest przewlekłą odpowiedzią zapalną na uszkodzenia śródbłonna tętnic, połączoną ze stresem oksydacyjnym, odkładaniem się cholesterolu, zwiększonym wykrzepianiem i procesem fibroproliferacyjnym.

[Źródła: AOTMiT-OT.434.25.2016]

Epidemiologia

Miażdżycy naczyń obwodowych staje się coraz częstsza, a jest to związane z wydłużeniem czasu przeżycia. U około 20% pacjentów w wieku 65-75 lat występuje osłabienie tętna na kończynach dolnych.

Rokowanie i skutki następstw choroby

Miażdżycy jest podstawowym procesem patologicznym leżącym u podłoża choroby niedokrwiennej serca.

Zmniejszenie wskaźnika masy ciała (BMI, ang. *Body Mass Index*), kontrola cukrzycy, i nadciśnienia tętniczego oraz kontrola wartości lipidów może poprawić rokowanie w tej jednostce chorobowej. Podobnie jak wpływ na sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka może opóźnić początek choroby i występowanie jej objawów.

U pacjentów z miażdżycą naczyń obwodowych stwierdza się sześciokrotnie większe ryzyko zgonu w ciągu 10 lat w porównaniu z pacjentami bez tej choroby.

[Źródła: AOTMiT-OT.434.25.2016]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Cele leczenia są podobne niezależnie od wieku pacjentów.

Profilaktyka miażdżycy realizowana jest przez strategię populacyjną (adresowaną do całego społeczeństwa), strategię podwyższonego ryzyka (ukierunkowana na pacjentów z nasilonymi endogennymi czynnikami ryzyka), oraz profilaktykę wtórną. Dwie pierwsze strategie obejmują w głównej mierze zaprzestanie palenia tytoniu, codzienną aktywność fizyczną i dietę.

Czynniki ryzyka miażdżycy, takie jak palenie tytoniu, cukrzyca, hipercholesterolemia, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, zwiększają ryzyko wystąpienia choroby tętnic kończyn dolnych (ChTKD); choroby niedokrwiennej serca (ChNS) lub choroby niedokrwiennej mózgu.

Wdrożenie leczenia statynami, redukuje 5-letnie ryzyko wystąpienia incydentu naczyniowego o 20%.

Profilaktyka wtórna (farmakoterapia) ma na celu zapobieganie ponownemu zawałowi serca, udarowi mózgu lub dalszemu rozwojowi miażdżycy tętnic obwodowych. Realizowana jest poprzez wyżej omówione zasady oraz dodatkowo stosowanie leków przeciwplatek, przeciwzakrzepowych, beta-adrenolitycznych i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę.

[Źródła: AOTMiT-OT.434.25.2016]

3.1.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia hipercholesterolemii oraz jej powikłań po kątem stosowania następujących substancji czynnych, określonych w zleceniu:

- Atorwastatyna (inhibitor reduktazy HMG-CoA) w połączeniu z ezetymibem (lek hamujący wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- *National Institute for Health and Care Excellence*, Wielka Brytania,
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, Szkocja,
- *Agency for Healthcare Research and Quality & Robert Wood Johnson Foundation*,
- www.tripdatabase.com,
- strony internetowe towarzystw naukowych: IAS (International Atherosclerosis Society), PFP (Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia), ESC/EAS (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne/ Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe), PTK (Polskie Towarzystwo Kardiologiczne),
- oraz strony internetowe polskich wydawnictw Medycyny Praktycznej oraz Termedii.

