



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Aneks do opracowania w sprawie oceny
efektywności produktów leczniczych
w populacji osób powyżej 75 roku życia**
Część 2/3

Nr: OT.4322.1.2018

Data ukończenia: 18.04.2018 r.

1. Ocena punktowa poszczególnych elementów zlecenia

Ocena punktowa poszczególnych elementów zlecenia została przeprowadzona przez powołany w tym celu Zespół oceniający. Zespół pracował korzystając z Opracowania w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia OT.4322.1.2018, część 2/3. Zgodnie ze zleceniem, oceny przydzielano kategoriom A, B i C w skali od 0 do 1, gdzie 0 oznaczało brak znaczenia w danej kategorii, a 1 największe znaczenie. Opisane poniżej w tabeli kategorie oznaczają, zgodnie z treścią zlecenia:

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

Punktacja przydzielana przez Zespół stanowi średnią punktów przydzielonych przez każdego członka Zespołu.

Przy przydzielaniu punktacji w kategorii A wzięto pod uwagę przede wszystkim wartość współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta, wyznaczoną przez WHO. Uwzględniony został również wpływ choroby na przeżycie oraz przewlekłość stanu chorobowego. W przypadku części jednostek chorobowych ocenianych w aktualnym opracowaniu, które obejmowały te same problemy zdrowotne jak w poprzednich Opracowaniach w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia OT.434.25.2016, OT.434.55.2016, OT.434.29.2017 przydzielono zmienioną punktację ze względu na zaistniałe zmiany m.in. zmianę wskaźnika DALY dla niektórych jednostek chorobowych. W obecnym opracowaniu przyznano inną ilość punktów w przypadku niektórych rozpoznań, ze względu na odmienną charakterystykę chorób związaną ze szczegółowymi wskazaniem ocenianych leków (np. ból we wcześniejszych opracowaniach oceniano ogólnie, natomiast obecnie w chorobach nowotworowych).

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

W kategorii C punkty w skali 0 – 1 przyznano stosując następujący wzór (gdzie K – koszt produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy, K_{min} – koszt minimalny produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy, K_{max} – koszt maksymalny produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy, spośród leków ocenianych w aneksie do Opracowania w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia nr OT.434.29.2017):

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

pozwalający na znormalizowanie uzyskanego zakresu wartości i zastosowanie tego samego punktu odniesienia, jak w przypadku oceny leków w aneksie do opracowania nr OT.4322.1.2018. W przypadku leków stosowanych przewlekłe oceny wyznaczone bezpośrednio z wielkości kosztu dla świadczeniobiorcy (WDS) za DDD lub PDD, natomiast dla leków stosowanych krótkotrwale, oceny przyznano z uwzględnieniem WDS wyznaczonego w oparciu o całkowity koszt terapii. Dla leków stosowanych krótkotrwale wartości ocen zostały obniżone 10-krotnie względem ocen przyznanych dla leków stosowanych przewlekłe. Jeżeli wartość otrzymana na podstawie obliczeń wg powyższego wzoru wynosiła 0, dodawano do niej 0,01.

Przyznane przez zespół oceny przedstawiono w tabeli poniżej wraz z komentarzem.

Tabela 1. Średnie wartości punktowe przyznane przez Zespół oceniający w ramach poszczególnych elementów oceny zgodnie ze zleceniem MZ

