



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Levodopum + benserazidum
Levodopum + carbidopum
we wskazaniach innych niż określone w ChPL

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr OT.4321.22.2018

Data ukończenia: 11 grudnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1. Dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona oraz niedobór hydroksylazy tyrozyny	5
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	5
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	5
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	6
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	6
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	7
4. Źródła	8
5. Załączniki	9
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	9
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	10

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-OT-434-55/2015, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 29/2016 z dn 25.01.2016 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne *Levodopum + benserazidum oraz Levodopum + carbidopum* we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona,
- niedobór hydroksylazy tyrozyny.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej,
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego **nie odnaleziono** nowszych wytycznych klinicznych dotyczących dystonii reagującej na lewodopę (w tym niedoboru hydroksylazy tyrozyny), niż przedstawione w raporcie Agencji z 2013 r. nr AOTM-RK-434-18/2013, tj. wytyczne EFNS 2011; w opracowaniu Agencji z 2016 r. (AOTMiT-OT-434-55/2015) wskazano na te same rekomendacje.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EFNS 2011, 2006 (European Federation of Neurological Societies) Europa</p>	<p>W rekomendacjach omówiono następujące możliwości terapeutyczne w zakresie leczenia dystonii pierwotnych: stosowanie toksyny botulinowej, leków antycholinergicznycy, antydopaminergicznycy, lewodopy, baklofenu i klonazepamu, a także leczenie chirurgiczne dystonii szyjnej oraz zabiegi głębokiej stymulacji mózgu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie toksyny botulinowej jako leku pierwszego wyboru w leczeniu dystonii mięśni unerwianych przez nerwy czaszkowe (z wyłączeniem dystonii ustno-żuchwowej) oraz dystonii szyi. (siła zaleceń A); <p>Dostępne dane są w większości niewystarczające do ustalenia skuteczności i bezpieczeństwa innych metod leczenia. Ze względu na brak nowych danych klinicznych, aktualne są wnioski przedstawione w wytycznych z 2006 roku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wskazana jest próba leczenia lewodopą, mającą również znaczenie diagnostyczne – poprawa, przeważnie w odpowiedzi na małą dawkę (50–300 mg/d), przemawia za rozpoznaniem rzadkiej dystonii reagującej na lewodopę (DYT5). Jeśli początkowa próba leczenia lewodopą zakończy się powodzeniem, należy kontynuować leczenie, modyfikując dawkę w zależności od odpowiedzi klinicznej (wskazówka dobrej praktyki klinicznej; w oparciu o klasę IV dowodów, tj. wyniki niekontrolowanych badań, serii przypadków, opisy przypadków i opinie ekspertów). - Lewodopa jest leczeniem z wyboru w przypadku pacjentów cierpiących na dystonię reagującą na lewodopę. Nie odnaleziono wiarygodnych dowodów naukowych na stosowanie tego leku w innych postaciach dystonii. Nie wykazano różnic w odpowiedzi na krótko i długotrwałe podawanie leku. Wiele badań bez grupy kontrolnej wskazuje na skuteczność lewodopy w dawkach od 100 mg/dzień do 750 mg/dzień w leczeniu parkinsonizmu i dystonii. Wykazano odwrotną korelację pomiędzy wielkością dziennej dawki a czasem trwania terapii. <p>Jeżeli w trakcie diagnostyki odnotowano odpowiedź na lewodopę, powinna ona zostać włączona do leczenia. Wielkość dziennej dawki należy dostosować indywidualnie do nasilenia objawów pacjenta (wskazówka dobrej praktyki klinicznej; w oparciu o klasę IV dowodów, tj. wyniki niekontrolowanych badań, serii przypadków, opisy przypadków i opinie ekspertów):</p> <ul style="list-style-type: none"> - stymulacja głębokich struktur mózgu: metoda ta jest odpowiednią opcją terapeutyczną u pacjentów, u których leczenie toksyną botulinową lub innymi lekami nie zapewniło uzyskania zadowalającej poprawy; - inne metody chirurgiczne: wybiórcze odnerwienie obwodowe zalecano wyłącznie w leczeniu dystonii szyi w ośrodkach z odpowiednim doświadczeniem (siła zaleceń: C); dokonałowe podawanie baklofenu zaleca się w leczeniu dystonii wtórnej przebiegającej ze spastycznością (wskazówka dobrej praktyki klinicznej; w oparciu o klasę IV dowodów, tj. wyniki niekontrolowanych badań, serii przypadków, opisy przypadków i opinie ekspertów); wytyczne nie zalecają innych metod chirurgicznych; - fizjoterapia i rehabilitacja: w rekomendacjach wskazano, że aktualnie dostępne dane były wystarczające jedynie do sformułowania zalecenia stosowania przezskórnej stymulacji nerwów unerwiających zginacze przedramienia w leczeniu kurczu pisarskiego (siła zaleceń: B).