Poszczególne rekomendacje odnoszą się pośrednio do wszystkich wskazań ujętych w zleceniu, gdyż wpisują się one w profilaktykę wtórną miażdżycy i zaburzeń lipidowych.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.01.2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
SFEL, 2013 (Polska)	Zalecenia postępowania w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej U pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, u których nie uzyskano docelowych stężeń LDL-C podczas monoterapii, powinno się dążyć do osiągnięcia jego maksymalnej redukcji, przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia skojarzonego w tolerowanych dawkach: statyna z inh bitorem wchłaniania cholesterolu (ezetymib) lub lekiem wiążącym kwasy żółciowe (żywica anionowymienna) bądź kwasem nikotynowym. Siła rekomendacji: brak danych <i>Źródło finansowania: brak danych. Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</i>
PTK/PGR 2012 (Polska)	Zalecenia postępowania w dyslipidemii Głównym celem leczenia w dyslipidemiach jest zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości docelowych (I, A). <u>Hipercholesterolemia</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lekami I wyboru</u> są statyny. Najsilniejszą z dostępnych statyn jest rozuwastatyna, kolejną atorwastatyna, do najczęściej stosowanych statyn należy także simwastatyna (w rekomendacji wspomniana jest także lowastatyna – przyp. analityka). <p>Rekomendacje podkreślają także znaczenie terapii nefarmakologicznej u pacjentów z dyslipidemią.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jako lek II wyboru zalecany jest ezetymib w skojarzeniu ze statyną (gdy nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny). Stosowanie ezetymibu zalecane jest także w przypadku, gdy terapia statynami jest przeciwwskazana (IIb, C). <p>W leczeniu hipercholesterolemii stosuje się również leki wiążące kwasy żółciowe oraz kwas nikotynowy. Leki te nie są powszechnie dostępne w Polsce.</p> <p><u>Podwyższanie niskiego HDL-C</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Najskuteczniejszym dostępnym lekiem w przypadku niskiego stężenia HDL-C jest kwas nikotynowy. Stężenie HDL-C nie jest jednak celem terapii hipolipemizującej (III, C). • Pierwszorzędowym celem leczenia dyslipidemii mieszanej pozostaje zmniejszenie stężenia LDL-C, a lekiem I wyboru statyna. <p><u>Hipertriglicerydemia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie farmakologiczne należy rozważać tylko u osób z TG > 200 mg/dl, u których zmiana stylu życia okazała się niewystarczająca. • Głównym celem jest osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C. • Do dostępnych opcji leczenia farmakologicznego należą: statyny, fibraty, kwas nikotynowy i kwasy tłuszczowe omega-3. Przy współwystępującym wysokim stężeniu LDL-C zalecane są atorwastatyna i rozuwastatyna, które wykazują istotne działanie obniżające stężenie TG. • U osób z TG ≥500 mg/dl zaleca się rozpoczęcie terapii od fibratu (fenofibrat) i w razie potrzeby dołączenie kwasów omega-3. <p><u>Osoby starsze</u></p> <p>U osób w wieku podeszłym szczególną uwagę przywiązuje się do bezpieczeństwa i działań niepożądanych powodowanych przez statyny, ze względu na występujące często w tym wieku choroby współistniejące. Należy brać pod uwagę interakcje, które mogą zachodzić pomiędzy statynami a innymi lekami, ze względu na możliwe działania niepożądane takie jak bóle mięśniowe, miopatia i rzadko występująca rhabdomyoliza. U osób starszych leczenie należy rozpoczynać od małych dawek, stopniowo je zwiększając w celu osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C.</p> <p>Siła rekomendacji (na podstawie ESC/EAS 2012)</p> <p>Klasa I – Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że stosowane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne (zalecane/wskazane)</p> <p>Klasa II - Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżności opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu</p> <p>Klasa IIa - Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością (powinno się rozważyć)</p> <p>Klasa IIb - Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie (można rozważyć)</p> <p>Klasa III - Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe (nie zaleca się)</p> <p>Poziom wiarygodności danych</p> <p>Poziom A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</p> <p>Poziom B - Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</p> <p>Poziom C - Uzgodniona opinia ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry</p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych</i></p>
<p>PFP 2012 (Polska)</p> <p>Wytoczne Rady Redakcyjnej Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia</p>	<p>Głównym celem leczenia jest redukcja stężenia LDL-C.</p> <p>Hipercholesterolemia – monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory reduktazy HMG CoA (statyny) – leki pierwszego wyboru, • żywice anionowymienne (rezyiny) – ograniczają występowanie często pojawiających się działań niepożądanych terapii statynami • selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu (ezetymib). <p>Zarówno żywice anionowymienne, jak i selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu (ezetymib) w mniejszym stopniu zmniejszają stężenie LDL-C niż statyny. Rzadko stosuje się je w monoterapii (w przypadku nietolerancji statyn), mogą wspomagać stosowanie statyn w obniżaniu LDL-C.</p> <p>W przypadku ciężkiej hipercholesterolemii (rodzinnej) konieczne może być pozaustrojowe usuwanie LDL-C - LDL afereza.</p> <p>Hipertriglicerydemia – głównym celem terapii jest zmniejszenie ryzyka ChSN. W leczeniu stosowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fibraty, • kwas nikotynowy,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • statyny, • estry kwasów tłuszczowych omega-3. <p>Sposób leczenia zależy od stężenia TG: 2,3-5,6 mmol/l (200-499 mg/dl):</p> <ul style="list-style-type: none"> • statyny, przy zbyt wysokim LDL-C, • fibraty lub kwas nikotynowy, jeśli stężenie LDL-C jest odpowiednie. <p>≥ 5,6 mmol/l (≥ 500 mg/dl):</p> <ul style="list-style-type: none"> • fibraty (fenofibrat) lub kwas nikotynowy (jeśli jest taka potrzeba łącznie z kwasami tłuszczowymi omega-3 w celu prewencji ostrego zapalenia trzustki), • jeśli LDL-C będzie wyższe niż docelowe należy dodać statynę. <p>Stężenie 1,7-2,3 mmol/l (150-199 mg/dl) nie jest bezpośrednim celem podawania leków. Priorytetowe jest uzyskanie prawidłowego stężenia LDL-C za pomocą statyn w celu zmniejszenia ryzyka ChSN. Dodatkowo w leczeniu obowiązuje zakaz spożywania alkoholu oraz ścisła dieta niskotłuszczowa (jeśli test zimnej flotacji jest dodatni).</p> <p>Leczenie skojarzone:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężka hipercholesterolemia – jeśli leczenie statyną nie prowadzi do osiągnięcia odpowiedniego LDL-C, należy rozważyć dodanie ezetymibu (możliwe dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL C o 18-20%) lub żywicy anionowymiennej, • hiperlipidemia mieszana – po zastosowaniu statyny można do niej dodać fibrat lub kwas nikotynowy, jako leki trzeciego rzutu można zastosować kwasy tłuszczowe omega-3, • zespół chylomikronemii – rekomendowane jest połączenie fibratu z kwasami tłuszczowymi omega-3 (w ilości 2-4 g/dzień). <p>Dodatkowo zalecana w leczeniu dyslipidemii jest zmiana stylu życia (zwiększenie aktywności fizycznej, zmniejszenie masy ciała, abstynencja tytoniowa).</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji Źródło finansowania: brak danych</p>
ACC 2016 (Stany Zjednoczone)	<p>Wytyczne stanowią konsensus ekspertów dotyczący roli terapii lekami nie będącymi statynami w zmniejszaniu poziomu cholesterolu LDL w leczeniu ryzyka miażdżycy układu sercowo-naczyniowego</p> <p>W wytycznych przytoczono badanie IMROVE-IT, które wykazało, iż pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym uzyskali dalsze obniżenie poziomu cholesterolu LDL-C dzięki dodaniu do symwastatyny ezetymibu w porównaniu z pacjentami leczonymi statyną w monoterapii. W badaniu leczenie skojarzone wiązało się z istotną statystycznie, ale umiarkowaną klinicznie redukcją zdarzeń w okresie 7 lat obserwacji.</p> <p>W wytycznych przedstawiono grupy pacjentów, u których zmniejszenie ryzyka miażdżycy układu sercowo-naczyniowego (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>) (ASCVD) przewyższa ryzyko związane ze zdarzeniami niepożądanymi.</p> <p>Pacjenci ≥ 21. r.ż. z klinicznymi objawami ASCVD, przyjmujący statyny – profilaktyka wtórna</p> <p>W wytycznych wskazuje się, iż według dostępnych danych należy kontynuować terapię statynami u pacjentów powyżej 75. r.ż., którzy przyjmowali i tolerowali statynę wcześniej. Duża liczba danych potwierdza, iż należy stosować statyny o umiarkowanej mocy we wtórnej prewencji miażdżycy układu sercowo-naczyniowego u pacjentów > 75 r.ż. Dostępna jest niewielka ilość informacji, która wspierałaby praktykę rozpoczynania terapii statynami o wysokiej mocy we wtórnej prewencji u pacjentów powyżej 75 r.ż.</p> <p>- <u>Stabilna ASCVD bez chorób towarzyszących, leczona statynami – profilaktyka wtórna</u></p> <p>Pacjenci powinni otrzymywać maksymalną tolerowaną dawkę statyn. W przypadku nieuzyskania oczekiwanej odpowiedzi na leczenie (<50% zmniejszenie stężenia LDL-C i LDL-C ≥100 mg/dL) początkowo należy zanalizować dotychczasowe przyjmowanie leków. Należy następnie rozważyć podanie statyny o większej mocy, lub zwiększenie dawki dotychczas przyjmowanego leku oraz zalecić zmiany w stylu życia. Jeżeli powyższe interwencje będą nieskuteczne należy rozważyć włączenie do terapii leków nie będących statynami. Pomimo braku RCT wskazujących na korzyści w wynikach terapii złożonych komitet ekspertów popiera rozważenie dodania do istniejącej terapii ezetymibu w dawce 10 mg/dzień, jako pierwszego leku niebędącego statyną.</p> <p>- <u>Kliniczna ASCVD z chorobami towarzyszącymi, leczona statynami – profilaktyka wtórna</u></p> <p>Algorytm postępowania w tej grupie pacjentów jest odzwierciedleniem algorytmu postępowania w grupie pacjentów bez chorób towarzyszących, z tym, że oczekiwany poziom LDL-C jest niższy niż <70 mg/dL, a poziom cholesterolu nie-HDL-C < 100 mg/dL (u pacjentów z cukrzycą).</p> <p>- <u>Kliniczna ASCVD i początkowy poziom LDL-C ≥190 mg/dL nie będąca wynikiem przyczyn wtórnych, leczona statynami – profilaktyka wtórna</u></p> <p>Pacjenci początkowo powinni być leczeni maksymalną tolerowaną dawką statyn. U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie - redukcja poziomu LDL-C < 50% (LDL-C ≥70 mg/dL) początkowo należy zanalizować dotychczasowe przestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania leków. Należy następnie rozważyć zwiększenie dawki dotychczas przyjmowanego leku oraz zalecić zmiany w stylu życia.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Jeżeli powyższe interwencje będą nieskuteczne należy rozważyć włączenie do terapii ezetymibu. <i>Źródło finansowania: American College of Cardiology</i></p>
<p>ESC/EAS 2016 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia zaburzeń lipidowych</p> <p><u>Hipercholesterolemia</u></p> <p>Dawkę statyny należy zwiększać aż do maksymalnej zalecanej lub największej tolerowanej dawki w celu osiągnięcia celu terapeutycznego (I A).</p> <p>Jeżeli występuje nietolerancja statyn, należy rozważyć ezetymib, leki wiążące kw. żółciowe lub połączenia tych leków (IIa C).</p> <p>Jeżeli cel terapeutyczny nie został osiągnięty, należy rozważyć połączenie statyny z inhibitorem wchłaniania cholesterolu (IIa B).</p> <p>Jeżeli cel terapeutyczny nie został osiągnięty, można rozważyć połączenie statyny z lekiem wiążącym kw. żółciowe (IIb C).</p> <p>Pacjenci z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego z utrzymującym się dużym stężeniem LDL-C pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki statyny w połączeniu z ezetymbem oraz pacjenci nietolerujący statyn: można rozważyć inhibitor PCSK9 (IIb C).</p> <p><u>Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna</u></p> <p>Zaleca się leczenie dużą dawką statyny, często w połączeniu z ezetymibem (I C).</p> <p><u>Zaburzenia lipidowe u osób starszych</u></p> <p>U osób z rozpoznaną CVD zaleca się statyny wg takich samych zasad, jak u młodszych pacjentów (I A).</p> <p>Ze względu na choroby współistniejące i odmienną farmakokinetykę leków, podawanie leków hipolipemizujących należy rozpoczynać od mniejszych dawek i zwiększać je ostrożnie do osiągnięcia takich samych parametrów docelowych jak u osób młodszych (IIa C).</p> <p>U osób starszych bez CVD należy rozważyć leczenie statynami, zwłaszcza w przypadku: nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu, cukrzycy i zaburzeń lipidowych (IIa B).</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>Klasa I – Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że stosowane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne (zalecane/wskazane)</p> <p>Klasa II - Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżności opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu</p> <p>Klasa IIa - Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością (powinno się rozważyć)</p> <p>Klasa IIb - Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie (można rozważyć)</p> <p>Klasa III - Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe (nie zaleca się)</p> <p>Poziom wiarygodności danych</p> <p>Poziom A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</p> <p>Poziom B - Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</p> <p>Poziom C - Uzgodniona opinia ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry.</p> <p><i>Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</i></p>
<p>IAS 2016,2014 (międzynarodowe)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia zaburzeń lipidowych</p> <p><u>Prewencja pierwotna</u></p> <p>Statyny stanowią pierwszą linię leczenia. U pacjentów nietolerujących statyn można zastosować: zmianę na inną statynę, redukcję dawki, podawanie statyny co drugi dzień, zmianę na inny lek (ezetymib, żywice wiążące kwasy żółciowe, niacynę) w monoterapii lub terapii skojarzonej, zintensyfikowanie zmian związanych ze stylem życia. Terapia skojarzona, np. statyna + inny lek obniżający poziom cholesterolu (ezetymib i/lub żywice wiążące kwasy żółciowe) jest rozsądnym rozwiązaniem w przypadku pacjentów z ciężką hipercholesterolemią.</p> <p><u>Prewencja wtórna</u></p> <p>Jeżeli terapia statyną nie pozwala na osiągnięcie poziomu LDL-C < 70 mg/dL, należy rozważyć włączenie żywicy wiążącej kwasy żółciowe lub ezetymibu. W przypadku stosowania każdej terapii skojarzonej ze statyną, należy mieć świadomość, że skuteczność w redukcji ryzyka za pomocą terapii skojarzonej nie została udokumentowana za pomocą żadnego RCT.</p> <p><u>Osoby starsze</u></p> <p>Leczenie statynami u osób starszych powinno być poprzedzone oszacowaniem ryzyka ChSN</p> <p>Siła zaleceń: brak danych</p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych</i></p>
<p>CFP 2015 (Kanada)</p>	<p>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) po niepowodzeniu leczenia statynami w monoterapii</p> <p>Pacjentom starszym i pacjentom z upośledzoną czynnością nerek można zaproponować terapię statynami o</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																										
	<p>niskiej intensywności (<i>dowody niskiej jakości</i>).</p> <p>W prewencji wtórnej może być rozważone dodanie ezetymibu do terapii statyną, jednak w pierwszej kolejności zaleca się zwiększenie intensywności leczenia statyną (<i>dowody wysokiej jakości</i>)</p> <p>Pośród pozostałych leków obniżających stężenie cholesterolu wymieniane są fibraty, niacyna, ezetymib oraz leki wiążące kwasy żółciowe.</p> <p><i>Źródło finansowania: Toward Optimized Practice, Alberta College of Family Physicians</i></p>																																										
<p>CCS 2014 (Kanada)</p>	<p>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) w hipercholesterolemii rodzinnej</p> <p>U dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, kiedy LDL-C wymaga dalszej redukcji, w indywidualnych przypadkach zaleca się dodanie innego leku do statyny. U chorych z miażdżycą maksymalnie tolerowana dawka statyny z ezetymibem lub sekwestrantem kwasu żółciowego może powodować dalszy spadek LDL-C (<i>silne zalecenia, niska jakość dowodów</i>).</p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych</i></p>																																										
<p>FMSD 2014 Finlandia</p>	<p>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) w hipercholesterolemii rodzinnej</p> <p>W leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną lekami z wyboru są: statyny lub ich skojarzenie z ezetymibem lub żywicą (siła dowodów C – niska – jedno lub więcej badań z ograniczeniami). Skojarzenie statyny z ezetymibem stosuje się m.in. gdy monoterapia statyną jest niewystarczająca.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych</i></p>																																										
<p>NICE 2014 (Anglia i Szkocja) [CG 181; dodatkowo: TA 385 (2016)]</p>	<p>Zalecenia dotyczą prewencji ChSN, w tym modyfikacji lipidów</p> <p>W prewencji ChSN zaleca się: stosowanie kardioprotekcyjnej diety (niska zawartość tłuszczów, w tym nasyconych oraz wzbogacenie diety o tłuszcze nienasycone), uprawianie regularnej aktywności fizycznej, kontrolę masy ciała oraz unikanie spożycia alkoholu, a także zaprzestanie palenia tytoniu.</p> <p>Leczenie farmakologiczne w prewencji pierwotnej ChSN obejmuje terapię statynami. Zaleca się stosowanie atorwastatyny 20 mg u pacjentów, u których 10-letnie ryzyko rozwinęcia się ChSN wynosi $\geq 10\%$.</p> <p>W prewencji wtórnej zalecane jest leczenie statynami (atorwastatyna 80 mg), które należy rozpocząć jak najszybciej.</p> <p>W przypadku nietolerancji statyn rekomendowane jest stosowanie statyny w najwyższej tolerowalnej przez pacjenta dawce. Należy sprawdzić, czy zdarzenia niepożądane związane są z leczeniem. Należy również rozważyć obniżenie dawki bądź zmianę statyny na mniej aktywną (patrz tabela poniżej).</p> <table border="1" data-bbox="405 1084 1458 1375"> <thead> <tr> <th colspan="6">Redukcja LDL-C</th> </tr> <tr> <th>Dawka (mg/dzień)</th> <th>5</th> <th>10</th> <th>20</th> <th>40</th> <th>80</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fluwastatyna</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>21%¹</td> <td>27%¹</td> <td>33%²</td> </tr> <tr> <td>Prawastatyna</td> <td>-</td> <td>20%¹</td> <td>24%¹</td> <td>29%¹</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Symwastatyna</td> <td>-</td> <td>27%¹</td> <td>32%²</td> <td>37%²</td> <td>42%^{3,4}</td> </tr> <tr> <td>Atorwastatyna</td> <td>-</td> <td>37%²</td> <td>43%³</td> <td>49%³</td> <td>55%³</td> </tr> <tr> <td>Rozuwastatyna</td> <td>38%²</td> <td>43%³</td> <td>48%³</td> <td>53%³</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ 20 – 30% - niska aktywność; ² 31 – 40% - średnia aktywność; ³ >40% - wysoka aktywność; ⁴ stosowanie wiąże się z podwyższonym ryzykiem występowania miopatii;</p> <p>U osób z pierwotną hipercholesterolemią należy rozważyć zastosowanie ezetymibu (w monoterapii jest zalecany jako alternatywa dla leczenia podstawowego (heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej lub nierodzinnej) hipercholesterolemii u dorosłych, u których początkowe leczenie statyną jest przeciwwskazane lub nietolerowane) (NICE TA 385). Ezetymib może być stosowany także w terapii skojarzonej ze statyną.</p> <p>Stosowanie fibratów, kwasu nikotynowego oraz żywic anionowymiennych i kwasów omega-3 (zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym ze statyną) u pacjentów objętych profilaktyką pierwotną i wtórną oraz u chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego nie jest rekomendowane.</p> <p>Osoby starsze</p> <p>U osób starszych po 85 r.ż. należy rozważyć podawanie 20 mg atorwastatyny. Może to być korzystne w redukcji ryzyka niezakończzonego zgonem zawału serca. Należy jednak mieć świadomość czynników, które mogą sprawić, że taka terapia będzie nieodpowiednia.</p> <p>Kilka badań oceniających osoby po 80 r.ż. sugeruje, iż ze względu na ważny wpływ wieku na ryzyko ChSN, wszystkie osoby w tym wieku powinny otrzymywać statyny. Jednak brak jest dowodów na temat korzyści oraz występowania działań niepożądanych związanych z terapią statynami w tej grupie pacjentów (takich jak wpływ na mięśnie i funkcje nerek).</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p> <p><i>Źródło finansowania: NICE</i></p>	Redukcja LDL-C						Dawka (mg/dzień)	5	10	20	40	80	Fluwastatyna	-	-	21% ¹	27% ¹	33% ²	Prawastatyna	-	20% ¹	24% ¹	29% ¹	-	Symwastatyna	-	27% ¹	32% ²	37% ²	42% ^{3,4}	Atorwastatyna	-	37% ²	43% ³	49% ³	55% ³	Rozuwastatyna	38% ²	43% ³	48% ³	53% ³	-
Redukcja LDL-C																																											
Dawka (mg/dzień)	5	10	20	40	80																																						
Fluwastatyna	-	-	21% ¹	27% ¹	33% ²																																						
Prawastatyna	-	20% ¹	24% ¹	29% ¹	-																																						
Symwastatyna	-	27% ¹	32% ²	37% ²	42% ^{3,4}																																						
Atorwastatyna	-	37% ²	43% ³	49% ³	55% ³																																						
Rozuwastatyna	38% ²	43% ³	48% ³	53% ³	-																																						

