



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lewodopa i benserazyd
Lewodopa i karbidopa
we wskazaniach:

dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby
i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny

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

Opracowanie nr: OT.4221.26.2021
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.22.2018)

Data ukończenia: 5.05.2021

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna..

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	6
3.1. Dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona oraz niedobór hydroksylazy tyrozyny	6
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	6
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	6
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	6
3.2. Podsumowanie.....	10
4. Źródła.....	11
5. Załączniki.....	12
5.1. Wykaz leków zawierających lewodopę i benserazyd oraz lewodopę i karbidopę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania.....	12
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	12

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.22.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 331/2018 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych lewodopa i benserazyd oraz lewodopa i karbidopa we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

2. Rekomendacje kliniczne

W 23.04.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne: <https://ptneuro.pl/>
- European Academy of Neurology: <https://www.ean.org/>
- American Academy of Neurology: <https://www.aan.com/>
- National Institute for Health and Clinical Excellence: <https://www.nice.org.uk/>
- Association of British Neurologists: <https://www.theabn.org/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *tyrosine hydroxylase deficiency, dopa responsive dystonia, guidelines*.

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) i z 2018 r. (OT.4321.22.2018) wskazano na te same rekomendacje. Poniżej przedstawiono wytyczne z 2011 r.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<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 antycholinergicznych, antydopaminergicznych, 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). <p><i>Siła zaleceń: A uznane za skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe; B prawdopodobnie skuteczne, nieskutecznie lub szkodliwe</i></p>

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

Analicy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających lewodopę i benserazyd oraz lewodopę i karbidopę we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.04.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 04.12.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.22.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

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.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania **nie odnaleziono** badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Odnaleziono 8 publikacji: *Bendi 2018, Bijarnia-Mahay 2020, Couto 2019, Daida 2019, Dong 2020, Ferese 2018, Trau 2020, Wassenberg 2020*. Były to opisy przypadków i serie przypadków z opisem maksymalnie 3 pacjentów, w związku z tym odstąpiono od przedstawiania ich wyników i dołączono je do materiałów. Należy jednak zauważyć, że wyniki przedstawione w odnalezionych opisach przypadków są zbieżne z tymi podsumowanymi w poprzednim opracowaniu Agencji (OT.4321.22.2018).

W odnalezionych publikacjach autorzy wskazywali na ustępowanie objawów u większości pacjentów po rozpoczęciu leczenia lewodopą w skojarzeniu z karbidopą lub benserazydem. Efekt ten w większości przypadków utrzymywał się podczas długotrwałego leczenia. Pojawienie się działań niepożądanych, związanych z leczeniem lewodopą, w postaci dyskinez i fluktuacji ruchowych wymaga dostosowania dawki i/lub dodatkowego leczenia objawowego.

W wyżej wymienionych publikacjach w większości stosowano lewodopę w skojarzeniu z karbidopą. Stosowano dawki lewodopy od 0,5 mg/kg m.c./dzień do 500 mg dziennie.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Patrz rozdział 3.1.2 *Opis badań włączonych do analizy*.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania na podstawie ChPL. Dane te uzyskano na podstawie badań klinicznych w których populacja była zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym leków (m.in. choroba i zespół Parkinsona).

ChPL Madopar (lewodopa+benserazyd)

Działania niepożądane występujące często (1/100 do <1/10): ból głowy, nasilenie objawów w zespole niespokojnych nóg, zawroty głowy, zakażenie z gorączką, nieżyt nosa, zapalenie oskrzeli, suchość w jamie ustnej, biegunka, nudności, zmiany w EKG (arytmia), wzrost ciśnienia krwi.

Informacje zebrane po dopuszczeniu produktu do obrotu

Po dopuszczeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane produktu Madopar (częstość nieznana oznacza, że nie może być określona na podstawie dostępnych danych), w oparciu o zgłoszenia spontaniczne i opisy przypadków w literaturze.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, małopłytkowość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszony apetyt

Zaburzenia psychiczne: zespół dysregulacji dopaminowej, stan splątania, depresja, pobudzenie, lęk, bezsenność, halucynacje, urojenia, dezorientacja, patologiczna skłonność do hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsyjne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, napadowe objadanie się, zespół zaburzeń odżywiania

Zaburzenia układu nerwowego: brak smaku, zaburzenia smaku, dyskinezja (ruchy płaśawicze i atetotyczne), fluktuacje odpowiedzi terapeutycznej, zamrożenie, pogorszenie końca dawki, zespół przełączenia „on-off”, zespół niespokojnych nóg, senność, nagły napad snu

Zaburzenia serca: arytmia

Zaburzenia naczyńniowe: niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, biegunka, zmiana zabarwienia śliny, zmiana zabarwienia języka, zmiana zabarwienia zębów, zmiana zabarwienia błony śluzowej jamy ustnej

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd, wysypka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, chromaturia

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 regularnej ocenie morfologii krwi, czynności nerek i wątroby.

