



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 28/2017 z dnia 30 stycznia 2017 roku

w sprawie efektywności oraz przygotowania danych do rankingu produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia

*Odnośząc się do zlecenia Ministra Zdrowia przekazanego pismami wymienionymi w „Przedmiocie zlecenia” poniżej, Rada przedstawia dane do rankingu – dotyczące produktów zawierających substancje czynne ezetimibum+atorvastatinum, levodopum + benserazidum, levodopum + carbidopum, selegilinum – wymienione w tabeli poniżej.*

L.p.			Punktacja Rady		
	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Kat. A	Kat. B	Kat. C
1	ezetimibum + atorvastatinum	Atozet, tabl. powl., 10+40 mg, 30 szt., EAN 5909991226633	0,19	0,12	0,11
2	ezetimibum + atorvastatinum	Atozet, tabl. powl., 10+80 mg, 30 szt. EAN 5909991226725	0,19	0,12	0,11
3	Levodopum + Benserazidum	Madopar, kaps., 200+50 mg, 100 szt. EAN 5909990095216	0,65	0,94	0,01
4	Levodopum + Benserazidum	Madopar 125 mg, kaps., 100+25 mg, 100 szt. EAN 5909990095018	0,65	0,94	0,01
5	Levodopum + Benserazidum	Madopar 125 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg, 100 szt. EAN 5909990748723	0,65	0,94	0,01
6	Levodopum + Benserazidum	Madopar 250 mg, tabl., 200+50 mg, 100 szt. EAN 5909990095117	0,65	0,94	0,01
7	Levodopum + Benserazidum	Madopar 62,5 mg, kaps., 50+12,5 mg, 100 szt. EAN 5909990094912	0,65	0,94	0,04
8	Levodopum + Benserazidum	Madopar 62,5 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50+12,5 mg, 100 szt. EAN 5909990748624	0,65	0,94	0,04
9	Levodopum + Benserazidum	Madopar HBS, kaps., 100+25 mg, 100 szt. EAN 5909990377510	0,65	0,94	0,01
10	Levodopum + Carbidopum	Nakom, tabl., 250+25 mg, 100 szt. EAN 5909990175215	0,68	0,94	0,01



11	Levodopum + Carbidopum	Nakom Mite, tabl., 100+25 mg, 100 szt. EAN 5909990175314	0,65	0,94	0,01
12	Levodopum + Carbidopum	Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg, 100 szt. EAN 5909990020416	0,65	0,94	0,01
13	Selegilinum	Segan, tabl., 5 mg, 60 szt. EAN 5909990746026	0,65	0,76	0,01
14	Selegilinum	Selgres, tabl. powl., 5 mg, 50 szt. EAN 5909990404315	0,65	0,76	0,01

## Uzasadnienie

### Ranking określa:

A. *znaczenie jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów ustalone w oparciu o: fachową literaturę medyczną, dane o jednostce chorobowej (obciążenie chorobą) oraz jej wpływ na stan zdrowia danego pacjenta;*

*Znaczenie hipercholesterolemii z populacji powyżej 75 r.ż., bez jej zróżnicowania na osoby bez czynników ryzyka/chorób układu sercowo-naczyniowego (prewencja pierwotna) i osoby z wysokim ryzykiem/chorobami układu sercowo-naczyniowego i/lub cukrzycą, jest trudne do jednoznacznego określenia. W piśmiennictwie nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla hipercholesterolemii w populacji ogólnej. Uwzględniając dane zawarte w raporcie Agencji, w tym m.in. współczynniki obciążenia jednostką chorobową dla, między innymi, duszniczy bolesnej (0,124) i ostrego zawału serca (0,439), a także bezobjawowy przebieg hipercholesterolemii u osób bez chorób układu sercowo-naczyniowego (w prewencji pierwotnej), liczne choroby współistniejące w populacji geriatrycznej kompetycyjnie wpływające na jakość i przewidywany dalszy czas życia (w 2015 roku w Polsce przeciętne dalsze trwanie życia 75-letniego mężczyzny oszacowano na 10.0 lat, a kobiety na 12.5 roku).*

B. *skuteczność i bezpieczeństwo oraz siła zaleceń dotyczących stosowania leku na podstawie najnowszych rekomendacji klinicznych;*

*Skuteczność statyn w prewencji wtórnej u osób starszych nie budzi wątpliwości. Brak jest dowodów na utratę ich skuteczności powyżej 75 roku życia. Należy jednak odnotować, że dowody na ich korzystny wpływ na rokowanie powyżej 80 roku życia są bardzo ograniczone. W jednym z najnowszych badań nie wykazano również aby rezygnacja z ich stosowania u starszych osób z przewidywanym krótkim okresem dalszego życia (<1 roku) wpływała niekorzystnie na rokowanie. Na efektywność kosztową stosowania statyn w populacji geriatrycznej wpływają potencjalnie częstsze w tej populacji działania niepożądane, w tym objawy miopatii. Dane dotyczące stosowania*