ASCVD – miażdżycy układu sercowo-naczyniowego; ChSN – choroby sercowo-naczyniowe; CVD – choroby układu sercowo-naczyniowego; HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; HMG CoA – 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzym A; LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; PCSK9 – ang. *proprotein convertase subtilisin kexin 9*; RCT – randomizowane badania kliniczne; TG – triglicerydy

Podsumowanie rekomendacji

Wszystkie z 10 odnalezionych rekomendacji wymieniają stosowanie połączenia **ezetymibu ze statynami** w terapii zaburzeń lipidowych, w tym hipercholesterolemii, w przypadku niepowodzenia monoterapii statyną. Rekomendacje w tym zakresie charakteryzują się różną siłą i oparte są na różnej jakości dowodach. 4 rekomendacje: ESC/EAS 2016, NICE 2014, IAS 2014 oraz PTK/PGR 2012 odnoszą się do terapii statynami w populacji osób starszych i zalecają ostrożne dostosowywanie dawki ze względu na ryzyko nasilenia występowania objawów niepożądanych w tej populacji związane z polipragmazją i chorobami współistniejącymi.

Przedstawione rekomendacje odnoszą się do połączenia ezetymibu ze statynami, nie wskazują jednak jakie statyny można stosować w tym skojarzeniu. Zalecenia sugerują, że ezetymib dołącza się do statyny uprzednio stosowanej w monoterapii.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Atorwastatyna + ezetymib** – warunkowo pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji z 2016 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Atozet (ezetymib + atorwastatyna) we wskazaniu „Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej”. Warunek: ustalenia ceny leku uwzględniającej dopłaty pacjentów na poziomie nie wyższym niż obecne dopłaty przy stosowaniu terapii skojarzonej ezetymib + statyna.
- **Ezetymib** – rekomendacja Prezesa Agencji z 2010 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia Ezetrol (ezetymib) 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.
- **Atorwastatyna** – brak rekomendacji.

[Źródła: Rekomendacja nr 36/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 października 2010 r., Rekomendacja nr 50/2016 z dnia 8 sierpnia 2016]

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Atorwastatyna + ezetymib** - nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku osób w podeszłym wieku.
 - Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu leczniczego Atozet pacjentom z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy. W przypadku osób w podeszłym wieku (> 70. roku życia) należy rozważyć konieczność oznaczenia aktywność CPK (kinaza keratynowa) przed rozpoczęciem leczenia w oparciu o występowanie innych czynników predysponujących do rabdomiolizy
 - Stężenia ezetymibu całkowitego w osoczu są około 2-krotnie większe u osób w podeszłym wieku (≥ 65. roku życia) niż u osób młodych (18–45 lat). Stopień zmniejszenia stężenia LDL-C oraz profil bezpieczeństwa są porównywalne u osób w podeszłym wieku i młodszych pacjentów leczonych z użyciem ezetymibu.
 - Stężenia atorwastatyny oraz jej czynnych metabolitów w osoczu są większe u zdrowych osób w wieku podeszłym niż młodych dorosłych, natomiast wpływ na stężenie lipidów jest porównywalny do obserwowanego w populacji młodszych pacjentów.

3.1.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 3. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane w analizowanych wskazaniach

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Atorvastatinum + ezetimibum									
Atozet, tabl. powl., 10+40 mg	30 szt.	131,43	138	153,4	30%	153,4	46,02	1 tabl.	1,53
Atozet, tabl. powl., 10+80 mg	30 szt.	131,43	138	153,4	30%	153,4	46,02	1 tabl.	1,53

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; CDB - cena detaliczna brutto, WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, DDD - Określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. *defined daily dose*)

[Źródło: Obwieszczenie MZ z dn. 28 grudnia 2016 r.]

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Atorvastatinum + ezetimibum: 1,53 zł.

3.2. Choroba Parkinsona i zespół Parkinsona

3.2.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 - pełnia zdrowia; 1 - śmierć): 0,351 (0,324 – 0,395).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w populacji osób powyżej 60. roku życia dla choroby Parkinsona wynosi: 13.

[Źródła: WHO, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

Choroba Parkinsona

Definicja

Choroba Parkinsona (ChP) i zespoły parkinsonowskie należą do chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego.

Choroba Parkinsona jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób neurodegeneracyjnych OUN (stanowi około 80% wszystkich zespołów parkinsonowskich), która związana jest z uszkodzeniem układu pozapiramidowego. Istotą choroby jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowiu. Kliniczne objawy pojawiają się po zniszczeniu ok. 50% komórek istoty czarnej i spadku produkcji dopaminy. Charakterystyczne dla tej choroby są spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe, zaburzenia chodu oraz postawy. Ponadto u chorych występują omamy wzrokowe lub słuchowe, deficyt uwagi oraz zaburzenia funkcji poznawczych. Objawami towarzyszącymi są zazwyczaj zaburzenia wegetatywne. U połowy pacjentów z ChP dochodzi do rozwoju otępienia. Etiologia choroby Parkinsona w większości przypadków nie jest znana.

[Źródła: Szczeklik 2015, Stępień 2014, Pasek 2010, Pączek 2009, Fiszer 2006, Rowland 2005, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

Epidemiologia

Częstość występowania choroby Parkinsona szacuje się na 120/100 000, z kolei zapadalność roczna wynosi 5-24/100 000. Choroba Parkinsona dotyka zwykle osób po 50. r.ż. i dotyczy częściej mężczyzn niż kobiet (3:2). U osób po 70. r.ż. częstość zachorowań na ChP jest dziesięciokrotnie wyższa w porównaniu do populacji ogólnej.

[Źródła: Szczeklik 2014, Stępień 2014, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Choroba Parkinsona ma charakter postępujący – pogłębiają się zaburzenia ruchowe, narastają trudności w poruszaniu się oraz zwiększa się częstotliwość upadków. W zaawansowanym stadium choroby występuje zazwyczaj ciężka niesprawność powodująca całkowite uzależnienie chorego od pomocy innych osób. Do znacznej niepełnosprawności lub śmierci dochodzi u około 80-90% chorych po 15 latach. Leczenie pozwala wydłużyć okres sprawności o 7-10 lat. Rokowanie mogą pogorszyć m.in. współistniejące choroby lub słaba odpowiedź kliniczna na leczenie.

[Źródła: Szczeklik 2014, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Choroba Parkinsona należy do schorzeń układu pozapiramidowego, w których stosuje się leczenie objawowe (farmakoterapia, rehabilitacja), które pozwala na spowolnienie procesu chorobowego oraz leczenie operacyjne – neurochirurgiczne. Ze względu na brak dowodów na neuroprotektoryjny charakter dostępnych w chorobie Parkinsona terapii, ich głównym celem jest poprawa jakości życia i spowolnienie postępu choroby, która już po kilku latach może doprowadzić do pełnego inwalidztwa. Źródła wskazują, że leczenie za pomocą lewodopy spowodowało spadek śmiertelności o 50% oraz wzrost przeżycia pacjentów o kilka lat. Niemniej przewlekłe leczenie farmakologiczne prowadzi do powikłań i kumulacji działań niepożądanych.

[Źródła: Szczeklik 2015, Pasek 2010, Pączek 2009, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

Zespoły Parkinsona

Definicja

W praktyce rozróżnia się chorobę Parkinsona od zespołu parkinsonowskiego. Zespół parkinsonowski odnosi się bowiem do objawów, które są charakterystyczne dla choroby Parkinsona. Tym samym choroba Parkinsona (ChP) należy do chorób klasyfikowanych jako zespoły parkinsonowskie. Zespół parkinsonowski w znaczeniu jednostki chorobowej obejmuje jednak wszystkie choroby, które nie są chorobą Parkinsona, ale dominuje w nich kliniczny zespół parkinsonowski. Klasyfikacja nie jest jednoznaczna i ulega ciągłemu poszerzaniu.

