



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezysie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## Opinia Rady Przejrzystości

nr 48/2024 z dnia 15 kwietnia 2024 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne levodopum + benserazidum, levodopum + carbidopum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny.

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancje czynne levodopum + benserazidum, levodopum + carbidopum we wskazaniach pozarejestacyjnych: dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny.*

### Uzasadnienie

*Dystonia polega na przetrwałych, powtarzających się skurczach mięśni powodujących skręcające ruchy różnych części ciała lub nieprawidłową postawę. Dystonia może obejmować wszystkie mięśnie szkieletowe, w tym mięśnie kończyn, mięśnie osiowe i mięśnie unerwiane przez nerwy czaszkowe.*

*Dystonia wrażliwa na lewodopę jest uwarunkowana genetycznie i jest chorobą rzadką. Dziedziczona zwykle w sposób autosomalnie dominujący. Mutacja dotyczy genu dla GTP-cyklohydroksylazy I, powoduje spadek stężenia tetrahydrobiopteryny – kofaktora hydroksylazy tyrozynowej. Znacznie rzadziej choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Mutacja dotyczy wówczas genu dla hydroksylazy tyrozyny. Wymienione enzymy uczestniczą w procesie syntezy dopaminy.*

*Lewodopa stosowana jest głównie w chorobie Parkinsona. Lek jest bezpośrednim prekursorem w biosyntezie dopaminy. Benserazyd oraz karbidopa są inhibitorami dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych, w krążeniu obwodowym zapobiegają metabolizmowi lewodopy do dopaminy zwiększając ilość lewodopy docierającej do mózgu. Dzięki temu możliwe jest stosowanie mniejszych dawek*

*lewodopy i ograniczenie nasilenia działań niepożądanych wywoływanych syntetyzowaną obwodowo dopaminą.*

*Nie odnaleziono jakichkolwiek nowo opublikowanych badań oceniających skuteczność lewodopy w przedmiotowych wskazaniach. Wyniki wcześniejszych analiz Agencji (OT.4221.26.2021, OT.4221.22.2018, AOTM-RK-434-18/2013) wskazują m.in. na to, że z uwagi na rzadkie występowanie przedmiotowych wskazań (tj. dystonii wrażliwej na lewodopę, niedoboru hydroksylazy tyrozyny) dostępne dowody naukowe są nieliczne i obejmują głównie serie przypadków lub opisy pojedynczych przypadków. Największe opublikowane dotychczas badanie obejmowało 20 pacjentów (jednoramienne, retrospektywne, Hwang 2001). Pacjenci leczeni lewodopą dobrze reagowali na leczenie, nawet w bardzo długim okresie obserwacji (dla niektórych pacjentów okres obserwacji wyniósł 25 lat). Łagodne dyskinezy wystąpiły u ok. 20% pacjentów i ustępowały po zmniejszeniu dawki lewodopy przy zachowaniu odpowiedzi na leczenie.*

*Próba leczenia lewodopą ma znaczenie diagnostyczne, poprawa w odpowiedzi na małą dawkę (50–300 mg/d), przemawia za rozpoznaniem dystonii reagującej na lewodopę. 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. Przeciętna dawka podtrzymująca wynosi dwa lub trzy razy dziennie po 100 mg lewodopy w połączeniu z inhibitorem dekarboksylazy dopa.*

*Zbyt późne lub nieprawidłowe rozpoznanie i nierozpoczęcie prawidłowego leczenia prowadzi do kalectwa związanego z nasilonymi ruchami dystonicznymi oraz deformacjami układu kostnego. 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. 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.*

*Kod ATC: N04 BA02, leki stosowane w chorobie Parkinsona, Lewodopa i inhibitor dekarboksylazy: Lewodopa + benserazyd (produkty lecznicze: Madopar, Xevoben), Lewodopa + karbidopa (produkt leczniczy Nakom).*

*Alternatywę w ocenianych wskazaniach stanowi zwykle brak leczenia, lub leczenie objawowe. Dostępne dane są w większości niewystarczające do ustalenia skuteczności i bezpieczeństwa innych metod leczenia niż lewodopą (EFNS 2011).*

*Populację docelową oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych na ok. 100 pacjentów rocznie. Przyjmując zapotrzebowanie na leki zgodnie z danymi badań klinicznych oraz średni koszt z perspektywy płatnika publicznego za jedno opakowanie leku na podstawie danych SWIAD-NFZ (53 zł), koszty leczenia pacjentów z przedmiotowymi wskazaniem w Polsce wynoszą ok. 21 tys. zł rocznie.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem (nazwa i numer opracowania; tytuł opracowania – np. opracowania nr: WS.422.11.2024; „ewodopa + benserazyd, Lewodopa + karbidopa we wskazaniu: dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny”; data ukończenia opracowania: 11 kwietnia 2024 r., będącego aktualizacją do raportu nr OT.4221.26.2021.