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona oraz niedobór hydroksylazy tyrozyny

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających substancje czynne lewodopa + karbidopa, lewodopa + benserazyd w leczeniu dystonii wrażliwej na lewodopę innej niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona oraz w leczeniu niedoboru hydroksylazy tyrozyny (synonim: autosomalna recesywna dystonia wrażliwa na lewodopę). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 4.12.2018 r. w bazach medycznych Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 11.01.2016 r. (w przypadku bazy Embase 2016 r.), tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-OT-434-55/2015. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy, zgodne z kryteriami włączenia do raportu Agencji z 2016 r.

Populacja: pacjenci z dystonią wrażliwą na lewodopę inną niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona (w tym pacjenci z niedoborem hydroksylazy tyrozyny).

Interwencja: lewodopa + karbidopa lub lewodopa + benserazyd.

Komparator: nie dotyczy.

Punkty końcowe: objawy choroby, jakość życia, przeżycie całkowite, profil bezpieczeństwa.

Typ badań: badania kliniczne, serie przypadków (min. 10 pacjentów).

Inne: publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania **nie odnaleziono** badań spełniających kryteria selekcji do przeglądu. Odnalezione publikacje stanowiły opisy przypadków, w związku z czym w niniejszym opracowaniu odstąpiono od opisu charakterystyki i przedstawienia szczegółowych wyników odnalezionych publikacji (Yang 2018, Krim 2018, Kim 2017, Goswami 2017, Jain 2016, Friedman 2016); publikacje te dołączono do materiałów.

Niemniej jednak, należy zauważyć, że autorzy tych publikacji wskazywali na ustępowanie objawów po zastosowaniu małych dawek lewodopy (w odnalezionych publikacjach w większości stosowana w skojarzeniu z karbidopą; dawki lewodopy wahały się od 0,4 mg/kg m.c./dzień do 300 mg dziennie) oraz stałą skuteczność podczas dalszego trwania leczenia. W publikacjach wskazywano na konieczność odpowiedniego dostosowania dawki, aby wyeliminować możliwe objawy niepożądane lewodopy, jak np. dyskinezy i fluktuacje ruchowe. Oprócz lewodopy (+karbidopy lub benserazydu), w razie potrzeby stosowano dodatkowe leczenie objawowe (w zależności od zaobserwowanych objawów).

Podobne wnioski wskazywano w poprzednim raporcie Agencji, gdzie odnaleziono 2 publikacje Nygaard 1991 oraz Hwang 2001. Zgodnie z publikacją Nygaard 1991 (analiza wyników 66 pacjentów), największe korzyści z leczenia odnotowano w przeciągu od kilku dni do kilku miesięcy od rozpoczęcia terapii, gdzie stan pacjenta wracał do „normalnego” bądź „prawie normalnego”. Dzienna dawka leku w wielkości tak małej jak 50 mg (lewodopa w terapii skojarzonej) oraz nieprzekraczająca 3 000 mg w przypadku monoterapii (średnio od 500 do 1000 mg lewodopy) przyniosła największe korzyści. Dyskinezy szczytu dawki wystąpiły u 2 pacjentów otrzymujących najwyższe dawki leku; żaden z pacjentów nie zgłaszał innych przypadków w zakresie fluktuacji ruchowych. W przypadku wyników z publikacji Hwang 2001 (opis wyników 20 pacjentów) wskazano, że w momencie badania u wszystkich pacjentów stosowano przewlekłą terapię lewodopą, której czas trwania wynosił średnio 9,1 lat (zakres 0,5-25 lat). U 16 pacjentów przez cały okres leczenia stosowano tą samą dawkę lewodopy, natomiast 4 pacjentów stopniowo zmniejszyło dawkę lewodopy. Wskazano na odwrotną korelację pomiędzy dzienną dawką lewodopy a czasem trwania terapii. Wszyscy pacjenci przyjmujący lewodopę dłużej niż 10 lat stosowali dawkę < 300 mg/dzień (większość 100 mg/dzień). Żaden pacjent nie cierpiał na związane z lewodopą fluktuacje ruchowe, lecz u 4 występowała wywołana lewodopą dyskineza (łagodna w większości przypadków).