Do zespołów parkinsonowskich należą:

- pierwotny parkinsonizm: choroba Parkinsona, parkinsonizm młodzieńczy;
- zespoły „parkinsonizm plus”: postępujące porażenie nadjądrowe, zespoły otępienne (otępienie z ciałami Lewy’ego), zanik wieloukładowy, zwyrodnienie korowo-podstawne;
- wtórne zespoły parkinsonowskie – naczyniopochodne, jatrogenne, toksyczne, pozapalne, pourazowe, lub pojawiające się w przebiegu wodogłowa normotensyjnego, guza mózgu, jamistości śródmózgowia, zaburzenia metaboliczne (niedoczynność tarczycy, choroby przytarczyc, encefalopatia wątrobowa), zespół hemiatrofia-hemiparkinsonizm;
- choroby zwyrodnieniowe dziedziczne (rzadko) – choroba Wilsona, zwyrodnienie mózgu z gromadzeniem żelaza, choroba Huntingtona (postać młodzieńcza Westphala), otępienie czołowo-skroniowe z parkinsonizmem związane z chromosomem 17, ataksję rdzeniowo-mózdkową, neuroakantocytoza, rodzinna hemochromatoza, Ceroidlipofuscynoza, zespół lubag, choroby prionowe.

Większość ww. chorób rozwija się powoli, przez wiele lat. Poniżej opisano wybrane zespoły parkinsonowskie.

Zanik wieloukładowy należący do zespołów „parkinsonizm plus” stanowi ok. 10% wszystkich zespołów parkinsonowskich i obserwuje się w nim zarówno typowe objawy choroby Parkinsona, jak i objawy dodatkowe.

Postępujące porażenie ponadjądrowe jest chorobą zwyrodnieniową ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się symetrycznym zespołem parkinsonowskim, z dominującymi objawami dotyczącymi bliższych części ciała, upadkami i zaburzeniami ruchów gałek ocznych.

Zwyrodnienie mózgu z gromadzeniem żelaza jest to heterogenna grupa chorób neurodegeneracyjnych, w których dochodzi do gromadzenia żelaza w jadrach podstawy.

Do zespołów parkinsonowskich należą również płasawice, wśród których wymienia się chorobę Huntingtona i Chorobę Wilsona. Choroba Huntingtona jest najczęstszą postacią płasawic (po płasawicach wywołanych przez stosowanie lewodopy). Jest ona chorobą genetyczną, na której obraz składają się zaburzenia ruchowe i pozaruchowe (poznawcze, zachowania i zespoły psychiatryczne).

Otępienie z ciałami Lewy’ego jest chorobą neurodegeneracyjną, na której obraz składa się otępienie, objawy zespołu parkinsonowskiego, objawy psychotyczne i obecność ciał Lewy’ego.

[Źródła: Stępień 2014]

Epidemiologia

Zanik wieloukładowy jest chorobą dość rzadką i występuje z częstością 1,4-4,9/100 000 osób. Wśród osób powyżej 50. r.ż. zachorowalność szacuje się na 3/ 100 000 osób.

Postępujące porażenie ponadjądrowe, będące najczęstszą postacią parkinsonizmu atypowego występuje w populacji z częstością 6,6/100 000. Zachorowalność w populacji w wieku 80-89 lat wynosi 14,7/100 000 osób, natomiast średni wiek zachorowania to 63 lata.

Częstość występowania zwyrodnienia mózgu z gromadzeniem żelaza ocenia się na 1-3 przypadki/ 100 000. W większości przypadków choroba ta ma początek w dzieciństwie, stąd wydaje się, iż znaczenie tej jednostki chorobowej u pacjentów powyżej 75. r.ż. pozostaje marginalne.

Szacunki dotyczące epidemiologii choroby Huntingtona wskazują, iż w większości krajów europejskich występuje ona z częstością 1,63-9,95/100 000 osób.

Uważa się, że otępienie z ciałami Lewy’ego jest drugą co do częstości przyczyną otępienia. Ze względu na trudności diagnostyczne nie ma możliwości określenia liczby chorych cierpiących na ten rodzaj otępienia. Zespół parkinsonowski w tej jednostce chorobowej występuje u około 70% pacjentów.

[Źródła: Stępień 2014]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Zanik wieloukładowy rozpoczyna się wcześniej niż choroba Parkinsona i charakteryzuje się szybszym postępowaniem w zakresie objawów ruchowych. Ze względu na brak skutecznego leczenia rokowanie jest niekorzystne. Czas przeżycia od wystąpienia pierwszych objawów wynosi około 6-9 lat. Do zgonu dochodzi najczęściej w wyniku zachłystowego zapalenia płuc.

Średni czas przeżycia pacjentów z postępującym porażeniem ponadjądrowym wynosi 5-7 lat.

Rokowanie w zwyrodnieniu mózgu z gromadzeniem żelaza jest niekorzystne, aczkolwiek w dużej mierze zależy od rodzaju mutacji.

W chorobie Huntingtona rokowanie jest niepomyślne. Choroba postępuje, a jej czas trwania wynosi 10-25 lat. Zaburzenia ruchowe wpływają na częste upadki i urazy. W stadium zaawansowanej choroby pacjent jest unieruchomiony, co wiąże się z licznymi powikłaniami. Obecność zaburzeń połykania może być przyczyną zachłystowego zapalenia płuc.

Czas przeżycia pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego wynosi od 5 do 7,3 lat i jest krótszy niż czas przeżycia pacjentów z chorobą Alzheimera.

[Źródła: Stępień 2014]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Choroby należące do zespołu Parkinsona w wielu przypadkach stanowią choroby dość rzadkie. Ze względu na brak terapii przyczynowych dostępne leczenie często ogranicza się do poprawy jakości życia i zapobiegania występowaniu uciążliwych objawów.

Postępowanie terapeutyczne w zaniku wieloukładowym ograniczone jest do leczenia objawowego. Ponad 30% pacjentów odnosi korzyści ze stosowania lewodopy, jednak poprawa w zakresie objawów parkinsonowskich obserwowana jest jedynie w okresie pierwszych 5 lat choroby.

W przypadku porażenia ponadjądrowego również brak jest leczenia przyczynowego. U pacjentów prowadzona jest rehabilitacja i edukacja, mająca na celu ochronę przed upadkami. Leczenie objawowe lewodopą i agonistami receptorów dopaminergicznych początkowo może nieznacznie poprawiać stan chorego, jednak często terapia tymi lekami jest nieskuteczna.

W leczeniu zwyrodnienia mózgu z gromadzeniem żelaza dostępne jest jedynie leczenie objawowe, zmniejszające spastyczność, drżenie czy dystonię. U pacjentów stosuje się lewodopę w przypadku gdy dominuje u nich zespół parkinsonowski i dystonia.

Dla pacjentów z chorobą Huntingtona dostępna jest jedynie terapia objawowa, mająca na celu poprawę jakości życia. Choroba trwa długo i prowadzi do niepełnosprawności. W Stępień 2014 wskazano, iż brak jest wytycznych dotyczących sposobu prowadzenia terapii. Dobór leczenia zależy od występujących objawów klinicznych.

Leczenie otępienia z ciałami Lewy'ego również ma charakter jedynie łagodzący objawy. Celem leczenia zespołu parkinsonowskiego w otępieniu z ciałami Lewy'ego jest zmniejszenie sztywności, bradykinezji i drżenia. U pacjentów zaleca się stosowanie lewodopy, jednak efekty tej terapii są jedynie częściowe.

[Źródła: Stępień 2014]

3.2.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia choroby Parkinsona i zespołu Parkinsona pod kątem stosowania następujących substancji czynnych, określonych w zleceniu:

- Levodopum + Benserazidum (prekursor dopaminy + inhibitor dekarboksylazy aromatycznych aminokwasów);
- Levodopum + Carbidopum (prekursor dopaminy + inhibitor dekarboksylazy aromatycznych aminokwasów);
- Selegilinum (selektywny inhibitor MAO-B).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- www.ean.org