statyn w prewencji pierwotnej w populacji geriatrycznej są niejednoznaczne, zwłaszcza w odniesieniu do ich wpływu na śmiertelność. Istnieją przesłanki, aby sądzić, że otrzymujące statyny osoby starsze wykazują mniejszą aktywność fizyczną w porównaniu z osobami nie otrzymującymi leków obniżających poziom cholesterolu, po uwzględnieniu w analizie innych przyjmowanych leków oraz chorób współistniejących. Uwzględniając ryzyko działań niepożądanych zespół ekspertów (International Lipid Expert Panel) zaleca u osób starszych stosowanie w pierwszej kolejności statyn hydrofilowych w umiarkowanych dawkach. Należy odnotować, że atorwastatyna w ocenianym połączeniu z ezetymibem nie jest statyną hydrofilową i stosowana jest w dawkach wysokich. Brak jest przekonujących dowodów na istotną przewagę kliniczną intensywnej nad umiarkowaną terapią statynami w prewencji wtórnej w znaczącej liczebnie grupie u osób powyżej 75 roku życia. Nie wiadomo także, czy intensyfikacja terapii statyną poprzez dołączenie ezetymibu wpływa korzystnie na rokowanie w prewencji pierwotnej. W badaniu IMPROVE-IT, w którym stosowano połączenie ezetymibu z atorwastatyną u chorych z niedawno przeżytym ostrym incydentem wieńcowym, dołączenie ezetymibu do simwastatyny spowodowało zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego o 2% (spadek ryzyka bezwzględnego). Liczba chorych, których trzeba było leczyć (NNT) w tak określonej populacji określono na 50, przy górnej granicy przedziału ufności sięgającej 288. Obie wartości odnosiły się do 7-letniego okresu leczenia. Dodatkowe analizy wskazywały na istotne statystycznie korzyści w podgrupie chorych z cukrzycą oraz brak takich korzyści u osób bez cukrzycy a także trend w kierunku większych korzyści u osób starszych. NNT dla 7-letniej terapii połączeniem ezetymibu z atorwastatyną w ogólnej populacji mieszkańców Polski powyżej 75 roku życia z hipercholesterolemią jest trudna do określenia. W najnowszym stanowisku American College of Cardiology/National Lipid Association (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) zaleceniami dotyczącymi stosowania terapii nie-statynowych objęto populację chorych do 75 roku życia. Lewodopa jest najbardziej efektywnym lekiem stosowanym rutynowo w leczeniu objawów choroby Parkinsona. W postaci farmaceutycznej łączona jest z inhibitorami obwodowej dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych, karbidopą lub benserazydem, w celu zmniejszenia częstości zdarzeń niepożądanych. W aktualnych rekomendacjach klinicznych zalecana jest jako lek pierwszego rzutu w początkowych etapach choroby Parkinsona, jak również w przypadkach zaawansowanych, w mono- i politerapii. Wyniki badań klinicznych jednoznacznie wskazują na wysoką skuteczność L-DOPA w zwalczaniu objawów choroby. Brak jest jednak bezpośrednich dowodów na skuteczność L-DOPA w grupach zróżnicowanych pod względem wieku, dostępne

dane pochodzą z badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów w różnym wieku, w tym także u osób po 75 roku życia. Wytyczne kliniczne nie ograniczają użycia L-DOPA u pacjentów w starszym wieku, wskazując jedynie na nieco podwyższone ryzyko niektórych działań niepożądanych, jak na przykład skłonność do hipotensji.

Dowody na skuteczność L-DOPA w leczeniu zespołów parkinsonowskich towarzyszących chorobom, takim jak zanik wieloukładowy czy otępienie z ciałami Lewy`ego, nie jest tak jednoznaczna, jak w przypadku choroby Parkinsona, niemniej jednak w praktyce klinicznej podejmuje się próbę leczenia przy użyciu L-DOPA, mimo zmiennej skuteczności w tych jednostkach chorobowych. Wyjątek stanowi dystonia wrażliwa na L-DOPA (dystonia Segawy), gdzie dobra odpowiedź na niewielkie dawki L-DOPA jest cechą charakterystyczną choroby. Podobnie jak w przypadku zastosowania L-DOPA w leczeniu choroby Parkinsona, także w tych przypadkach brak jest danych na temat jej skuteczności w populacji osób po 75 roku życia.

Selegilina jest przedstawicielem inhibitorów MAO-B, również stosowanych w leczeniu objawów choroby Parkinsona. Zalecana jest w przypadkach pacjentów ze świeżo rozpoznaną chorobą Parkinsona, a także w politerapii w przypadkach bardziej zaawansowanych. Względna skuteczność leku jest niższa niż w przypadku L-DOPA, jednakże jej stosowanie pozwala na opóźnienie rozpoczęcia terapii L-DOPA. Jej stosowanie obarczone jest także niższym ryzykiem wystąpienia fluktuacji ruchowych w porównaniu z L-DOPA. Brak jest danych pochodzących z badań klinicznych na temat skuteczności selegiliny w populacji osób po 75 roku życia, dostępne dane dotyczą populacji ogólnej.

C. aktualna dostępność wskazanych terapii dla świadczeniobiorców w oparciu o wielkość dopłat do wymienionych leków.

W pkt. C Rada korzystała ze wzoru (gdzie  $K$  - koszt produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy,  $K_{min}$  – koszt minimalny produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy,  $K_{max}$  – koszt maksymalny produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy, spośród wszystkich ocenianych leków):

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

W kategorii C, im niższa wartość rankingu, tym aktualna dostępność dla pacjenta jest mniejsza.

#### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, na podstawie pisma Ministra Zdrowia PLO.461.15.2017.1.BRB, PLO.461.15.2017.2.BRB, PLO.461.15.2017.3.BRB z dnia 25.01.2017r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie efektywności wskazanych w załącznikach produktów leczniczych, wydawanych za odpłatnością 30% lub ryczałtową,

z uwzględnieniem ich limitu finansowania, w populacji osób powyżej 75 roku życia oraz przygotowania danych do rankingu wskazanych leków z uwzględnieniem:

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

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 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.), z uwzględnieniem opracowania nr OT.434.4.2017 „Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia”. Data ukończenia: 25 stycznia 2017.