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Patrz rozdział 3.1.2. *Opis badań włączonych do analizy.*

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W odnalezionych opisach przypadków oraz w publikacjach włączonych do opracowania Agencji nr AOTMiT-OT-434-55/2015 wskazywano na możliwe występowanie objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem lewodopy, jak np. dyskinezy i fluktuacje ruchowe.

Poniżej dodatkowo przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL. Należy zauważyć, że dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badań klinicznych dla populacji ze wskazaniami określonymi w ChPL, tj. m.in. w chorobie i zespole Parkinsona.

ChPL Medopar (lewodopa+benserazyd)

Działania niepożądane występujące często (1/100 do <1/10): ból głowy, zaostrzenie objawów w zespole niespokojnych nóg, zawroty głowy, zakażenie z gorączką, katar, zapalenie oskrzeli, suchość w jamie ustnej, biegunka, nudności, zmiany w EKG, zwiększone ciśnienie krwi.

Informacje zebrane po dopuszczeniu produktu do obrotu

Zaburzenia kontroli impulsów: u pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem Madopar, może wystąpić zespół dysregulacji dopaminergicznej; uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsyjne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsyjne lub napadowe objadanie się.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: zgłaszano rzadko przypadki niedokrwistości hemolitycznej, przemijającej leukopenii i małopłytkowości. Dlatego w przypadku długotrwałego leczenia produktami zawierającymi lewodopę, pacjenci powinni być poddawani regularnym badaniom czynności nerek i wątroby oraz morfologii krwi.

Zaburzenia układu nerwowego: w późniejszym okresie leczenia mogą występować dyskinezy (na przykład ruchy płasawicze i atetotyczne). Można ją zazwyczaj eliminować lub ograniczyć poprzez zmniejszanie dawki leku. W przypadku dłuższego okresu leczenia mogą także występować wahania odpowiedzi na leczenie. Obejmują one objawy zamrożenia, dystonie końca dawki i zespół przełączenia „on-off”. Powyższe zaburzenia można zazwyczaj wyeliminować lub ograniczyć poprzez odpowiednie dobranie dawki leku lub przez podawanie mniejszych pojedynczych dawek w krótszych odstępach czasu. W celu uzyskania silniejszego efektu terapeutycznego można ponownie zwiększyć dawkę. Przyjmowanie produktu Madopar jest związane z występowaniem senności. W bardzo rzadkich przypadkach było ono związane z występowaniem epizodów znacznej senności w ciągu dnia oraz epizodów nagłego zasypiania.

Zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie ortostatyczne można na ogół zmniejszyć przez zredukowanie dawki produktu Madopar.

Zaburzenia żołądka i jelit: działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występują głównie we wczesnym okresie leczenia i można je w znacznym stopniu ograniczyć poprzez przyjmowanie produktu Madopar z posiłkiem, popijanie leku płynem bądź powolne zwiększanie jego dawki.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: w zespole niespokojnych nóg może wystąpić zjawisko nasilenia objawów (przesunięcie objawów w czasie z okresu wieczora/nocy na wczesne popołudnie i wieczór przed przyjęciem kolejnej nocnej dawki) – jest to najczęstsze działanie niepożądane związane z długotrwałym leczeniem dopaminergicznym.