- www.guideline.gov
- www.tripdatabase.com

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.01.2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje									
<p>PTChPiIZR/PTN 2016 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczą stosowania agonistów dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg <u>Wczesny okres choroby</u></p> <p>Wybór sposobu leczenia na początku choroby jest trudny i wymaga rozważenia wielu czynników, takich jak: wiek chorego (u chorych po 70. r.ż. preferowana jest terapia lewodopą (LD)). Należy również brać pod uwagę przewidywaną długość życia i płeć (kobiety są bardziej narażone na rozwój dyskinez). W wytycznych wskazuje się na możliwość prowadzenia terapii złożonej z lewodopy i agonistów dopaminy. Wytyczne nie wskazują na połączenie lewodopy i inhibitorów dekarboksylazy aromatycznych aminokwasów. Selegilina może być podana pacjentów i w celu uzyskania pobudzenia. W przypadku selegiliny wytyczne wskazują na związane z jej stosowaniem ryzyko zaburzeń psychotycznych i konieczność zmniejszenia dawki w przypadku wystąpienia tego powikłania. Brak informacji o sile zaleceń <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>									
<p>EFNS / MDS-ES 2013 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą terapii farmakologicznej choroby Parkinsona <u>Leczenie objawowe choroby Parkinsona</u></p> <p>- Lewodopa jest rutynowo stosowana w połączeniu z inhibitorami dekarboksylazy (benserazydem/karbidopą).</p> <p>- Inhibitory MAO-B selegilina i rasagilina uniemożliwiają rozpad dopaminy. Selegilina jest metabolizowana do amfetaminy. Pięć z sześciu badań (klasa I i II) oraz jedna metaanaliza wskazały, iż selegilina ma niewielki wpływ na objawy choroby. Podczas stosowania selegiliny mogą wystąpić dopaminergiczne działania niepożądane. Stosowanie inhibitorów MAO-B wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia zespołu serotoninowego.</p> <p>Poziomy rekomendacji dotyczące skuteczności lewodopy i selegiliny w leczeniu wczesnej choroby Parkinsona (określone na podstawie klasyfikacji badań dotyczących poszczególnych substancji).</p> <table border="1" data-bbox="403 1189 1461 1357"> <thead> <tr> <th data-bbox="403 1189 756 1261">Substancja / grupa</th> <th data-bbox="756 1189 1107 1261">Leczenie objawowe parkinsonizmu</th> <th data-bbox="1107 1189 1461 1261">Zapobieganie zaburzeniom ruchowym</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="403 1261 756 1312">Lewodopa</td> <td data-bbox="756 1261 1107 1312">Efektywny (poziom A)</td> <td data-bbox="1107 1261 1461 1312">Nie dotyczy</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1312 756 1357">Selegilina</td> <td data-bbox="756 1312 1107 1357">Efektywny (poziom A)</td> <td data-bbox="1107 1312 1461 1357">Nieefektywny (poziom A)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Leczenie objawowe choroby Parkinsona – zaburzenia motoryczne</u></p> <p>- Krótkotrwałe badania wykazały poprawę funkcji motorycznych bez wpływu na czas pozostawania w stanie <i>off</i> podczas stosowania selegiliny (klasa I i II). Podawanie selegiliny rozpuszczalnej w jamie ustnej może ograniczyć czas pozostawania w stanie <i>off</i>, jednakże dowody nie są spójne (klasa I). Inhibitory MAO-B mogą zwiększać lub wywołać dyskinezy, które mogą zostać zmniejszone poprzez zmniejszenie dawki lewodopy.</p> <p><u>Klasyfikacja siły zaleceń:</u></p> <p>Rekomendacje</p> <p>Poziom A (dowodzone skuteczne, nieskuteczne, szkodzące) – co najmniej jedno przekonujące badanie klasy I lub co najmniej dwa przekonujące, spójne badania klasy II</p> <p>Poziom B (prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne, szkodzące) – co najmniej jedno przekonujące badanie klasy II lub znacząca (ang. overwhelming) ilość badań klasy III</p> <p>Poziom C (przypuszczalnie skuteczne, nieskuteczne, szkodzące) – co najmniej dwa przekonujące badania klasy III</p> <p>Badania</p> <p>Klasa I: Odpowiednio duże (zapewniona odpowiednia moc statystyczna), prospektywne badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone w reprezentatywnej populacji, w którym oceniający wyniki są zaślepieni lub odpowiednio duży (zapewniona odpowiednia moc statystyczna) przegląd systematyczny badań klinicznych z randomizacją w reprezentatywnej populacji, w których oceniający wyniki są zaślepieni</p> <p>Wymagane są następujące elementy:</p> <p>(a) ukrycie kodu alokacji</p> <p>(b) jednoznacznie zdefiniowany pierwszorzędowy punkt(y) końcowy</p> <p>(c) jednoznacznie zdefiniowane kryteria selekcji</p> <p>(d) odpowiedni opis pacjentów przerywających lub zmieniających (ang. cross-over) leczenie, liczebność ww.</p>	Substancja / grupa	Leczenie objawowe parkinsonizmu	Zapobieganie zaburzeniom ruchowym	Lewodopa	Efektywny (poziom A)	Nie dotyczy	Selegilina	Efektywny (poziom A)	Nieefektywny (poziom A)
Substancja / grupa	Leczenie objawowe parkinsonizmu	Zapobieganie zaburzeniom ruchowym								
Lewodopa	Efektywny (poziom A)	Nie dotyczy								
Selegilina	Efektywny (poziom A)	Nieefektywny (poziom A)								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>pacjentów na tyle mała, aby nie wpływać na wzrost ryzyka błędu systematycznego</p> <p>(e) charakterystyki początkowe pacjentów równoważne lub zastosowanie odpowiednich metod statystycznych w celu dostosowania w przypadku występowania istotnych różnic</p> <p>Klasa II: prospektywne badanie kohortowe z dopasowaną grupą kontrolną przeprowadzone w reprezentatywnej populacji, w których oceniający wyniki są zaślepieni, a badanie dodatkowo spełnia kryteria a-e powyżej lub badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone w reprezentatywnej populacji, które nie spełnia wszystkich kryteriów a-e powyżej</p> <p>Klasa III: wszystkie inne badania z grupą kontrolną (włączając badania z dobrze zdefiniowaną grupą kontrolną oraz badania w których pacjenci stanowili grupę kontrolną względem siebie) przeprowadzone w reprezentatywnej populacji, w których ocena wyników jest prowadzona niezależnie od leczenia</p> <p>Klasa IV: badania bez grupy kontrolnej, serie przypadków, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><i>Źródło finansowania: wsparcie finansowe uzyskano od MSD-ES, EFNS i Stichting De Regemboog i Competence Network Parkinson</i></p>
<p>PSC 2012 (Kanada)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia choroby Parkinsona</p> <p><u>Leczenie pacjentów ze świeżo rozpoznaną chorobą Parkinsona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inhibitor MAO-B: rasagilina i selegilina (poziom A) - lewodopa (poziom A): lewodopa z karbidopą i lewodopa z benserazydem. <p>Lewodopa pozostaje najbardziej efektywnym lekiem stosowanym w leczeniu objawów motorycznych choroby Parkinsona. Zawsze podawana jest wraz z karbidopą lub benserazydem, które zapobiegają jej dekarboksylacji na obwodzie. Ogólnie zaleca się utrzymanie najniższej możliwej dawki, w celu ochrony przed komplikacjami motorycznymi (fluktuacje, dyskinezje).</p> <p>MAO-B (selegilina i rasagilina) mogą być wykorzystywane w leczeniu objawowym choroby u pacjentów ze świeżo rozpoznaną chorobą Parkinsona.</p> <p>Brak jest wystarczających danych pochodzących z odpowiednio zaprojektowanych, kontrolowanych, randomizowanych badań, które wskazywałyby na skuteczność selegiliny w leczeniu fluktuacji motorycznych związanych z podawaniem lewodopy.</p> <p><u>Klasyfikacja siły wytycznych na podstawie NICE, AAN, EFNS:</u></p> <p>A – stwierdzona skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość w określonej populacji.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>SIGN 2010 (Szkocja)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia choroby Parkinsona</p> <p><u>Wczesna postać choroby Parkinsona</u></p> <p>Lewodopa</p> <p>Lewodopa stanowi podstawę leczenia choroby Parkinsona. Lek podaje się w połączeniu z inhibitorami dekarboksylazy (poziom A), w celu zmniejszenia obwodowej dostępności lewodopy, a tym samym zmniejszając liczbę zdarzeń niepożądanych związanych z jej stosowaniem. Ten sposób terapii jest często określanymi jako monoterapia lewodopą. Dwa połączenia lewodopy z inhibitorami dekarboksylazy są szeroko dostępne: połączenie lewodopy z benserazydem i karbidopą.</p> <p>Pacjenci powinni przyjmować najmniejszą efektywną dawkę lewodopy, w celu minimalizacji zdarzeń niepożądanych (GPP).</p> <p>Inhibitory MAO-B (selegilina i rasagilina)</p> <p>U pacjentów we wczesnej fazie choroby Parkinsona i objawami motorycznymi można rozważyć podawanie inhibitorów MAO-B (poziom A). Stosowanie inhibitorów MAO-B może być rozważone u pacjentów z zaburzeniami motorycznymi u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (poziom A).</p> <p>W wytycznych zwrócono uwagę, iż w większości badań RCT nie rozróżniano efektywności prowadzonej terapii pomiędzy grupy o różnym wieku. W British National Formulary zauważono, iż leki przeciwparkinsonowe mogą powodować dezorientację u osób starszych. Dlatego szczególnie ważne jest, aby rozpocząć leczenie małymi dawkami i zwiększać dawki leków stopniowo. Różnice w skuteczność różnych terapii w różnych grupach wiekowych pacjentów nie jest jasna (4).</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A – Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT ocenione jako 1+++ do zastosowania bezpośrednio w populacji docelowej lub materiał dowodowy składający się głównie z badań ocenionych jako 1+**, do zastosowania bezpośrednio w populacji docelowej oraz charakteryzujące się spójnością wyników</p> <p>* wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny badań RCT lub badań RCT z bardzo niskim ryzykiem <i>bias</i></p> <p>** dobrze przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny lub badania RCT z niskim ryzykiem <i>bias</i></p> <p>4 – opinie ekspertów</p> <p>GPP – dobra praktyka (rekomendowana najlepsza praktyka na podstawie doświadczenia klinicznego grupy tworzącej wytyczne).</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">NICE 2006 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia choroby Parkinsona w leczeniu podstawowym i szpitalnym</p> <p><u>Wczesna terapia farmakologiczna</u></p> <p>Brak jest uniwersalnego leku pierwszego wyboru w farmakoterapii we wczesnej fazie choroby Parkinsona (GPP).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lewodopa może być stosowana jako lek objawowy w leczeniu pacjentów we wczesnej fazie choroby Parkinsona (stopień A); - Pacjenci powinni przyjmować najmniejszą efektywną dawkę lewodopy, w celu minimalizacji zdarzeń niepożądanych (stopień A); - Inhibitory MAO-B (selegilina i rasagilina) mogą być stosowane w leczeniu objawowym pacjentów we wczesnej fazie choroby (stopień A); - Lewodopa o zmodyfikowanym uwalnianiu (Madopar HBS i Sinemet CR) nie powinny być stosowane w celu opóźnienia pojawienia się komplikacji motorycznych u osób we wczesnej fazie choroby Parkinsona (stopień A); - Kliniczne doświadczenie GDG (Guideline development group) sugeruje, iż selegilina jest mniej efektywna od lewodopy w leczeniu zaburzeń funkcjonalnych i niepełnosprawności u pacjentów z chorobą Parkinsona. <p><u>Późna terapia farmakologiczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Produkty lewodopy o zmodyfikowanym uwalnianiu mogą być stosowane w celu redukcji komplikacji motorycznych u pacjentów w późnych fazach choroby Parkinsona, ale nie powinny być lekami pierwszego wyboru (stopień B). - Inhibitory MAO-B (selegilina i rasagilina) mogą być stosowane w celu zmniejszenia fluktuacji motorycznych u pacjentów w późnych fazach choroby (stopień A). <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A – Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT ocenione jako 1+++ do zastosowania bezpośrednio w populacji docelowej lub materiał dowodowy składający się głównie z badań ocenionych jako 1+**, do zastosowania bezpośrednio w populacji docelowej oraz charakteryzujące się spójnością wyników.</p> <p>B – Przegląd systematyczny o jakości 2+***, bezpośrednio do zastosowania bezpośrednio w populacji docelowej oraz charakteryzujące się spójnością wyników lub ekstrapolacja wyników z dowodów o jakości 1++ i 1+.</p> <p>* wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny badań RCT lub badań RCT z bardzo niskim ryzykiem <i>bias</i></p> <p>** dobrze przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny lub badania RCT z niskim ryzykiem <i>bias</i></p> <p>***wysokiej jakości metaanaliza badań kliniczno-kontrolnych i badań kohortowych.</p> <p>GPP – dobra praktyka (rekomendowana najlepsza praktyka na podstawie doświadczenia klinicznego grupy tworzącej wytyczne).</p> <p><i>Źródło finansowania: NICE</i></p>

LD – lewodopa, GDG – guideline development group, NICE - National Institute for Health and Care Excellence, AAN - American Academy of Neurology, EFNS - European Federation of Neurological Societies, MAO-B - monoaminooksydaza, RCT - badanie kliniczne z randomizacją, GPP – dobra praktyka

Podsumowanie rekomendacji

Zgodnie z najstarszymi odnalezionymi wytycznymi NICE 2006 **lewodopa o zmodyfikowanym uwalnianiu** nie powinna być stosowana w celu opóźnienia pojawienia się komplikacji motorycznych u osób we wczesnej fazie choroby Parkinsona, natomiast może być stosowana u pacjentów z istniejącymi już komplikacjami motorycznymi w późnych fazach choroby (poziom rekomendacji A). Europejskie rekomendacje z 2013 r. wskazują natomiast, iż **połączenia lewodopy z inhibitorami dekarboksylazy** są stosowane rutynowo w leczeniu objawowym choroby Parkinsona. Wytyczne PSC 2012 i SIGN 2010 wskazują ponadto na stosowanie powyższego połączenia we wczesnej fazie choroby (poziom rekomendacji PSC 2012 – A).

W przypadku **selegiliny** najnowsze polskie wytyczne z 2016 r. wskazują, iż może ona być stosowana w celu uzyskania pobudzenia u pacjenta. Stanowiska różnych towarzystw nie są jednoznaczne w zakresie zaleceń dotyczących stosowania **selegiliny** w celu zmniejszenia fluktuacji motorycznych.

