



Opinia Rady Przejrzystości
nr 369/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w leczeniu genetycznie uwarunkowanego niedoboru aktywności hydroksylazy tyrozyny (dystonii Segawy).

Uzasadnienie

Niedobór aktywności hydroksylazy tyrozyny jest przyczyną deficytu neuroprzekątnictwa dopaminergicznego manifestującego się dystonią Segawy, nazywaną też dystonią wrażliwą na lewodopę. Zespół ten charakteryzuje się występowaniem objawów dystonicznych jak również objawów parkinsonowskich a także bardzo dobrą odpowiedzią kliniczną na leczenie przy pomocy niewielkich dawek lewodopy.

Chociaż nie są dostępne badania wysokiej jakości potwierdzające skuteczność lewodopy w dystonii Segawy, to jednak doniesienia kliniczne słabszej jakości, a także standardy postępowania klinicznego jednoznacznie wskazują na jej użyteczność w tej chorobie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **levodopum + benserazidum** oraz **levodopum + carbidopum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków



spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
650	Levodopum + Benserazidum	Madopar, kaps., 12,5+50 mg, 100 kaps. , 5909990094912	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy	Leczenie dystonii wrażliwej na lewodopę
651		Madopar, kaps., 100+25 mg, 100 kaps. , 5909990095018		
652		Madopar, tabl. , 50+200 mg, 100 tabl., 5909990095117		
653		Madopar, kaps., 50+200 mg, 100 kaps. , 5909990095216		
654		Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 12,5+50 mg, 100 tabl., 5909990748624		
655		Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg, 100 tabl., 5909990748723		
656		Madopar HBS, kaps., 100+25 mg, 100 kaps. , 5909990377510		
657	Levodopum + Carbidopum	Nakom, tabl. , 250+25 mg, 100 tabl. (10 blist.po 10 szt.), 5909990175215	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy	Leczenie dystonii wrażliwej na lewodopę
658		Nakom Mite, tabl. , 100+25 mg, 100 tabl., 5909990175314		
659		Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg, 100 tabl. (but.), 5909990020416		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Po chorobie Parkinsona, dystonia jest drugim co do częstości występowania zaburzeniem ruchowym. 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 pojawiająca się tylko w czasie ruchu dowolnego, np. przy mówieniu lub chodzeniu, nazywana jest dystonią kinetyczną, aktywowaną ruchem. Skurcze dystoniczne pojawiające się wyłącznie podczas wykonywania jednej, określonej czynności dowolnej są charakterystyczne dla kurczu pisarskiego i kurczu muzyków.

Dystonia wrażliwa na lewodopę (ang. dopa-responsive dystonia – DRD, Syndrom Segawa), po raz pierwszy opisana w 1976 r. przez Segawę i wsp., należy do grupy „dystonii plus”, w której oprócz nieprawidłowego napięcia mięśni oraz związanych z tym zaburzeń ruchu i postawy często występują objawy zespołu parkinsonowskiego. Schorzenie uwarunkowane jest genetycznie, w klasyfikacji dystonii dziedzicznych określane jako DYT 5, dziedziczone 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. Zdolność wiązania receptorów prądkowia jest prawidłowa lub podwyższona.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Levodopum + Benserazidum

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, Lewodopa i inhibitor dekarboksylazy.

Kod ATC: N04 BA02

Produkt leczniczy Madopar

Lek został pierwszy raz dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 08.07.1981.

Każda tabletką, tabletką do sporządzania zawiesiny doustnej lub kapsułka produktu Madopar zawiera lewodope i benzerazyd (w postaci chlorowodoru) w stosunku 4:1 (Levodopum + Benserazidum)

Mechanizm działania.

Choroba Parkinsona – Dopamina, która działa w mózgu jako neuroprzekaźnik, w zwojach podstawy mózgu pacjentów z chorobą Parkinsona występuje w niedostatecznej ilości. Lewodopa (L-DOPA) jest bezpośrednim prekursorem w biosyntezie dopaminy. Ze względu na zdolność przenikania przez barierę krew-mózg, jest stosowana jako prolek w celu zwiększenia stężenia dopaminy, która nie ma zdolności penetracji tej bariery. Po wnikięciu do ośrodkowego układu nerwowego lewodopa jest metabolizowana do dopaminy przez dekarboksylazę aromatycznych L-aminokwasów.

Po podaniu L-DOPA ulega szybkiej dekarboksylacji do dopaminy zarówno w mózgu, jak i w tkankach pozamózgowych. Z tego powodu większa część L-DOPA staje się niedostępna dla zwojów podstawy mózgu, a utworzona obwodowo dopamina powoduje często działania niepożądane. Dlatego blokowanie pozamózgowej dekarboksylacji lewodopy jest bardzo korzystne. Można to osiągnąć przez równoczesne podawanie lewodopy i benzerazydu, inhibitora dekarboksylazy o działaniu obwodowym.

