



Opinia Rady Przejrzystości

nr 355/2013 z dnia 10 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 uznaje 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, a w szczególności leczenie niedoboru hydroksylazy tyrozyny u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Omawiane wskazanie dotyczy choroby ultra rzadkiej, co uniemożliwia ocenę skuteczności zgodną ze współczesnymi standardami. Przesłanki teoretyczne dotyczące mechanizmów działania leków i wyniki badań o charakterze doniesień wstępnych oraz opisy przypadków pozwalają przypuszczać, że wnioskowane leki mają istotną klinicznie skuteczność. Stosunkowo niska cena leku jest dodatkowym argumentem przemawiającym za jego refundowaniem.

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 |
|----------------|-------------------|---|----------------|--|
|----------------|-------------------|---|----------------|--|



| Lp. w zał. A1a | Substancja czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN | Grupa limitowa | Wskazania pozarejestryjne 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 niedoboru hydroksylazy tyrozyny u dzieci do 18 roku życia |
| 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 niedoboru hydroksylazy tyrozyny u dzieci do 18 roku życia |
| 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 pozarejestryjnych” 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

Niedobór hydroksylazy tyrozyny jest rzadką autosomalną recesywną chorobą neurometaboliczną wywoływaną homozygotyczną mutacją w kodującym ją genie.

Hydroksylaza tyrozyny jest odpowiedzialna za przekształcenie aminokwasu L-tyrozyny do dihydroksyfenyloalaniny, czyli L-DOPA, która jest substratem koniecznym do powstania ważnych neuroprzekaźników z grupy katecholamin: dopaminy, noradrenaliny i adrenaliny. Enzym występuje głównie w mózgu oraz korze nadnerczy. Wymienione neurotransmitery są odpowiedzialne min. za koordynację ruchową, regulację cyklu dnia i nocy oraz funkcje behawioralne, endokrynne i działanie narządów wewnętrznych.

Do 2010 roku na świecie odnotowano około 50 przypadków THD. Jest to choroba ultra rzadka.

Niedobór hydroksylazy tyrozyny (THD) ma wiele zróżnicowanych objawów, wśród których są: hipokineza, spowolnienie ruchowe, sztywność, dystonia, płasawica, drżenia, opadanie powiek, ślinienie. Są one wywoływane przez niedobór dopaminy oraz noradrenaliny w ośrodkowym układzie nerwowym.

Na podstawie analizy dotychczas odnotowanych przypadku wyróżniono dwa fenotypy choroby:

- Typ A – progresywny niemowlęcy syndrom hipokinetyczny-sztywny z dystonią (ang. infantile progressive hypokinetic-rigid syndrome with dystonia);
- Typ B – zespół noworodków z encefalopatią (ang. neonatal complex encephalopathy).

Objawy pojawiają się bardzo wcześnie, zwykle w ciągu pierwszego roku życia, czasami już u noworodków (1 miesiąc). Rzadko objawy pojawiają się w dzieciństwie, nie odnotowano przypadków ujawnienia się choroby u dorosłych.

U większości dzieci z niedoborem typu A objawy pojawiają się szybko (pierwsze 6 miesięcy). U tych dzieci dominujące są objawy związane z hipokinezą, spowolnieniem ruchowym i sztywnością, natomiast dystonia jest mniej widoczna. Częściej stwierdza się niedorozwój umysłowy. Obecne są

również inne objawy: drgawki, płasawica, opadanie powiek, zaburzenia behawioralne i funkcji autonomicznych.

Część dzieci z niedoborem typu A przez kilka pierwszych miesięcy rozwijają się bez wyraźnych objawów choroby. Czasem ten stan trwa nawet 2-5 lat. Następnie pojawiają się objawy zaburzeń motorycznych. Na początku obejmują pojedyncze kończyny, jednak z czasem dotyczą coraz większą część ciała. Postępujące upośledzenie zaburza postawę i uniemożliwia samodzielne chodzenie. Ci pacjenci rzadziej cierpią na zaburzenia funkcji poznawczych i komunikacyjnych. Pozostałe objawy choroby nie występują lub ich objawy są obecne w niewielkim stopniu.