Zaburzenia układu nerwowego: w późniejszym okresie leczenia mogą występować dyskinezy (na przykład ruchy płaśawicze 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. Można następnie podjąć próbę zwiększenia dawki w celu uzyskania silniejszego efektu terapeutycznego. Przyjmowanie produktu Madopar jest związane z występowaniem senności. W bardzo rzadkich przypadkach było ono związane z występowaniem epizodów nadmiernej senności w ciągu dnia oraz epizodów nagłego zasypiania.

W zespole niespokojnych nóg może wystąpić zjawisko nasilenia objawów (przesunięcie objawów w czasie z występujących wieczorem/w nocy na objawy pojawiające się wczesnym popołudniem i wieczorem, przed przyjęciem kolejnej nocnej dawki). Takie przesunięcie czasowe jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym z długotrwałym leczeniem dopaminergicznym

Zaburzenia naczyńniowe: 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 niewielkim posiłkiem ubogim w białko, popijanie leku płynem bądź powolne zwiększanie jego dawki.

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 (levodopa+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. W badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano również inne działania niepożądane, do których należą (wymieniono tylko te występujące często):

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: jadłowstręt.

Zaburzenia psychiczne: omamy, splątanie, senność, ospałość, koszmary senne, uczucie zmęczenia, bezsenność, depresja (bardzo rzadko z próbami samobójczymi), euforia, otępienie, zaburzenia psychotyczne (w tym wyobrażenia i urojenia paranoidalne), urojenia, zwiększona motywacja.

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi dopaminergicznymi produktami leczniczymi zawierającymi lewodopę (w tym Nakom) może wystąpić patologiczna skłonność do hazardu, zwiększone libido, nadmierna aktywność seksualna, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub robienie zakupów, napadowe lub kompulsywne objadanie się.

Zaburzenia układu nerwowego: dyskinezy, płasawica, dystonia, zaburzenia pozapiramidowe i ruchu, efekt włączenia-wyłączenia („on-off”).

Po kilku miesiącach lub latach od rozpoczęcia leczenia obserwowano spowolnienie ruchowe, („efekt on-off”) związane prawdopodobnie z postępowaniem choroby.

Konieczne być może dostosowanie dawki i ustalenie odstępów czasu pomiędzy kolejnymi dawkami.

W trakcie przyjmowania lewodopy występuje senność oraz bardzo rzadko znaczne nasilenie senności w ciągu dnia i napady nagłego zasypiania.

Zaburzenia serca: kołatanie serca, nieregularna czynność serca.

Zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie ortostatyczne, skłonność do zasłabnięć, omdlenia.

Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, gorzki posmak w jamie ustnej.

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. (...)

Do innych działań niepożądanych, które obserwowano w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu, należą:

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie masy ciała.

Zaburzenia psychiczne: pobudzenie, lęk, dezorientacja, zaburzenia psychotyczne, w tym wyobrażenia i urojenia paranoidalne. Podczas stosowania lewodopy obserwowano senność, a w bardzo rzadkich przypadkach znaczne nasilenie senności w ciągu dnia z epizodami nagłego zaśnięcia, zespół dysregulacji dopaminowej.

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.

Zaburzenia kontroli impulsów

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produkt Sinemet CR 200/50, może wystąpić uzależnienie od hazardu (rzadko), zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsyjne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsyjne lub napadowe objadanie się.

Zaburzenia układu nerwowego: złośliwy zespół neuroleptyczny, zmniejszenie sprawności umysłowej, parestezje, uczucie zmęczenia, ból głowy, zaburzenia pozapiramidowe i zaburzenia ruchowe, upadek, zaburzenia chodzenia, kurcze mięśni, zjawisko on-off.

Zaburzenia serca: kołatanie serca.

Zaburzenia naczyńiowe: hipotonia ortostatyczna.

Zaburzenia żołądka i jelit: zaparcie, biegunka, niestrawność, ból brzucha, ciemny kolor śliny.

Zaburzenia układu immunologicznego: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: ból w klatce piersiowej, omdlenie.

Zaburzenia oka: niewyraźne widzenie.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: zaczerwienienie, łysienie, wysypka, ciemny pot.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: ciemny mocz.