Wskazanie	Oceniane leki zgodnie z załącznikiem do zlecenia	Punkcja w kategorii			Uwagi Zespołu Oceniającego	
		A	B	C		
Nudności i wymioty w nowotworach	Ondansetronum, liofilizat doustny, 4 mg	0,27	0,90	0,01**	Należy stosować ostrożnie w przypadku zaburzeń rytmu serca lub przewodzenia oraz u osób przyjmujących leki przeciwarrytmiczne, β -adrenolityki lub ze znacznymi zaburzeniami elektrolitowymi. Ondansetron może zwiększać ryzyko wydłużenia odstępu QT, co może prowadzić do poważnych i prowadzących do zgonu zaburzeń rytmu serca, w tym typu <i>torsade de pointes</i> .	
	Ondansetronum, liofilizat doustny, 8 mg			0,01**		
	Ondansetronum, syrop, 4 mg			0,04**		
	Ondansetronum, tabl., 4 mg			0,03**		
	Ondansetronum, tabl., 8 mg			0,01**		
	Thiethylperazinum, tabl., 6,5 mg		0,35	0,01***	Leczenie pacjentów w podeszłym wieku (75 lat i więcej) nie powinno trwać dłużej niż dwa miesiące ze względu na ryzyko wystąpienia mimowolnych ruchów (opóźniona dyskineza). Wśród przeciwwskazań do stosowania znajduje się ch. Parkinsona, jaskra, niewydolność wątroby i/lub nerek, retencja moczu, zwłaszcza w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, niewydolność serca. Należy zachować szczególną ostrożność u chorych w podeszłym wieku. Nasila działanie leków obniżających ciśnienie.	
	Thiethylperazinum, czopki, 6,5 mg			0,01***		
Nudności i wymioty pooperacyjne*	Thiethylperazinum, czopki, 6,5 mg	0,27	0,35	0,01****		
	Thiethylperazinum, 6,5 mg			0,01****		
Pierwotna żółciowa marskość wątroby	Acidum ursodeoxycholicum, tabl., 250 mg	0,37	0,47	0,05		Nie zaleca się stosowania leku u osób przyjmujących preparaty hipolipemizujące (np. kłof brat, bezafibrat, probukol); preparaty te nasilają wydzielenie cholesterolu do żółci, a przez to mogą osłabiać działanie kwasu ursodeoksycholowego. Lek otrzymał negatywną rekomendację Prezesa Agencji ze względu na niską jakość dowodów w tym wskazaniu i brak wpływu na istotne kliniczne punkty końcowe.
Dławica piersiowa	Glyceroli trinitras, aerozol, 0,4 mg	0,78	0,87	0,1		Spadek ciśnienia tętniczego i omdlenie mogą stanowić szczególnie problem przy stosowaniu azotanów u osób w podeszłym wieku. Pacjentom należy poradzić, aby każdorazowo przy przyjmowaniu nitrogliceryny postarali się znaleźć miejsce siedzące. U pacjentów w wieku podeszłym azotany mogą powodować niedociśnienie ortostatyczne. Ostrożnie stosować u pacjentów z jaskrą z zamykającym się kątem przesączania
	Glyceroli trinitras, tabl. o przedłuż. uwalnianiu, 6,5 mg			0,06		
	Isosorbidi mononitras, tabl., 10 mg		0,87	0,01	Równoległe stosowanie leków rozszerzających naczynia krwionośne, obniżających ciśnienie tętnicze, β adrenolityków, antagonistów wapnia, inhibitorów ACE, leków moczopędnych, neuroleptyków, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, inhibitorów 5-fosfodiesterazy, alkoholu i inhibitorów	
	Isosorbidi mononitras, tabl., 20 mg			0,01		
	Isosorbidi mononitras, tabl., 40 mg			0,01		
	Isosorbidi mononitras, tabl. o przedłuż. uwalnianiu, 50 mg			0,01		