Badania diagnostyczne: może wystąpić zmiana zabarwienia moczu. Zwykle mocz przyjmuje odcień czerwony, a po odstaniu ciemnieje. Zmiana koloru lub zabarwienia może dotyczyć też innych płynów ustrojowych i tkanek, w tym śliny, języka, zębów i błony śluzowej jamy ustnej.

ChPL Nakom, Nakom mite (lewodopa+karbidopa)

Działania niepożądane, jakie często występują u pacjentów przyjmujących lewodopę z karbidopą związane są z ośrodkowym działaniem neurofarmakologicznym dopaminy. Zmniejszenie dawek leku może zmniejszyć nasilenie tych reakcji. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą dyskinezy, w tym przypominające płasawicę, dystonie i inne ruchy mimowolne oraz nudności. Drgania mięśni i kurcz powiek mogą sygnalizować konieczność zmniejszenia dawki leku.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół dysregulacji dopaminowej (ang. *dopamine dysregulation syndrome*, DDS) jest uzależnieniem obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą. Pacjenci, u których występuje powyższe zaburzenie, wykazują zaburzenie kompulsywne związane z przyjmowaniem większych dawek leku niż zalecane do opanowania objawów motorycznych, co może w niektórych przypadkach powodować ciężkie dyskinezy.

ChPL Sinemet CR 200/50

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były dyskinezy (ruchy mimowolne). Występują one częściej podczas stosowania produktu Sinemet CR 200/50 niż podczas stosowania produktu Sinemet tabletki.

Inne działania niepożądane również występujące często (tzn. powyżej 2%) to: nudności, omamy, splątanie, zawroty głowy, ruchy płasawicze i suchość w ustach. Rzadziej (1-2%) występowały: zaburzenia snu, dystonie, senność, bezsenność, depresja, astenia, wymioty i anoreksja. (...)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ karbidopa umożliwia przeniknięcie do mózgu większej ilości lewodopy i w konsekwencji powstanie większej ilości dopaminy, u pacjentów leczonych poprzednio wyłącznie lewodopą mogą wystąpić dyskinezy. (...)

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Sinemet CR 200/50 pacjentom po przebytych zawałach serca, u których występują zaburzenia rytmu pochodzenia przedsionkowego, zatokowego lub komorowego. U tych chorych należy szczególnie starannie monitorować czynność serca w początkowym okresie dostosowywania dawki.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania **nie odnaleziono badań spełniających kryteria selekcji do przeglądu** (zastosowano kryteria selekcji przedstawione w raporcie AOTMiT-OT-434-55/2015). Odnalezione publikacje stanowiły opisy przypadków, w związku z czym w niniejszym opracowaniu odstępiono od opisu charakterystyki i przedstawienia szczegółowych wyników odnalezionych publikacji. W niniejszym raporcie skrótkowo przedstawiono wnioski z poprzedniego opracowania Agencji.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Friedman 2016	What Is Not in the Name? Dopa-Responsive Dystonia May Respond to More Than L-Dopa. <i>Pediatric Neurology</i> 59 (2016) 76e80
Goswami 2017	Goswami JN., et al. An Indian Family with Tyrosine Hydroxylase Deficiency. <i>Indian Pediatr.</i> 2017 Jun 15;54(6):499-501.
Hwang 2001	Hwang WJ et al., The long-term response to levodopa in dopa-responsive dystonia. <i>Parkinsonism and Related Disorders</i> 8 (2001) 1-5.
Jain 2016	Jain R., et al. Delayed Diagnosis of Dopa responsive Dystonia in Two Sibling. <i>Indian Pediatr.</i> 2016 May 8;53(5):427-8.
Kim 2017	Kim MS., et al. Dopa-responsive dystonia presenting with predominant hemifacial dystonia. <i>Acta Neurol Belg.</i> 2017 Dec;117(4):955-956. doi: 10.1007/s13760-017-0771-1. Epub 2017 Mar 24.
Krim 2018	Krim E. et al. Mutation in the GCH1 gene with dopa-responsive dystonia and phenotypic variability. <i>Neurol Genet.</i> 2018 Apr; 4(2): e231.
Nygaard 1991	Nygaard TG et al., Dopa-responsive dystonia: long-term treatment response and prognosis. <i>Neurology.</i> 1991 Feb; 41:174-81.
Yang 2018	Yang CC et al. A novel missense mutation of the GTP cyclohydrolase 1 gene in a Taiwanese family with dopa-responsive dystonia: A case report. <i>Clin Neurol Neurosurg.</i> 2018 Feb;165:21-23. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.12.018. Epub 2017 Dec 26.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