Polskie wytyczne z 2016 r. wskazują, iż u pacjentów w wieku powyżej 70. r.ż. należy rozpoczynać terapię od terapii **lewodopą**, natomiast w wytycznych SIGN 2010 zwrócono uwagę, iż w przeprowadzonych RCT nie porównywano skuteczności leków w populacjach w różnym wieku.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących leczenia zespołu parkinsonizmu ogółem i leczenia objawów parkinsonizmu w zaniku wieloukładowym, postępującym porażeniu ponadjądrowym, zwyrodnieniu mózgu z gromadzeniem żelaza oraz w otępieniu z ciałami Lewy'ego.

Odnaleziono trzeci raport Konsorcjum Otępienia z ciałami Lewy'ego (DLB Consortium) z 2012 r., w którym wskazano, iż odpowiedź na leczenie lewodopą u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego jest gorsza niż u pacjentów z chorobą Parkinsona prawdopodobnie z powodu uszkodzenia ciał prążkowanych i ze względu na fakt, iż znacząca część objawów parkinsonowskich nie jest efektem braku dopaminy. Konsorcjum w leczeniu objawów motorycznych parkinsonizmu wskazuje, iż u pacjentów może być stosowana lewodopa. Leczenie należy rozpoczynać od niskich dawek. W raporcie brak jest informacji o stosowaniu lewodopy z inhibitorami dekarboksylazy.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- Analizowane leki nie podlegały dotychczas ocenie Agencji.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- Madopar i Madopar HBS
 - Szczególnie podczas rozpoczęcia leczenia oraz podczas zwiększania dawki zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów z czynnikami ryzyka niedociśnienia ortostatycznego (np. pacjenci w podeszłym wieku, przyjmujący jednocześnie leki przeciwnadciśnieniowe i inne leki mogące wywołać niedociśnienie ortostatyczne) lub z niedociśnieniem w wywiadzie.
 - U pacjentów z chorobą Parkinsona w podeszłym wieku (65–78 lat) zarówno okres półtrwania w fazie eliminacji, jak i wartość AUC lewodopy są o około 25% większe niż u pacjentów młodszych (w wieku 34–64 lat). Statystycznie istotny wpływ wieku jest pomijalny z klinicznego punktu widzenia i ma niewielkie znaczenie przy doborze schematu dawkowania, niezależnie od wskazań.
 - Zdarzenia niepożądane pojawiające się szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku: pobudzenie, lęk, bezsenność, halucynacje, urojenia, dezorientacja.
- Nakom i Nakom Mite
 - Wskazano, iż zawarte w ChPL zalecenia dotyczące dawkowania leku u osób w podeszłym wieku oparte są na dużym doświadczeniu w stosowaniu lewodopy z karbidopą.
- Sinemet CR 200/50
 - Brak danych dotyczących specjalnych zaleceń u pacjentów w podeszłym wieku.
- Segan
 - U osób w podeszłym wieku, z długim przebiegiem choroby i współistniejącymi innymi chorobami działania niepożądane selegiliny podawanej w skojarzeniu z lewodopą mogą być poważne i zagrażające życiu.
- Selgres
 - Brak danych dotyczących specjalnych zaleceń u pacjentów w podeszłym wieku.

3.2.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 5. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane w analizowanych wskazaniach

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD [mg]	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Levodopum + Benserazidum									
Madopar, kaps., 200+50 mg	100 szt.	85,00	89,25	102,21	ryczałt	102,21	3,56	600	0,11
Madopar 125 mg, kaps., 100+25 mg	100 szt.	42,5	44,63	53,59	ryczałt	53,59	3,20	600	0,19
Madopar 125 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg	100 szt.	42,5	44,63	53,59	ryczałt	53,59	3,2	600	0,19
Madopar 250 mg, tabl., 200+50 mg	100 szt.	85,00	89,25	102,21	ryczałt	102,21	3,56	600	0,11
Madopar 62,5 mg, kaps., 50+12,5 mg	100 szt.	21,25	22,31	26,79	ryczałt	28,16	4,57	600	0,55
Madopar 62,5 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50+12,5 mg	100 szt.	21,25	22,31	26,79	ryczałt	28,16	4,57	600	0,55
Madopar HBS, kaps., 100+25 mg	100 szt.	42,5	44,63	53,59	ryczałt	53,59	3,20	600	0,19
Levodopum + Carbidopum									
Nakom, tabl., 250+25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	51,62	54,2	68,29	ryczałt	68,29	4,44	600	0,11
Nakom Mite, tabl., 100+25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	39,96	41,96	50,92	ryczałt	50,92	3,20	600	0,19
Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg	100 szt.	78,24	82,15	95,10	ryczałt	95,10	3,56	600	0,11
Selegilinum									
Segan, tabl., 5 mg	60 szt.	15,98	16,78	21,64	ryczałt	21,64	6,4	5	0,11
Selgres, tabl. powł., 5 mg	50 szt.	13,50	14,18	18,03	ryczałt	18,48	5,78	5	0,12

UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; CDB – cena detaliczna brutto, WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, DDD - Określona dawka dobowe / dzienna dawka leku (ang. *defined daily dose*)

[Źródło: Obwieszczenie MZ z dn. 28 grudnia 2016 r.]

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Levodopum + Benserazidum: 0,11 – 0,55 zł,
- Levodopum + Carbidopum: 0,11 – 0,19 zł,
- Selegilinum: 0,11 – 0,12 zł.

3.3. Dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona

3.3.1. Opis choroby

Nie odnaleziono informacji nt. wartości współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 - pełnia zdrowia; 1 - śmierć) dla dystonii wrażliwej na lewodopę. Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta dla choroby o najbardziej zbliżonym stanie klinicznym tj. choroby Parkinsona wynosi: 0,351 (0,324 – 0,395).

[Źródło: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Nie odnaleziono wskaźnika lat życia skorygowanego niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 60. roku życia dla dystonii wrażliwej na lewodopę. Wartość wskaźnika dla choroby Parkinsona wynosi 13.

[Źródła: WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Definicja

Dystonia jest chorobą układu nerwowego, w której głównym a czasami i jedynym objawem są ruchy dystoniczne (ruchy mimowolne wywołane jednoczesnym skurczem mięśni agonistów i antagonistów, występujące zarówno w ruchu, jak i w spoczynku) charakterystyczne tylko dla tej jednostki chorobowej. W nomenklaturze pojawia się określenie „dystonia plus”, która odnosi się do chorób, w których ruchy dystoniczne współistnieją z innymi objawami neurologicznymi bez powiązania morfologicznego, np. mioklonie i parkinsonizm.

Istnieje kilka różnych form dystonii, które dzielą się w zależności od przyczyny (etiologii), wieku, w którym wystąpił początek choroby oraz w zależności od lokalizacji objawów.

Znajomość klasyfikacji dystonii może mieć przełożenie na prawidłowy wybór leczenia oraz na rokowanie.

Dystonia wrażliwa na lewodopę należy do zespołu chorób rzadkich (zachorowalność wynosi ok. 0,5 na 100 000/osób) i jest wskazaniem pozarejestrycyjnym doustnych produktów leczniczych zawierających substancję czynną – lewodopa wg. Obwieszczenia MZ z dn. 28 grudnia 2016 r.

Dystonia wrażliwa na lewodopę (ang. *dopa-responsive dystonia* – DRD, w klasyfikacji dystonii dziedzicznych określana jako DYT 5) charakteryzuje się pozytywną reakcją na niskie dawki lewodopy. Synonimy stosowane w opisie jednostki chorobowej to m.in. dystonia DYT5, zespół Segawy, autosomalna dominująca dystonia wrażliwa na dopaminę (DRD), autosomalny dominujący zespół Segawy. Uwarunkowana jest genetycznie, i dziedziczona zwykle w sposób autosomalnie dominujący. Mutacja dotyczy genu dla GTP-cyklohydroksylazy I, zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 14. Penetracja genu wynosi około 30%, z wyraźną przewagą u kobiet (stosunek kobiety/mężczyźni = 2–4/1). Mutacja ta powoduje spadek stężenia tetrahydrobiopteryny – kofaktora hydroksylazy tyrozynowej i tryptofanowej. Znacznie rzadziej choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Mutacja dotyczy wówczas genu dla hydroksylazy tyrozyny (chromosom 11p). Wymienione enzymy uczestniczą w procesie syntezy dopaminy. Ich niedobór prowadzi do spadku jej stężenia, co jest przyczyną wystąpienia objawów choroby. W dystonii Segawy nie stwierdza się spadku liczby komórek produkujących dopaminę w istocie czarnej, aktywność dekarboksylazy dopaminowej także jest prawidłowa lub nieznacznie obniżona.

[Źródło: Stępień 2014, Rowland 2005, AOTM-RK-434-18/2013, Ng 2014, NORD 2015]

Epidemiologia

Częstość występowania dystonii w Polsce nie jest znana. Szacunkowa populacja chorych w Polsce wynosi od kilkudziesięciu do kilkuset chorych.

W całej Europie populację chorych na różnego typu dystonię szacuje się na ok. 500 000. Dystonia reagująca na lewodopę stanowi około 5–10% wszystkich dystonii wieku dziecięcego. Zachorowalność w przypadku dystonii tego typu wynosi ok. 0,5 na 100 000/osób.

Zgodnie z odnalezioną literaturą dystonia wrażliwa na lewodopę dotyczy głównie dzieci, ponieważ rozwija się przede wszystkim we wczesnym okresie dzieciństwa, tj. ok. 6. roku życia (zakres 1 – 11 r.ż.). Jeśli rozwój

choroby nastąpi w okresie dojrzewania, wtedy objawy związane z dystonią są łżejsze niż w przypadku rozwoju choroby w okresie dzieciństwa. Natomiast progresja w zespole Segawy ulega zahamowaniu około 4. dekady życia.

[Źródło: Stępień 2014, AOTM-RK-434-18/2013]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Spowolnienie tempa rozwoju choroby następuje w okresie dojrzewania, od 30. roku życia ma ona przebieg stacjonarny. Charakterystyczne wahanie nasilenia objawów w ciągu dnia występuje u 70% chorych.

Wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie prawidłowego leczenia pozwala na wyleczenie większości objawów, i może uchronić chorego przed kalectwem, związanym z nasilonymi ruchami dystonicznymi oraz deformacją układu kostnego. W dystonii Segawy – w przeciwieństwie do zaawansowanej choroby Parkinsona – pozytywna odpowiedź na pojedynczą dawkę lewodopy trwa dłużej i charakteryzuje się łagodnym, stopniowym zakończeniem. W przypadku braku leczenia, rozwój dystonii jest stopniowy (rozwija się w przeciągu 10-15 lat) i w konsekwencji może objąć większość ciała (dystonia uogólniona).

[Źródło: Stępień 2014, Rowland 2005, AOTM-RK-434-18/2013, NG 2014]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Choroba rozpoczyna się w wieku dziecięcym (ok. 8 roku życia, wg innych źródeł między 6 a 16 rokiem życia) i rzadko występuje u osób dorosłych, częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn. Zbyt późne lub nieprawidłowe rozpoznanie i nierozpoczęcie prawidłowego leczenia prowadzi do kalectwa związanego z nasilonymi ruchami dystonicznymi oraz deformacjami układu kostnego. Dystonia wrażliwa na lewodopę nie wpływa na spadek oczekiwanej długości życia, i często dochodzi do całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia objawów związanego z podawaniem lewodopy.

