



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lewodopa + benserazyd

Lewodopa + karbidopa

we wskazaniu:

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 wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: WS.422.11.2024

Aktualizacja do raportu nr OT.4221.26.2021

Data ukończenia: 10.04.2024 r.

Zastosowane skróty:

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
PO	poziom odpłatności
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Streszczenie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	9
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	11
4.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce	11
5. Rekomendacje kliniczne	11
6. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	12
6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	12
6.2. Opis badań włączonych do analizy	13
6.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	13
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 13	
7.1. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.....	13
8. Źródła.....	15
9. Załączniki.....	16
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	16

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

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 przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

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 2022 r., poz. 902) 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.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2024.02.06
PLR2.4506.13.2023.2.JW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przygotowanie opinii w sprawie produktów leczniczych zawierających lewodopę + benserazyd oraz lewodopę + karbidopę w zakresie wskazań innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Typ zlecenia: art. 31 s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.) – do zadań Rady Przejrzystości należy realizacja innych zadań zleconych przez Prezesa Agencji

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- lewodopa + karbidopa
- lewodopa+ benserazyd

Zestawienie produktów leczniczych zawierających oceniane substancje czynne, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.03.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwanego dalej Obwieszczeniem MZ):

- Madopar, kaps., 200+50 mg, 100 szt., 05909990095216
- Madopar 125 mg, kaps., 100+25 mg, 100 szt., 05909990095018
- Madopar 125 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg, 100 szt., 05909990748723
- Madopar 250 mg, tabl., 200+50 mg, 100 szt., 05909990095117
- Madopar 62,5 mg, kaps., 50+12,5 mg, 100 szt., 05909990094912
- Madopar 62,5 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50+12,5 mg, 100 szt., 05909990748624
- Madopar HBS, kaps., 100+25 mg, 100 szt., 05909990377510
- Xevoben, tabl., 100+25 mg, 100 szt., 05905701070206
- Xevoben, tabl., 200+50 mg, 100 szt., 05905701070237
- Xevoben, tabl., 50+12,5 mg, 100 szt., 05905701070145
- Xevoben XR, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 100+25 mg, 100 szt., 05905701070282
- Nakom, tabl., 250+25 mg, 100 szt., 05909990175215
- Nakom Mite, tabl., 100+25 mg, 100 szt., 05909990175314

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

<1>dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona;
<2>niedobór hydroksylazy tyrozyny

2. Streszczenie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania była aktualizacja oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem lewodopy z benserazydem oraz lewodopy z karbidopą u pacjentów: z dystonią wrażliwą na lewodopę inną niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona oraz u pacjentów z niedoborem hydroksylazy tyrozyny, na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Realizacja założonego celu obejmowała: aktualizację zaleceń wytycznych praktyki klinicznej, aktualnego stanu finansowania, technologii alternatywnych, analizy skuteczności klinicznej oraz analizy wpływu na budżet płatnika publicznego. Opracowanie stanowi aktualizację raportu nr OT.4221.26.2021.

Problem zdrowotny, interwencja i komparatory

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. W klasyfikacji dystonii dziedzicznych określana jako DYT 5, dziedziczona 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.

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.

Alternatywę dla produktów lewodopy może stanowić brak leczenia lub leczenie objawowe.

Rekomendacje kliniczne

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.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

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 (Hwang 2001).
- wyniki mniej licznych badań, tj. serii przypadków i opisów pojedynczych przypadków były zbieżne i wykazywały poprawę u pacjentów leczonych lewodopą.

Działania niepożądane lewodopy 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.

Wpływ wpływu na budżet płatnika publicznego

Populację docelową oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych na **ok. 100 pacjentów rocznie**. Przyjmując zapotrzebowanie na leki zgodnie z danymi badań klinicznych (Hwang 2001) oraz średni koszt z perspektywy płatnika publicznego za jedno opakowanie leku na podstawie danych SWIAD-NFZ (53 zł), koszty leczenia pacjentów z przedmiotowymi wskazaniemiami w Polsce wynoszą ok. 21 tyś zł rocznie.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Minister Zdrowia, pismem z dnia 06.02.2024 r. znak PLR2.4506.13.2023.2.JW, zlecił Agencji wydanie ponownych opinii dla leków we wskazaniach pozarejestacyjnych przez Radę Przejrzystości. Niniejszy raport dotyczy leków zawierających substancje czynne: lewodopa + karbidopa oraz lewodopa + benserazyd, we wskazaniach: <1>dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; <2>niedobór hydroksylazy tyrozyny. Raport stanowi aktualizację danych zawartych w opracowaniu OT.4221.26.2021 w zakresie:

- wytycznych praktyki klinicznej;
- dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- analiza wpływu na budżet.