Produkt Madopar jest lekiem złożonym zawierającym obydwie substancje w stosunku 4:1 – który sprawdził się w badaniach klinicznych i w zastosowaniu terapeutycznym – i jest równie skuteczny jak większe dawki lewodopy podanej w postaci leku prostego.

Produkt jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji.

Nie wykazano, czy benzerazyd przenika do mleka matki. Dlatego nie należy karmić piersią w trakcie leczenia produktem Madopar, gdyż nie można wykluczyć wystąpienia wad rozwojowych układu kostnego dziecka.

Levodopum + Carbidopum

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, Lewodopa i inhibitor dekarboksylazy.

Kod ATC: N04 BA02

Produkt leczniczy Nakom

Lek został pierwszy raz dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 25.05.1999.

Każda tabletką zawiera 250 mg lewodopy (Levodopum) i 25 mg karbidopy (Carbidopum) w postaci karbidopy jednowodnej.

Produkt leczniczy Nakom Mite

Lek został pierwszy raz dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 25.05.1999.

Każda tabletką zawiera 100 mg lewodopy (Levodopum) i 25 mg karbidopy (Carbidopum) w postaci karbidopy jednowodnej.

Produkt leczniczy Sinemet CR200/50

Lek został pierwszy raz dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 19.05.1993.

1 tabletką o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 200 mg lewodopy i 50 mg karbidopy (Levodopum + Carbidopum), co odpowiada 50 mg karbidopy bezwodnej.



Karbidopa jest inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych w krążeniu obwodowym. Zapobiega metabolizmowi lewodopy do dopaminy w krążeniu obwodowym, zwiększając ilość lewodopy docierającej bezpośrednio do mózgu. Dzięki temu możliwe jest stosowanie mniejszych dawek lewodopy a tym samym zmniejsza się ilość i nasilenie działań niepożądanych.

Produkty zawierające lewodopę i karbidopę są przeciwwskazane u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji. Nie należy ich również stosować w trakcie karmienia piersią..

Alternatywne technologie medyczne

Brak komparatorów w wnioskowanym wskazaniu. Dystonia reagująca na lewodopę jako jedyna z dystonii reaguje na niskie dawki lewodopy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku wyszukiwania na stronach PubMed, EmBase(OVID) oraz Cochrane odnaleziono 5 publikacji włączonych do mniejszego opracowania: 2 opisy przypadku (Budrewicz 2006, Furuya 2006), 2 opisy serii przypadków (Tsao 2012, Yosunkaya 2011), 1 badanie obserwacyjne (Hwang 2001). Pozostałe odnalezione publikacje zostały uwzględnione w opisanych rekomendacjach klinicznych (Albanese 2006, Albanese 2011).

W ramach włączonych badań opisano diagnostykę, leczenie oraz jego efekty u 27 pacjentów. Wszyscy wykazywali zdecydowaną poprawę po zastosowaniu niewielkich dawek lewodopy. U części pacjentów pierwotna diagnoza była błędna i dopiero po niepowodzeniu zastosowanego schematu leczenia, lekarze prowadzący rozpoczęli terapię lewodopą.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie odnaleziono wiarygodnych danych na temat populacji chorych z dystonią reagującą na lewodopę. Pacjenci w trakcie leczenia przyjmują dawkę około 300 mg/dzień. Przy zastosowanie preparatu Nakom (250 mg L-dopa, 100 tab., najwyższa z dawek dostępnych na rynku, wysokość limitu finansowania 69,08 zł), koszt rocznej terapii jednego pacjenta wyniesie dla NFZ ok. 305 zł.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendację kliniczne dotyczące dystonii reagującej na lewodopę: Albanese 2006 oraz jej aktualizację Albanese 2011.

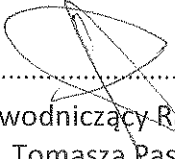
Lewodopa jest leczeniem z wyboru w przypadku pacjentów cierpiących na dystonię reagującą na lewodopę. Nie odnaleziono wiarygodnych dowodów naukowych na stosowanie tego leku w innych postaciach dystonii. Nie wykazano różnic w odpowiedzi na krótko i długotrwałe podawanie leku. Wiele badań bez grupy kontrolnej 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.

Jeżeli w trakcie diagnostyki wystąpiła odpowiedź na lewodopę, powinna zostać włączona do leczenia. Wielkość dziennej dawki należy dostosować indywidualnie do siły objawów pacjenta.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.


.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierskiego

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-18/2013, Stosowanie levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych., grudzień 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.