EFNS 2011	M.A. Albanese, EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias, <i>European Journal of Neurology</i> 2011, 18: 5–18
EFNS 2006	M.A. Albanese, A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force, <i>European Journal of Neurology</i> 2006, 13: 433–444

Pozostałe publikacje

ChPL Sinemet	https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6112
ChPL Madopar	https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19380
ChPL Nakom	https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4526
ChPL Nakom mite	https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Captcha.aspx?id=4527
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. Raport Nr: AOTM-RK-434-18/2013. Warszawa, 12 grudnia 2013 r.
AOTMiT-OT-434-55/2015	Levodopum + benserazidum, Levodopum + carbidopum we wskazaniach: dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr. AOTMiT-OT-434-55/2015. Warszawa, 20 stycznia 2016 r.
MZ 2018	Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
ORP 29/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 29/2016 z dn 25.01.2016 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne Levodopum + benserazidum oraz Levodopum + carbidopum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

- Zakres wskazań objętych refundacją:
<1> choroba i zespół Parkinsona
- Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją:
<1> dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona
<2> niedobór hydroksylazy tyrozyny

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy								
Levodopum + benserazidum								
Madopar, kaps., 200+50 mg	100 szt.	5909990095216	85,00	89,25	101,95	101,32	ryczałt	4,19
Madopar 125 mg, kaps., 100+25 mg	100 szt.	5909990095018	42,50	44,63	53,33	50,66	ryczałt	5,87
Madopar 125 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg	100 szt.	5909990748723	42,50	44,63	53,33	50,66	ryczałt	5,87
Madopar 250 mg, tabl., 200+50 mg	100 szt.	5909990095117	85,00	89,25	101,95	101,32	ryczałt	4,19
Madopar 62,5 mg, kaps., 50+12,5 mg	100 szt.	5909990094912	21,25	22,31	27,96	25,33	ryczałt	5,83
Madopar 62,5 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50+12,5 mg	100 szt.	5909990748624	21,25	22,31	27,96	25,33	ryczałt	5,83
Madopar HBS, kaps., 100+25 mg	100 szt.	5909990377510	42,50	44,63	53,33	50,66	ryczałt	5,87
Levodopum + carbidopum								
Nakom, tabl., 250+25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990175215	65,57	68,85	82,59	82,59	ryczałt	4,44
Nakom Mite, tabl., 100+25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990175314	39,96	41,96	50,66	50,66	ryczałt	3,20
Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg	100 szt.	5909990020416	78,24	82,15	94,84	94,84	ryczałt	3,56

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed) na dzień 04.12.2018 r.

#1	carbidopa	3219
#2	benserazide	1440
#3	(carbidopa) OR benserazide	4435
#4	dopa responsive dystonia	492
#5	tyrosine hydroxylase deficiency	53
#6	(dopa responsive dystonia) OR tyrosine hydroxylase deficiency	521
#7	(((carbidopa) OR benserazide)) AND ((dopa responsive dystonia) OR tyrosine hydroxylase deficiency)	36
#8	Search (((tyrosine hydroxylase deficiency) OR dopa responsive dystonia)) AND ((benserazide) OR carbidopa) Filters: Publication date from 2016/01/01	3

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (przez Ovid) na dzień 04.12.2018 r.

1	carbidopa.af.	7743
2	benserazide.af.	2998
3	1 or 2	9636
4	dopa responsive dystonia.af.	627
5	tyrosine hydroxylase deficiency.af.	98
6	4 or 5	695
7	3 and 6	129
8	7 and 2016:2019.(sa_year).	22

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library na dzień 04.12.2018 r.

#1	carbidopa	803
#2	benserazide	263
#3	#1 or #2	989
#4	dopa responsive dystonia	7
#5	tyrosine hydroxylase deficiency	15
#6	#4 or #5	22
#7	#3 and #6	0