Datę ponowienia opinii wskazano na 17.04.2024 r.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

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 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 (AOTM-RK-434-18/2013).

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 (AOTM-RK-434-18/2013).

Epidemiologia

W całej Europie populację chorych na różnego typu dystonię szacuje się na ok. 500 000. Dystonia reagująca na lewodopę stanowi około 5–10% wszystkich dystonii wieku dziecięcego. Szacunkowa populacja chorych w Polsce wynosi od kilkudziesięciu do kilkuset chorych (AOTM-RK-434-18/2013).

Diagnostyka

Rozpoznanie opiera się przede wszystkim na obrazie klinicznym oraz na dobrej odpowiedzi na leczenie lewodopą. Panel badań pomocniczych obejmuje oznaczenie stężenia tetrahydrobiopteryny, kwasu 5-hydroksyindolooctowego oraz homowanilinowego w płynie mózgowo-rdzeniowym. W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić przede wszystkim inne sporadyczne i dziedziczne dystonie wieku dziecięcego, które jednak słabo reagują na farmakoterapię, oraz tzw. parkinsonizm młodzieńczy z dyskinezami i fluktuacjami ruchowymi, wymagający z kolei stosowania znacznie wyższych dawek lewodopy. W różnicowaniu z chorobą Parkinsona o wczesnym początku (ang. early-onset idiopathic parkinsonism – EIOP) można wykorzystać badanie SPECT (ang. single photon emission computed tomography) z

zastosowaniem przekaźnika dopaminowego znakowanego ^{99m}Tc (TRODAT-1). W późniejszym okresie choroby w różnicowaniu może być pomocne badanie SPECT z użyciem ^{123}I (IBZM). W diagnostyce różnicowej należy także uwzględniać chorobę Wilsona, Hallervordena-Spatza oraz gangliozydozy. Nierzadko zdarzają się pomyłki diagnostyczne, polegające na rozpoznaniu kurczowego niedowładu kończyn dolnych lub mózgowego porażenia dziecięcego (AOTM-RK-434-18/2013).

Leczenie

Dystonia Segawy jest chorobą łatwo poddającą się farmakoterapii, co szczególnie wyróżnia ją w grupie innych dystonii. Najskuteczniejszym lekiem w tej chorobie jest lewodopa. Początkowa dawka preparatu w połączeniu z inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych, powinna wynosić dwa lub trzy razy dziennie po 50 mg. Jest to na tyle mała dawka, że nie powoduje wystąpienia dyskinezy. Przeciętna dawka podtrzymująca wynosi dwa lub trzy razy dziennie po 100 mg lewodopy w połączeniu z inhibitorem dekarboksylazy dopa (AOTM-RK-434-18/2013).

Swoje zastosowanie znajdują również niewielkie dawki leków antycholinergicznymi: atropina, hioscyamina, skopolamina, bromek ipratropium, oksyfenonium, pirenzepina, triheksyfenidyl, pridinol, biperiden.

Zbyt późne lub nieprawidłowe rozpoznanie i nierozpoczęcie prawidłowego leczenia prowadzi do kalectwa związanego z nasilonymi ruchami dystonicznymi oraz deformacjami układu kostnego (AOTM-RK-434-18/2013).

Rokowanie

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 (AOTM-RK-434-18/2013).

4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Kod ATC: N04 BA02, leki stosowane w chorobie Parkinsona, Lewodopa i inhibitor dekarboksylazy

Levodopa + benserazyd (produkty lecznicze: Madopar, Xevoben)

Levodopa + karbidopa (produkt leczniczy Nakom)

Mechanizm działania

Lewodopa jest bezpośrednim prekursorem w biosyntezie dopaminy. Lewodopa ze względu na zdolność przenikania przez barierę krew-mózg, jest stosowana jako prolek w celu zwiększenia stężenia dopaminy, która nie ma zdolności przenikania przez tę barierę. Po wnikięciu do ośrodkowego układu nerwowego lewodopa jest metabolizowana do dopaminy przez dekarboksylazę aromatycznych L-aminokwasów.

Benserazyd oraz 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.