Inne działania niepożądane zgłaszane w przypadku stosowania lewodopy lub lewodopy w skojarzeniu z karbidopą, które mogą wystąpić podczas przyjmowania produktu Sinemet CR 200/50:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: leukopenia, niedokrwistość hemolityczna i niehemolityczna, małopłytkowość, agranulocytoza.

Zaburzenia psychiczne: depresja ze skłonnościami samobójczymi, euforia, ośpienie.

Zaburzenia układu nerwowego: ataksja, drętwienie, nasilenie drżenia rąk, skurcze mięśniowe, skurcz powiek, szczękocisk, ujawnienie się utajonego zespołu Hornera.

Zaburzenia oka: podwójne widzenie, rozszerzenie źrenic, napadowe przymusowe patrzenie w górę.

Zaburzenia serca: zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia naczyńiowe: nadciśnienie tętnicze, zapalenie żył.

Zaburzenia żołądka i jelit: gorzki smak, ślinotok, dysfagia, bruksizm, czkawka, krwawienie z przewodu pokarmowego, wzdęcia, uczucie palenia języka, rozwój wrzodu dwunastnicy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: nasilone wydzielanie potu.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: priapizm.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zwiększenie masy ciała, obrzęk, osłabienie, omdlenie, chrypka, ogólne złe samopoczucie, uderzenia gorąca, uczucie pobudzenia, niezwykle przebieg ruchów oddechowych, czerniak złośliwy, czerwienica Henocha i Schönleina.

Stwierdzono występowanie drgawek; nie wykazano jednak ich związku ze stosowaniem lewodopy ani produktu zawierającego lewodopę i karbidopę.

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. Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono badań spełniających kryteria wyszukiwania. W opracowaniu podsumowano wyniki odnalezionych opisów przypadków i są one zbieżne z tymi opisanymi w poprzednim opracowaniu Agencji (OT.4321.22.2018). W odnalezionych publikacjach autorzy wskazywali na ustępowanie objawów u większości pacjentów po rozpoczęciu leczenia lewodopą w skojarzeniu z karbidopą lub benserazydem. Efekt ten w większości przypadków utrzymywał się podczas długotrwałego leczenia. Pojawienie się działań niepożądanych, związanych z leczeniem lewodopą, w postaci dyskinez i fluktuacji ruchowych wymaga dostosowania dawki i/lub dodatkowego leczenia objawowego.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bendi 2018** Bendi, Venkata Sunil, James Shou, Sanju Joy, i Diego Torres-Russotto. 2018. „Motor Fluctuations and Levodopa-Induced Dyskinesias in Dopa-Responsive Dystonia”. *Parkinsonism and Related Disorders* 50: 126–27. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.011>.
- Bijarnia-Mahay 2020** Bijarnia-Mahay, Sunita, Vivek Jain, i Beat Thöny. 2020. „Tyrosine Hydroxylase Deficiency-Clinical Insights and a Novel Deletion in TH Gene in an Indian Patient”. *JMD Reports* 53 (1): 12–15. <https://doi.org/10.1002/jmd.12111>.
- Couto 2019** Couto, Christian Marques, Fernando dos Santos Coimbra, Olimar Leite de Assis Cunha, Antonio Pedro Vargas, i Lucia Willadino Braga. 2019. „A Severe L-Dopa Responsive Dystonia With Slow and Continuous Improvement in a Patient With a Novel Mutation in the Tyrosine Hydroxylase Gene”. *Movement Disorders Clinical Practice* 6 (6): 486–87. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12769>.
- Daida 2019** Daida, Kensuke, Kenya Nishioka, Yasushi Shimo, Atsushi Umemura, Hiroyo Yoshino, i Nobutaka Hattori. 2019. „Deep Brain Stimulation Shows High Efficacy in Two Patients with GCH1 Variants”. *Parkinsonism and Related Disorders* 65: 277–78. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.06.002>.
- Dong 2020** Dong, Han-Yu, Jun-Yan Feng, Xiao-Jing Yue, Ling Shan, i Fei-Yong Jia. 2020. „Dopa-Responsive Dystonia Caused by Tyrosine Hydroxylase Deficiency: Three Cases Report and Literature Review”. *Medicine* 99 (33): e21753. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021753>.
- Ferese 2018** Ferese, Rosangela, Simona Scala, Francesca Biagioni, Nicola Modugno, Marianna Storto, Stefano Ruggieri, Stefano Gambardella, i in. 2018. „Heterozygous PLA2G6 Mutation Leads to Iron Accumulation within Basal Ganglia and Parkinson’s Disease”. *Frontiers in Neurology* 9 (JUL): 536. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00536>.
- Trau 2020** Trau, Steven P., William B. Gallentine, i Mohamad A. Mikati. 2020. „Child Neurology: A Young Child with an Undiagnosed Case of Dystonia Responsive to L-Dopa”. *Neurology* 94 (7): 326–28. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008963>.
- Wassenberg 2020** Wassenberg, Tessa, Meyke I. Schouten, Rick C. Helmich, Michèl A. A. P. Willemsen, Erik-Jan Kamsteeg, i Bart P. C. van de Warrenburg. 2020. „Autosomal Dominant GCH1 Mutations Causing Spastic Paraplegia at Disease Onset”. *Parkinsonism & Related Disorders* 74 (maj): 12–15. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.03.019>.