Dystonia Segawy jest chorobą łatwo poddającą się farmakoterapii, co szczególnie wyróżnia ją w grupie innych dystonii. Najczęściej stosowanym i najskuteczniejszym lekiem w tej chorobie jest lewodopa. Leczenie w przebiegu dystonii powinno być stosowane przez całe życie, a złagodzenie objawów zazwyczaj można zauważyć już po kilku tygodniach do kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Swoje zastosowanie znajdują również niewielkie dawki leków antycholinergicznycy: atropina, hioscyjamina, skopolamina, bromek ipratropium, oksyfenonium, pirenzepina, triheksyfenidyl, pridinol, biperyden.

[Źródło: Stępień 2014, Rowland 2005, AOTM-RK-434-18/2013, Kamm 2013]

3.3.2. Rekomendacje kliniczne

Oceniana jednostka chorobowa nie jest charakterystyczna dla populacji osób starszych. Odnaleziona rekomendacja (zastosowane słowa kluczowe „*syndrome Segawa*”, „*dopa-responsive dystonia*”) odnosi się jedynie do choroby Parkinsona w znaczeniu czynnika ryzyka rozwoju choroby lub do dystonii wrażliwej na lewodopę bez wyszczególnienia informacji oraz wzmianki o populacji osób dorosłych czy osób w podeszłym wieku. W związku z powyższym w niniejszym opracowaniu nie przedstawiono rekomendacji odnoszących się do omawianej jednostki chorobowej.

[Źródło: Ng 2014]

Wcześniejsze oceny Agencji

- **Levodopum + benserazidum** oraz **levodopum + carbidopum** w wybranych wskazaniach **pozarejestacyjnych** – pozytywna opinia Rady Przejrzystości z 2016 r. w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną lewodopum + benserazidum, lewodopum + carbidopum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. W przypadku leczenia dystonii terapia przy pomocy lewodopy należy do standardowych metod farmakoterapii w praktyce klinicznej na całym świecie. Wyniki badań o charakterze opisów przypadków potwierdzają skuteczność kliniczną tej metody leczenia.

[Źródło: Opinia Rady Przejrzystości nr 29/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku].

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

Dodatkowe informacje dotyczące omawianych substancji leczniczych zostały zawarte w rozdziale 0 dotyczącym choroby Parkinsona.

3.3.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 6. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane w analizowanych wskazaniach

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD [mg]	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Levodopum + Benserazidum									
Madopar, kaps., 200+50 mg	100 szt.	85,00	89,25	102,21	ryczałt	102,21	3,56	600	0,11
Madopar 125 mg, kaps., 100+25 mg	100 szt.	42,5	44,63	53,59	ryczałt	53,59	3,20	600	0,19
Madopar 125 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg	100 szt.	42,5	44,63	53,59	ryczałt	53,59	3,20	600	0,19
Madopar 250 mg, tabl., 200+50 mg	100 szt.	85,00	89,25	102,21	ryczałt	102,21	3,56	600	0,11
Madopar 62,5 mg, kaps., 50+12,5 mg	100 szt.	21,25	22,31	26,79	ryczałt	28,16	4,57	600	0,55
Madopar 62,5 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50+12,5 mg	100 szt.	21,25	22,31	26,79	ryczałt	28,16	4,57	600	0,55
Madopar HBS, kaps., 100+25 mg	100 szt.	42,50	44,63	53,59	ryczałt	53,59	3,20	600	0,19
Levodopum + Carbidopum									
Nakom, tabl., 250+25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	51,62	54,2	68,29	ryczałt	68,29	4,44	600	0,11
Nakom Mite, tabl., 100+25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	39,96	41,96	50,92	ryczałt	50,92	3,20	600	0,19
Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg	100 szt.	78,24	82,15	95,10	ryczałt	95,10	3,56	600	0,11

UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; CDB – cena detaliczna brutto; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, DDD - Określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (ang. *defined daily dose*)

[Źródło: Obwieszczenie MZ z dn. 28 grudnia 2016 r.]

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Levodopum + Benserazidum: 0,11 – 0,55 zł,
- Levodopum + Carbidopum: 0,11 – 0,19 zł.

3.4. Niedobór hydrolazy tyrozyny

3.4.1. Opis choroby

Nie odnaleziono informacji nt. wartości współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 - pełnia zdrowia; 1 - śmierć) dla niedoboru hydrolazy tyrozynowej oraz dla chorób dziedzicznych i metabolicznych, tj. chorób o najbardziej zbliżonym stanie klinicznym. Dla choroby Parkinsona wskaźnik ten wynosi: 0,351 (0,324 – 0,395).

[Źródło: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Nie odnaleziono wskaźnika lat życia skorygowanego niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w polskiej populacji osób powyżej 60. roku życia dla niedoboru hydrolazy tyrozynowej oraz dla chorób o najbardziej zbliżonym stanie klinicznym: chorób dziedzicznych i metabolicznych. Wartość wskaźnika dla choroby Parkinsona wynosi 13.

[Źródła: WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Definicja

Tyrozynemia typu I (ICD-10 E70.2) jest chorobą, która dotyczy przede wszystkim dzieci. Jak dotąd na świecie nie odnotowano przypadku rozwoju tyrozynemii typu I u osoby dorosłej. Jest wrodzonym zaburzeniem katabolizmu tyrozyny w wyniku deficytu aktywności hydrolazy fumaryloacetooctanu (PAH) – dziedziczenie autosomalne recesywne (ryzyko wystąpienia tyrozynemii typu I u dzieci w przypadku gdy obje rodziców są nosicielami choroby jest wysokie i wynosi 25%). Na skutek zablokowania możliwości przekształcenia tyrozyny dochodzi do jej gromadzenia, a w konsekwencji do zaburzenia prawidłowego funkcjonowania narządów. Organizm uruchamia alternatywną reakcję biochemiczną i powoduje produkcję szkodliwego metabolitu o nazwie bursztynoaceton. Związek ten uszkadza wątrobę i nerki i ostatecznie dochodzi do ostrej niewydolności tych narządów.

[Źródło: Ogier de Baulny 2014, Hollak 2016]

Deficyt aktywności hydroksylazy tyrozyny (TH, pierwszy enzym szlaku syntezy amin katecholowych) początkowo określano jako dystonię wrażliwą na lewodopę, dziecięcy parkinsonizm wrażliwy na lewodopę lub spastyczną paraplegię wrażliwą na lewodopę. Badania prowadzone w tym zakresie wykazały jednak, że najczęściej defekt ten przebiega pod postacią ciężkiej postępującej encefalopatii z uszkodzeniem mózgu (prawdopodobnie również mózdzku), które może występować już w okresie płodowym.

W lżejszych postaciach deficytu TH objawy hipokinezy ujawniają się między 3. a 6. miesiącem życia. W cięższych przypadkach dzieci umierają w pierwszych miesiącach życia, bo do uszkodzenia układu nerwowego dochodzi już wewnątrzłonowo (ta postać choroby zaczyna się zwykle od dysfunkcji wątroby, z żółtaczką, zaburzeniami krzepnięcia i obniżonym poziomem glukozy we krwi). W typie przewlekłym objawy pojawiają się podczas kolejnych lat życia aż do dorosłości i ujawnia objawami krzywicy związanej z utratą fosforanów.

[Źródło: Szymańska 2007]

Epidemiologia

Zgodnie z informacją przedstawioną w analizie weryfikacyjnej AOTMiT na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w zakresie danych obejmujących wszystkich pacjentów z rozpoznaną dziedziczną tyrozynemią typu I przyjmujących nityzynon w Polsce, w 2012 roku żyło 15 takich pacjentów. W Polsce rocznie rozpoznawanych jest 1-2 nowe przypadki dziedzicznej tyrozynemii typu I.

[Źródło: AOTMiT-OT-4351-34/2015]

Częstość występowania schorzenia w ogólnej populacji szacuje się na około 1:100 000 urodzeń. Nie jest znany przypadek rozwoju tej choroby u osoby dorosłej.

[Źródło: Ogier de Baulny 2014, Hollak 2016]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Dwuletni wskaźnik przeżycia u pacjentów nieleczonych z tyrozynemią typu I zdiagnozowaną:

- przed ukończeniem 2. miesiąca życia wynosi 29%

- pomiędzy 2. a 6. miesiącem życia wynosi on 74%
- w wieku sześciu miesięcy lub później dwuletni wskaźnik przeżycia wynosi 96%.

Po więcej niż pięciu latach wskaźnik ten w grupie dzieci zdiagnozowanych pomiędzy drugim a szóstym miesiącem życia spada do około 30%, a w grupie zdiagnozowanej po 6 miesiącu – do około 60%.

[Źródło: Sniderman King 2014]

Biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne i wskaźniki przeżycia, mimo braku bezpośrednich danych dla populacji osób po 75. r.ż., można stwierdzić, że grupa ta nie stanowi populacji docelowej w przypadku tej jednostki chorobowej.

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Leczenie chorych z deficytem TH wymaga stopniowego i rozłożonego w czasie wprowadzania lewodopy. Częstymi objawami niepożądanymi terapii są dyskinezy.

Podstawa leczenia zachowawczego jest podawanie preparatu będącego inhibitorem oksydazy kwasu p-hydroksyfenylopirogronowego (PHPP). Lek (NTBC) zapobiega gromadzeniu się bursztyniloacetonu w wątrobie i nerkach. Dieta polega na ograniczeniu spożycia zarówno tyrozyny, jak i fenyloalaniny (źródło tyrozyny w organizmie). Ponadto stosuje się rutynowe postępowanie objawowe mające na celu ograniczenie następstw niewydolności wątroby i tubulopatii.

[Źródło: AOTMiT-OT-4351-34/2015]

Terapia nityzynonem, w połączeniu z dietą niskobiałkową pozwala na przeżycie w dobrym zdrowiu.

[Źródło: Szymańska 2004]

3.4.2. Rekomendacje kliniczne

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania rekomendacji klinicznych, nie odnaleziono żadnych oficjalnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów chorych na dziedziczną tyrozinemię typu I w analizowanej grupie wiekowej. Jedyną odnalezioną informacją odnoszącą się do populacji osób dorosłych dotyczy konieczności klinicznej obserwacji (co 6 lub 12 miesięcy) pod kątem zawartości aminokwasów we krwi (tyrozyny i fenyloalaniny), stężenia nityzynonu, funkcjonowania nerek, testów wątrobowych oraz pod kątem oceny odżywiania (dieta ogółem, zawartość żelaza we krwi, ocena poziomu witaminy B12, wapnia i fosforu, oraz albumin w surowicy). Należy zaznaczyć, iż niedobór hydroksylazy tyrozyny dotyczy dzieci. Jak dotąd na świecie nie odnotowano przypadku rozwoju tyrozinemii typu I u osoby dorosłej.

[Źródło: Hollak 2016]

Mając powyższe na uwadze można stwierdzić, że oceniana jednostka chorobowa nie jest charakterystyczna dla populacji osób starszych.

Wcześniejsze oceny Agencji:

- **Levodopum + benserazidum** oraz **levodopum + carbidopum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych** – pozytywna opinia Rady Przejrzystości z 2016 r. w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną levodopum + benserazidum, levodopum + carbidopum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Niedobór hydrolazy tyrozyny spełnia kryteria choroby ultrazadkowej i w związku z tym dowody kliniczne dotyczące zastosowania lewodopy są bardzo skromne i obejmują jedynie analizy przypadków.