Zarejestrowane wskazania

Zarejestrowane wskazania leków zawierających oceniane substancje czynne zestawiono poniżej na podstawie ChPL:

- choroba Parkinsona (Medopar, Xevoben, Nakom);
- objawy przypominające objawy choroby Parkinsona, ale będących wynikiem zatrucia, zapalenia mózgu i zmian w mózgu spowodowanych miażdżycą tętnic (zespół parkinsonowski) (Xevoben);
- idiopatyczny zespół niespokojnych nóg (Medopar, Xevoben);
- zespół niespokojnych nóg wynikający z niewydolności nerek wymagającej dializy (Xevoben).

Aktualny stan finansowania

W tabeli poniżej zestawiono aktualny stan finansowania ze środków publicznych.

Tabela 1. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ

Substancja czynna	lewodopa + karbidopa oraz lewodopa + benserazyd
Kategoria dostępności refundacyjnej	Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy
Zakres wskazań objętych refundacją	Choroba i zespół Parkinsona Dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; Niedobór hydroksylazy tyrozyny

4.3. Alternatywne technologie medyczne

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).

4.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce

Produkty lecznicze zawierające lewodopę z karbidopą lub benserazydem otrzymały w przeszłości pozytywną Opinię Rady Przejrzystości w przedmiotowych wskazaniach (patrz tabela poniżej).

Tabela 2. Najnowsze Opinie Rady Przejrzystości dotyczące ocenianych leków.

Rok	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Opinia
2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 67/2021 z dnia 17 maja 2021 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. <i>Rada Przejrzystości uznaje za 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.</i>	Pozytywna
2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 331/2018 z dnia 17 maja 2021 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne levodopum + benserazidum, levodopum + carbidopum we wskazaniach pozarejestacyjnych. <i>Rada Przejrzystości uznaje za uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancje czynne levodopum + benserazidum, levodopum + carbidopum 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.</i>	Pozytywna

5. Rekomendacje kliniczne

W dniu 04.04.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dotyczących wytycznych klinicznych uwzględnionych we wcześniejszych opracowaniach Agencji.

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.

Próba leczenia lewodopą ma znaczenie diagnostyczne, poprawa w odpowiedzi na małą dawkę lewodopy (50–300 mg/d) przemawia za rozpoznaniem rzadkiej dystonii reagującej na lewodopę. Lewodopa jest dla tych pacjentów leczeniem z wyboru. Nie odnaleziono wiarygodnych dowodów naukowych na stosowanie tego leku w innych postaciach dystonii.

Szczegółowy zestawienie wytycznych klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd wytycznych dotyczących leczenia przedmiotowych wskazań.

Organizacja, rok	Rekomendacje kliniczne
<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 antycholinergicznym, antydopaminergicznym, lewodopy, baklofenu i klonazepamu, a także leczenie chirurgiczne dystonii szyjnej oraz zabiegi głębokiej stymulacji mózgu. Dostępne dane są w większości niewystarczające do ustalenia skuteczności i bezpieczeństwa innych metod leczenia.</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 przeszskórnej 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>

6. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego z 2021 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 04.04.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.04.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.26.2021.

Strategie wyszukiwania przedstawiono w Załączniku. W tabeli poniżej przedstawiono natomiast kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji.

Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu.

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	pacjenci z dystonią wrażliwą na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona (w tym pacjenci z niedoborem hydroksylazy tyrozyny)	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	lewodopa + karbidopa lub lewodopa + benserazyd	Interwencja inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	Bez ograniczeń	-
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż w kryterium włączenia
Typ badań	badania kliniczne, serie przypadków (min. 10 pacjentów)	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania.
Inne	Data odcięcia wg OT.4221.26.2021. (po 01.04.2021 r.)	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

6.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania **nie odnaleziono nowo-opublikowanych badań** spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Odnaleziono dwie publikacje opisujące pojedyncze przypadki pacjentów tj. DeArias 2024 (5 pacjentów) i Reyes 2023 (1 pacjent). Zgodnie z metodyką wcześniejszych opracowań Agencji 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 poprzednich opracowaniach Agencji.

6.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki wcześniejszej analizy Agencji (OT.4221.26.2021) wskazują m.in. na to, że:

- z uwagi na rzadkie występowanie dystonii wrażliwej na lewodopę i niedoboru hydroksylazy tyrozyny dostępne dowody naukowe są nieliczne i obejmują głównie serie przypadków lub opisy pojedynczych przypadków pacjentów. 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 do 25 lat).
- łagodne dyskinezy wystąpiły u ok. 20% pacjentów i ustąpiły po zmniejszeniu dawki lewodopy bez utraty odpowiedzi na leczenie (Hwang 2001).
- wyniki mniejszych serii przypadków i opisy pojedynczych przypadków były zbieżne i wykazywały poprawę u pacjentów leczonych lewodopą.