U dzieci z niedoborem typu B kompleksowe objawy pojawiają się w ciągu pierwszych tygodni, czasami od razu po porodzie. Początkowe objawy mogą być różne, jednak bardzo szybko pojawiają się kolejne: hipokineza, spowolnienie ruchowe i hipotonia, lokalne lub ogólne dystonie, drgawki oraz drżenia mięśni, opadanie powiek. Obecne jest upośledzenie umysłowe, jednak nie postępuje ono z wiekiem. Występują zaburzenia funkcji autosomalnych, często w trakcie ataków dystonii. Pojawiają się ataki ślinotoku, nadmierne pocenie, zaburzenia temperatury ciała i ataki gorączki. Pojawiają się ataki padaczkowe..

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 tabletki, tabletki 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 neuroprzebiecznik, 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 lewdopy (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 – leczenie substytucyjne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Niedobór hydroksylazy tyrozyny u dzieci poniżej 18 roku życia jest schorzeniem ultra rzadkim. Do tej pory opisano około 50 przypadków tej choroby (stan na rok 2010). W związku z tym nie są dostępne żadne badania wysokiej wiarygodności odnośnie skuteczności leczenia niedoboru hydroksylazy tyrozyny.

Willemsen 2010

Informacje na temat fenotypu choroby, prawidłowej diagnostyki oraz skutecznego leczenia uzyskano na podstawie opisów 36 przypadków chorych. Na tej podstawie wyróżniono dwie postacie fenotypowe (Typ

A i Typ B). Do postaci A zakwalifikowano 25 pacjentów (69%) natomiast 11 pacjentów (31%) zakwalifikowano jako B. W pierwszej grupie obserwowano postępujący niemowlęcy zespół hipokinetyczny-sztwywny z dystonią, manifestacja następowała najczęściej w pierwszym roku choroby, w tym okresie objawy wystąpiły u 19 z 25 chorych (całkowity zakres czasu pojawienia się pierwszych objawów to: 2 miesiące – 5 lat). W drugiej grupie, prezentującej bardziej złożoną encefalopatię, objawy pojawiały się w pierwszych miesiącach życia (zakres 0-3 miesiące).

Wśród pacjentów zakwalifikowanych do Typu A dobra odpowiedź na zastosowanie preparatu L-dopa wystąpiła u 84% chorych, natomiast u pacjentów z fenotypem Typ B odpowiedź na leczenie tym preparatem przedstawiała się następująco: brak odpowiedzi u 36% chorych, umiarkowana odpowiedź u 45% chorych i dobra odpowiedź u 18% chorych. W grupie pacjentów A odpowiedź na leczenie preparatem L-dopa następowała w ciągu 2 tygodni o rozpoczęcia terapii, natomiast w grupie B efekty leczenia pojawiały się później. U 1 pacjenta z typem A oraz u 5 z typem B w terapii stosowano również selegilinę bromokryptynę i pramipexol.

Podczas okresu follow-up z 25 pacjentów z typem A, 22 (88%) zaczęło chodzić, 2 pozostało na wózkach, 1 zmarł. Wśród 11 pacjentów typem B, 3 zaczęło chodzić, 6 pozostało na wózkach, 2 zmarło. 67% pacjentów z typem A rozwinęło normalne zdolności komunikacyjne i poznawcze, natomiast u 10/11 (91%) pacjentów z typem B zdiagnozowano upośledzenie umysłowe.

Chi 2011

Opis 6 przypadków niemowlaków z Tajwanu. U 2 objawy wystąpiły tuż po narodzinach, u 4 symptomy choroby pojawiły się po 3 miesiącach życia. Należały do nich: dystonia, sztywność, płasawica,



atetoza. 5 pacjentów odpowiedziało na leczenie L-dopa w dawce 4.2-34.7 mg/kg/dzień w połączeniu z biperidenem i selegiliną. Podczas okresu follow-up (mediana 5 lat i 10,5 miesiąca):

- u 2 pacjentów występowało lekkie obniżenie inteligencji;
- u 3 pacjentów występowało lekkie do średniego upośledzenie psychoruchowe;
- pacjent zmarł z powodu niewydolności oddechowej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W założeniu konserwatywnym przyjmując masę 40 kg, dawkę L-dopa (20 mg/kg/dzień) i 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 828,96 zł, natomiast dla 10 pacjentów (bardzo konserwatywne założenie) 8 289,6 zł.

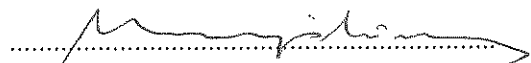
Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych i refundacyjnych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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



Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

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, póź. 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-434-8/2013, 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.