[Źródło: Opinia Rady Przejrzystości nr 29/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku].

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

Dodatkowe informacje dotyczące omawianych substancji leczniczych zostały zawarte w rozdziale 0 dotyczącym choroby Parkinsona.

3.4.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 7. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane w analizowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD [mg]	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Levodopum + Benserazidum									
Madopar, kaps., 200+50 mg	100 szt.	85,00	89,25	102,21	ryczałt	102,21	3,56	600	0,11
Madopar 125 mg, kaps., 100+25 mg	100 szt.	42,5	44,63	53,59	ryczałt	53,59	3,20	600	0,19
Madopar 125 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg	100 szt.	42,5	44,63	53,59	ryczałt	53,59	3,20	600	0,19
Madopar 250 mg, tabl., 200+50 mg	100 szt.	85,00	89,25	102,21	ryczałt	102,21	3,56	600	0,11
Madopar 62,5 mg, kaps., 50+12,5 mg	100 szt.	21,25	22,31	26,79	ryczałt	28,16	4,57	600	0,55
Madopar 62,5 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50+12,5 mg	100 szt.	21,25	22,31	26,79	ryczałt	28,16	4,57	600	0,55
Madopar HBS, kaps., 100+25 mg	100 szt.	42,50	44,63	53,59	ryczałt	53,59	3,2	600	0,19
Levodopum + Carbidopum									
Nakom, tabl., 250+25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	51,62	54,20	68,29	ryczałt	68,29	4,44	600	0,11
Nakom Mite, tabl., 100+25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	39,96	41,96	50,92	ryczałt	50,92	3,2	600	0,19
Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg	100 szt.	78,24	82,15	95,10	ryczałt	95,10	3,56	600	0,11

UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; CDB – cena detaliczna brutto, WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, DDD - Określona dawka dobowe / dzienna dawka leku (ang. *defined daily dose*)

[Źródło: Obwieszczenie MZ z dn. 28 grudnia 2016 r.]

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Levodopum + Benserazidum: 0,11 – 0,55 zł,
- Levodopum + Carbidopum: 0,11 – 0,19 zł.

4. Źródła

Wytyczne kliniczne	
Choroba Parkinsona i zespół Parkinsona	
PTChPIIZR/PTN 2016	Agoniści dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg — rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego; Polski Przegląd Neurologiczny, 2016, tom 12, nr 1
EFNS / MDS-ES 2013	Berardelli A., EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013 Jan;20(1):16-34. Doi: 10.1111/ene.12022. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.12022/abstract;jsessionid=1B7744E4EA4FE7A0502957E3FC0D7928.f03t02 (dostęp 21.10.2016)
PSC 2012	Grimes D, Gordon J, Snelgrove B, et al., Canadian Guidelines on Parkinson's Disease Introduction, Can J Neurol Sci. 2012;39: Suppl 4: S1-S30
SIGN 2010	Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease A national clinical guideline, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010
NICE 2006	National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, 2006
Konsorcjum otępienia z ciałami Lewy'ego	G. McKeith, D. W. Dickson, J. Lowe, et al., Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies Third report of the DLB consortium, Neurology 2005;65;1863
Dyslipidemie	
ACC 2016	Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly Jr DD, DePalma SM, Minissian, MB, Orringer CE, Smith Jr SC, 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> (2016)
CCS 2014	Genest J. et al. CCS Guidelines and Position Statements Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia. Canadian Journal of Cardiology 2014;30;1471-1481
CFP 2015	Allan G.M. et al. Simplified Lipid Guidelines. Prevention and management of cardiovascular disease in primary care. Canadian Family Physician 2015;61;857-867
ESC/EAS 2016	Catapano A.L. et al., Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku, <i>Kardiologia Polska</i> 2016; 74, 11: 1234–1318
FMSD 2014	Strandberg T., Vanhanen H. EBM Guidelines: Treatment of dyslipidaemias. http://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/avaa?p_artikkel=ebm00525&p_haku=dyslipidaemia [dostęp: 14.06.2016]
IAS 2016	An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global Recommendations for the Management of Dyslipidemia: http://www.athero.org/download/iaspp_guidelines_exsummary_2.pdf [dostęp: 18.1.2017 r.]
IAS 2014	Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia—full report. <i>J Clin Lipidol.</i> 2014 Jan-Feb;8(1):29-60.
NICE 2016	Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia (February 2016) (TA385)
NICE 2014	Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification (July 2014, ostatnia aktualizacja styczeń 2015) (CG181)
PFP 2012	Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia, Wytyczne Rady Redakcyjnej PFP dotyczące dyslipidemii (Aktualizacja 03.2012), http://www.pfp.edu.pl/index.php?id=wytlipidy2 (dostęp 15.06.2016 r.)
PTK/PGR 2012	Wożakowska-Kapłon B. et al. Zalecenia postępowania w dyslipidemii – propozycje algorytmu dla lekarzy rodzinnych. <i>Forum Medycyny Rodzinnej</i> 2012; 6(6): 261-282.
SFEL 2013	Rynkiewicz A., Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. <i>Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych.</i> <i>Kardiologia Polska</i> 2013; 71, 1: 107–111
Pozostałe źródła	
AOTM-RK-434-18/2013	Stosowanie levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego
AOTMIT-OT-4350-8/2015	Wniosek o objęcie refundacją leku Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetym b) we wskazaniu: hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub

	rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – 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 weryfikacyjna
AOTMIT-OT-4351-34/2015	Wniosek o objęcie refundacją leku ORFADIN (nityzynon) we wskazaniu: Leczenie tyrozyinemii typu I (HT-1). Analiza weryfikacyjna
AOTMIT-OT.434.25.2016	Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia
Cybulska 2011	Miażdżycza – profilaktyka i leczenie, Cybulska B, Szostak WB, Przew Lek, 2001, 4, 5, 39-43
Fiszer 2006	Fiszer U., Stany nagłe w zespołach parkinsonowskich, Postępy Nauk Medycznych 3/2006, s. 103-106
Hollak 2016	Hollak CEM, Lachman RH, Inherited Metabolic Disease in Adults: A Clinical Guide. A Clinical Guide, Oxford 2016, https://books.google.pl/books?id=T9CSDAAAQBAJ&pg=PA95&lpg=PA95&dq=Hereditary+Tyrosinemia+Type+I+guidelines&source=bl&ots=m7v1kkK9SA&sig=wUX5JTOOHSiscbjaxvJWbYqzfTQ&hl=pl&sa=X&ved=0ahUKEwiH9u6a4c3RAhVDDJoKHUz6AK44FBDoAQgMAE#v=onepage&q=Hereditary%20Tyrosinemia%20Type%20I%20guidelines&f=false (data dostępu: 18.01.2017)
Kamm 2013	Autosomal dominant dopa-responsive dystonia http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=98808 (data dostępu: 18.01.2017)
Kostka 2009	Kostka T, Koziarska-Rosińska M (red). Choroby wieku podeszłego. PZWL Warszawa 2009
Ng 2014	Ng J, Heales SJR, Kurian MA, Clinical Features and Pharmacotherapy of Childhood Monoamine Neurotransmitter Disorders, Paediatr Drugs. 2014; 16(4): 275–291,
NORD 2015	Segawa Syndrome, https://rarediseases.org/rare-diseases/segawa-syndrome/ (data dostępu: 18.01.2017)
Ogier de Baulny 2014	Tyrosinemia type 1; http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3494&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=tyrosinemia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Tyrosinemia-type-1&title=Tyrosinemia-type-1&search=Disease_Search_Simple (data dostępu: 18.01.2017)
Opinia Rady Przejrzystości nr 29/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku	Opinia Rady Przejrzystości nr 29/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną levodopum + benserazidum, levodopum + carbidopum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/137/RPT/137_%20Opracowanie_w_sprawie_oceny_efektywno%C5%9Bci_produk%C3%B3w_leczniczych_2016.07.19.pdf
Pasek 2010	Pasek J., Opara J., Kwiatek S., Sieroń A.: Aktualne spojrzenie na rahabilitację w chorobie Parkinsona – wybrane zagadnienia. Aktualn. Neurol. 2010, 10 (2), s. 94-99
Rekomendacja nr 36/2010	Rekomendacja nr 36/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 października 2010 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych a bo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia „Ezetrol® (ezetymib) 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”
Rekomendacja nr 50/2016	Rekomendacja nr 50/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powł., 10+20mg, 30 szt.; Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powł., 10+40mg, 30 szt.; Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powł., 10+80mg, 30 szt.; we wskazaniu „Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej”
Rosenthal 2009	Rosenthal T., Naughton B., Williams M., Geriatria, wyd. Czelej, Wydanie I, Lublin 2009, str. 156-157
Rowland 2005	Rowland LP, Neurologia Merrita Tom 2, Urban & Partner
Pasierski 2011	Problemy kardiologiczne w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej red. T. Pasierski, Wyd. I Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2011, str. 139, 196 – 198, 202, 355-356.
Repas 2014	Repas T. B., Tanner J. R., Preventing Early Cardiovascular Death in Patients With Familial Hypercholesterolemia,

	The Journal of the American Osteopathic Association, February 2014, 114, 2, 99-108
Rosenthal 2009	Rosenthal T., Naughton B., Williams M., Geriatria, wyd. Czelej, Wydanie I, Lublin 2009, str. 156-157
Szczekliak 2015	Cybulska B., Szostak W.B., Kłosiewicz-Latoszek L. Dyslipidemie. w: Gajewski P.(red.) i wsp., Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015, str. 156-165
Szczekliak 2016	Cybulska B., Szostak W.B., Kłosiewicz-Latoszek L. Dyslipidemie. w: Gajewski P.(red.) i wsp., Interna Szczeklika 2016, Medycyna Praktyczna, Kraków 2016, s. 158 – 164
Sniderman King 2014	Sinderman King L., Trahms C., Scott R., Tyrosinemia Type I, GeneReviews 2006 Jul 24 [Updated 2014 Jul 17], [Internet], Seattl (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/ (data dostępu: 18.01.2017)
Stępień 2014	Neurologia, Tom II, Wydawnictwo Medical Tribune Polska
Szymańska 2007	Szymańska K, Kuśmierska K, Mierzewska H. Wrodzone zaburzenia metabolizmu amin biogennych i pteryn, Neurologia dziecięca, Vol. 16/2007 Nr 31
WOBASZ-SENIOR 2007	Zdrojewski T. i wsp., Badanie WOBASZ Senior - ocena epidemiologii czynników ryzyka chorób serca i naczyń u starszych Polaków https://www.researchgate.net/publication/292986763_Badanie_WOBASZ_Senior_-_ocena_epidemiologii_czynnikow_ryzyka_chorob_serca_i_naczyn_u_starszych_Polakow (dostęp: 17.06.2016)
Youngblom 2014	Youngblom E., Familial Hypercholesterolemia, 2.1.2014, uaktualniono 8.12.2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174884/#_hyperchol_Clinical_Characteristics [data dostępu: 25.1.2017]
WHO	http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/ ,
WHO	http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1

5. Załączniki

- Zał. 1. Aneks do opracowania w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia – Ocena punktowa poszczególnych elementów zlecenia