Bezpieczeństwo ocenianych interwencji zestawiono na podstawie ChPL. Działania niepożądane, jakie często występują u pacjentów przyjmujących lewodopę 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.

Szczegółowe dane przedstawiono w poprzednich opracowaniach Agencji.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie rocznym. Oszacowanie wielkości populacji jest niepewne z uwagi na niską jakość danych. Zgodnie z epidemiologią założono, że w Polsce leczonych będzie rocznie około 100 pacjentów z przedmiotowymi wskazaniem.

Dawka lewodopy w badaniu Hwang (2011) wyniosła średnio 220 mg/dzień (mediana: 125 mg/dzień, a min-max: 50-600 mg/dzień). Lewodopa dostępna jest dla pacjentów w kapsułkach lub tabletkach zawierających od 50 mg do 250 mg lewodopy w opakowaniach po 100 szt. Założono, że pacjent będzie przyjmował średnio jedną tabletkę dziennie a jedno opakowanie starczy średnio na 3 miesiące terapii jednego pacjenta.

Zgodnie z danymi SWIAD-NFZ średni koszt opakowania lewodopy wyniósł 56,38 zł, z czego kwota refundacji wynosi 52,67 zł. W związku z pomijanym kosztem po stronie pacjenta analizę przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Przyjmując powyższe założenia roczne koszty leczenia z wykorzystaniem lewodopy z karbidopą lub benserazydem oszacowano na 21 tys zł rocznie.

Tabela 5. Oszacowanie kosztów finansowania leczenia lewodopą w przedmiotowych wskazaniach

Substancja czynna	Liczba pacjentów/rok	Liczba opakowań/rok/pacjenta	Koszt NFZ za opakowanie [zł]	Koszt całkowity/rok [zł]
lewodopa z karbidopą lub benserazydem	100	4	52,67	21 068

8. Źródła

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

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Hwang 2001 W.J. Hwang, The long-term response to levodopa in dopa-responsive dystonia, Parkinsonism and Related Disorders 8 (2001) 1-5.

Reyes 2023 Reyes ZMD, Lynch E, Henry J, De Simone LM, Sobotka SA. Diagnosis of autism in a rare case of tyrosine hydroxylase deficiency: a case report. BMC Med Genomics. 2023;16(1):78.

DeArias 2024 DeArias AL, Bamford NS. Levodopa for Dystonia in Children: A Case Series and Review of the Literature. Pediatr Neurol. 2024;152:16–9.

Pozostałe publikacje

OT.4221.26.2021 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

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed (przeszukanie aktualizacyjne od 1.04.2021 r.)

ID	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	((tyrosine hydroxylase deficiency) OR (dopa responsive dystonia)) AND ((Benserazide) OR (Carbidopa)) Filters: from 2021/4/1 - 3000/12/12	9
#7	((tyrosine hydroxylase deficiency) OR (dopa responsive dystonia)) AND ((Benserazide) OR (Carbidopa))	50
#6	(tyrosine hydroxylase deficiency) OR (dopa responsive dystonia)	651
#5	tyrosine hydroxylase deficiency	81
#4	dopa responsive dystonia	605
#3	(Benserazide) OR (Carbidopa)	5 214
#2	Benserazide	1 575
#1	Carbidopa	3 892

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (przeszukanie aktualizacyjne od 1.04.2021 r.)

ID	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp carbidopa/	7204
2	exp Benserazide/	3980
3	1 or 2	10075
4	dopa responsive dystonia.af.	836
5	tyrosine hydroxylase deficiency.af.	138
6	4 or 5	926
7	3 and 6	79
8	7 (from 2021)	6

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (przeszukanie aktualizacyjne od 1.04.2021 r.)

ID	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Carbidopa) (Word variations have been searched)	1 143
#2	(Benserazide) (Word variations have been searched)	315
#3	#1 or #2	1 343
#4	(dopa responsive dystonia) (Word variations have been searched)	25
#5	(tyrosine hydroxylase deficiency) (Word variations have been searched)	21
#6	#4 or #5	46
#7	#3 and #6 with Cochrane Library publication date from Apr 2021 to present	0