Rekomendacje kliniczne

- EFNS 2011** M.A. Albanese, EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias, *European Journal of Neurology* 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, *European Journal of Neurology* 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/ProduktSzczegoly.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.
- OT.4321.22.2018** 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. Raport nr. OT.4321.22.2018. Warszawa, 11 grudnia 2018 r.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r.
- ORP 331/2018** Opinia Rady Przejrzystości nr 331/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie substancji czynnych levodopum + benserazidum, levodopum + carbidopum we wskazaniach pozarejestacyjnych.

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających lewodopę i benserazyd oraz lewodopę i karbidopę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2021 r.

	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.	05909990095216	81,00	85,05	97,80	97,80	ryczałt	3,56
	Madopar 125 mg, kaps., 100+25 mg	100 szt.	05909990095018	42,44	44,56	53,31	48,90	ryczałt	7,61
	Madopar 125 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg	100 szt.	05909990748723	42,44	44,56	53,31	48,90	ryczałt	7,61
	Madopar 250 mg, tabl., 200+50 mg	100 szt.	05909990095117	81,00	85,05	97,80	97,80	ryczałt	3,56
	Madopar 62,5 mg, kaps., 50+12,5 mg	100 szt.	05909990094912	21,22	22,28	27,97	24,45	ryczałt	6,72
	Madopar 62,5 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50+12,5 mg	100 szt.	05909990748624	21,22	22,28	27,97	24,45	ryczałt	6,72
	Madopar HBS, kaps., 100+25 mg	100 szt.	05909990377510	42,44	44,56	53,31	48,90	ryczałt	7,61
Levodopum + Carbidopum	Nakom, tabl., 250+25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990175215	63,72	66,91	80,73	80,73	ryczałt	4,44
	Nakom Mite, tabl., 100+25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990175314	38,88	40,82	49,57	48,90	ryczałt	3,87
	Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg	100 szt.	05909990020416	78,24	82,15	94,89	94,89	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 (data ostatniego wyszukiwania: 22.04.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Carbidopa"[Mesh] OR "carbidopa, levodopa drug combination" [Supplementary Concept]	2416
#2	"Benserazide"[Mesh] OR "benserazide, levodopa drug combination" [Supplementary Concept]	1072
#3	Carbidopa[Title/Abstract]	2527
#4	Benserazide[Title/Abstract]	867
#5	#1 or #2 or #3 or #4	4781
#6	("Segawa syndrome, autosomal recessive" [Supplementary Concept]) OR "Dystonia, Dopa-responsive" [Supplementary Concept]	122
#7	dopa responsive dystonia[Title/Abstract]	511
#8	tyrosine hydroxylase deficiency[Title/Abstract]	51
#9	#6 or #7 or #8	572
#10	#5 and #9	42
#11	#5 and #9 Filters: from 2018/12/4 - 2021/4/22	6

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 22.04.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp carbidopa/ or exp carbidopa plus levodopa/	8350
2	exp benserazide plus levodopa/ or exp benserazide/	3225
3	carbidopa.ab,ti.	3149
4	benserazide.ab,ti.	793
5	1 or 2 or 3 or 4	10858
6	dopa responsive dystonia.af,ab,ti.	692
7	tyrosine hydroxylase deficiency.af,ab,ti.	111
8	6 or 7	766
9	5 and 8	141
10	limit 9 to yr="2018 -Current"	20

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 22.04.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Carbidopa] explode all trees	452
#2	carbidopa	1013
#3	benserazide	295
#4	MeSH descriptor: [Benserazide] explode all trees	122
#5	#1 or #2 or #3 or #4	1204
#6	tyrosine hydroxylase deficiency	17
#7	dopa responsive dystonia	5
#8	#6 or #7	22
#9	#5 and #8 with Cochrane Library publication date Between Dec 2018 and Apr 2021	0