Wskazanie	Oceniane leki zgodnie z załącznikiem do zlecenia	Punkcja w kategorii			Uwagi Zespołu Oceniającego
		A	B	C	
	Isosorbidi mononitras, tabl. o przedłuż. uwalnianiu, 60 mg			0,01	izoenzymu CYP3A4 cytochromu P-450 może nasilać hipotensyjne działanie azotanów.
	Isosorbidi mononitras, tabl. o przedłuż. uwalnianiu, 75 mg			0,01	
	Isosorbidi mononitras, tabl. o przedłuż. uwalnianiu, 100 mg			0,01	
Hiperurykemia w chorobach nowotworowych	Febuxostat, tabl., 120 mg	0,60	0,63	0,02 [^]	Brak badań dotyczących interakcji febuxostatu z lekami stosowanymi w chemioterapii cytotoksycznej. Zasadne wydaje się rozważenie włączenia allopurynolu na listę „S” w pierwszej kolejności.
Hiperurykemia z odkładaniem złogów moczanowych	Febuxostat, tabl., 80 mg	0,42	0,63	0,26	Wg wytycznych u chorych z prawidłową czynnością nerek lekiem zmniejszającym stężenie kwasu moczowego pierwszego wyboru jest allopurynol w małej dawce początkowej. Zasadne wydaje się więc rozważenie włączenia allopurynolu na listę „S” w pierwszej kolejności. Przewaga tego leku nad allopurynolem może wynikać z braku konieczności dostawania dawki oraz faktu, że allopurynol jest przeciwwskazany w niewydolności nerek, co często może dotyczyć populacji 75+.
	Febuxostat, tabl., 120 mg			0,16	
Krwawienia związane z fibrylizacją	Acidum tranexamicum, tabl., 500 mg	0,57	0,17	0,11	Brak w wytycznych klinicznych odniesienia do postaci doustnej tego leku.
Miastenia	Pyridostigmini bromidum, tabl., 60 mg	0,57	0,80	0,01	Może wywoływać zaburzenia rytmu serca. Zachować szczególną ostrożność w przypadku niedociśnienia tętniczego, przebytego w ostatnim czasie ostrego incydentu wieńcowego, wagotonii, astmy oskrzelowej, padaczki, bradykardii, choroby wrzodowej żołądka i/lub dwunastnicy, choroby Parkinsona.
Niedokrwistość megaloblastyczna	Cyanocobalaminum, roztwór do wstrzykiwań, 500 µg/ml	0,08	1,00	0,01	Podawanie witaminy B12 jest jedyną opcją leczniczą w tym wskazaniu.
Owrodzenia i oparzenia	Collagenasum, maść, 1,2 j./ g	0,47	0,20	0,01 ^{^^}	Dostępna jest cała gama innych opcji terapeutycznych w tym wskazaniu. Zalecenia odnośnie stosowania enzymów proteolitycznych różnią się w zależności od rodzaju rany.
Pierwotna dyskineza rzęsek	Carbocisteinum, syrop, 50 mg	0,03	0,00	0,03	Lek nie znajduje się w wytycznych klinicznych. Wg danych NFZ może być stosowany poza wskazaniami refundacyjnymi u osób starszych głównie w zapaleniach oskrzeli.
Pooperacyjne zatrzymanie moczu	Pyridostigmini bromidum, tabl., 60 mg	0,20	0,02	0,01 [#]	Podstawowe znaczenie ma cewnikowanie pacjenta.
Stany przedoperacyjne oka - zaćma	Diclofenacum, krople do oczu, 1 mg	0,18	0,77	0,01	Leki te stanowią rutynową praktykę kliniczną w przygotowaniu pacjenta do operacji zaćmy. Nie znajdują jednak uzasadnienia
	Tropicamidum, krople do oczu, 5 mg		0,77	0,01	

Wskazanie	Oceniane leki zgodnie z załącznikiem do zlecenia	Punktacja w kategorii			Uwagi Zespołu Oceniającego
		A	B	C	
	Tropicamidum, krople do oczu, 10 mg			0,01	do wpisania na listę „S”, ze względu na krótkotrwałe stosowanie w okresie okołoperacyjnym zaćmy. Nie będą przepisywane przez lekarzy POZ.
Zespół pęcherza nadreaktywnego	Solifenacyna, tabl., 5 mg	0,20	0,43	0,05	Wśród przeciwwskazań do stosowania znajdują się: <i>myasthenia gravis</i> , jaskra z zamykającym się kątem przesączania, co często dotyczy populacji po 75 r.ż.
	Solifenacyna, tabl., 10 mg			0,05	
	Tolterodyna, tabl., 1 mg		0,53	0,05	Wśród przeciwwskazań do stosowania znajdują się: <i>myasthenia gravis</i> , jaskra z zamykającym się kątem przesączania, co często dotyczy populacji po 75 r.ż..
	Tolterodyna, tabl., 2 mg			0,05	
	Tolterodyna, tabl. o przedłuż. uwalnianiu, 2 mg			0,05	
	Tolterodyna, tabl. o przedłuż. uwalnianiu, 4 mg			0,05	

* leczenie przeciwwymiotne prowadzone jest głównie w szpitalu, w okresie okołoperacyjnym, nie ambulatoryjnie

** czas terapii wykorzystany w obliczeniach przyjęto na podstawie ChPL Atossa, 8 mg, tabletki powlekane – 6 dni

*** jako czas terapii wykorzystany w obliczeniach przyjęto maksymalny czas stosowania u pacjentów w podeszłym wieku na podstawie ChPL Torecan tabl. powl./czopki, 6,5 mg – 60 dni

**** jako czas terapii wykorzystany w obliczeniach przyjęto najczęstszy czas stosowania na podstawie ChPL Torecan czopki, 6,5 mg – 1 dzień

^ czas terapii wykorzystany w obliczeniach przyjęto maksymalny czas stosowania na podstawie ChPL Adenuric 80 mg tabletki powlekane – 11 dni

^^ w obliczeniach przyjęto czas terapii wynosi 1 miesiąc oraz że tubka maści wystarcza na miesięczną terapię

ze względu na brak potrzebnych informacji w ChPL Pyridostigmini bromidum, tabl., 60 mg, czas terapii wykorzystany w obliczeniach przyjęto na podstawie ChPL dla produktu leczniczego POLSTIGMINUM, 0,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań stosowanego we wskazaniu zapobieganie i leczenie pooperacyjnego zatrzymania moczu

czas terapii wykorzystany w obliczeniach przyjęto na podstawie ChPL Dicloabak, krople do oczu, roztwór, 1 mg/ml

2. Ograniczenia

Powyższe wartości punktowe stanowią dane do rankingu w zakresie leków objętych zleceniem MZ z uwzględnieniem:

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

Ograniczenia w odniesieniu do kategorii A

Odnalezione wartości wskaźników DALY pochodzą z 2016 r.

W większości analizowanych wskazań odnalezione dane epidemiologiczne nie odnoszą się do populacji pacjentów w wieku powyżej 75 roku życia.

Ograniczenia w odniesieniu do kategorii B

Punkty w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej terapii przyznawano na podstawie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej. W procesie ekstrakcji danych zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- W większości odnalezionych wytycznych brak jest odrębnych zaleceń dla populacji w wieku powyżej 75 roku życia. Tym samym, wytyczne odnoszące się do leczenia konkretnej choroby, które nie uwzględniają szczególnej charakterystyki populacji osób w wieku podeszłym mogą nie stanowić pełnego i precyzyjnego zakresu zaleceń dla ocenianej grupy wiekowej.
- W zależności od analizowanego problemu zdrowotnego różna jest dostępność i aktualność włączonych opracowań.
- W zależności od analizowanego problemu zdrowotnego w odnalezionych wytycznych występują rozbieżności w zakresie oceny siły rekomendacji i jakości włączonych dowodów.
- Terapię z zastosowaniem większości ocenianych leków w populacji osób starszych należy prowadzić z uwzględnieniem chorób współistniejących oraz niewydolności wielonarządowej, charakterystycznej dla tej grupy osób.

Ograniczenia w odniesieniu do kategorii C

Ze względu na konieczność ujednoczenia sposobu oceny leków w ramach rozpatrywanego zlecenia, względem wcześniejszych opracowań przyjęto taki sam zakresu kosztów (min. i max.) dla świadczeniobiorcy za DDD.

Ograniczenia ogólne

- Zestawienie nie stanowi klasyfikacji lub rankingu analizowanych substancji czynnych.
- Zestawione wyniki punktowe nie dostarczają informacji w znaczeniu zaleceń praktyki klinicznej. Przydzielone wartości punktowe nie mogą stanowić podstawy w zakresie rekomendacji do stosowania bądź niestosowania terapii oraz preskrypcji danego leku. Zawarte wyniki nie stanowią informacji w zakresie zasad racjonalnego prowadzenia skoordynowanego i zaplanowanego leczenia farmakologicznego osób w podeszłym wieku.
- Opracowanie nie zawiera analizy możliwych schematów wielolekowych oraz możliwych interakcji. Nie uwzględnia leczenia chorób towarzyszących (terapii „wielochorobowości”), leczenia współistniejących czynników ryzyka oraz innych specjalnych uwarunkowań towarzyszących terapii pacjentów w podeszłym wieku.