



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

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.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów:

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

PLC – placebo

Spis treści

Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	6
3. Interwencja oceniana i komparatory	7
3.1. Interwencja oceniana	7
3.1.1. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	7
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	7
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	7
5. Analiza kliniczna	8
5.1. Metodologia analizy klinicznej.....	8
5.2. Wyniki analizy klinicznej.....	8
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	10
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	10
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	10
7. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	11
8. Piśmiennictwo	12
9. Załączniki	13
9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	13
9.2. Strategia wyszukiwania publikacji	13

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2015-12-29 PLA.4600.512.2015.2.ISU

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

Typ zlecenia:

art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Wnioskowane wskazanie:

- Dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona;
- Niedobór hydroksylazy tyrozyny

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancje czynne Levodopum + Benserazidum oraz Levodopum + Carbidopum, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych wraz z zakresem wskazań - na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU.

Nazwa, postać, dawka leku	Kod EAN
Madopar, kaps., 200+50 mg	5909990095216
Madopar 125 mg, kaps., 100+25 mg	5909990095018
Madopar 125 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg	5909990748723
Madopar 250 mg, tabl., 200+50 mg	5909990095117
Madopar 62,5 mg, kaps., 50+12,5 mg	5909990094912
Madopar 62,5 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50+12,5 mg	5909990748624
Madopar HBS, kaps., 100+25 mg	5909990377510
Nakom, tabl., 250+25 mg	5909990175215
Nakom Mite, tabl., 100+25 mg	5909990175314
Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg	5909990020416

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU z dnia 29.12.2015 r. Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancje czynne: Levodopum+Benserazidum oraz Levodopum+Carbidopum, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że wskazane w zleceniu technologie medyczne były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji w tożsamym wskazaniu, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, dokonano aktualizacji poprzedniego raportu Agencji (raport nr: AOTM-RK-434-18/2013) poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kontem zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację dowodów naukowych;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

W tabeli poniżej zawarto podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań.

Tabela 2. Podjęte działania aktualizacyjne (względem raportu nr AOTM-RK-434-18/2013)

Działanie	Wyniki
weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji Charakterystyk Produktów Leczniczych dla ocenianych leków nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie.
weryfikacja aktualności wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych praktyki klinicznej skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie.
przeprowadzenie wyszukiwania dowodów naukowych	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje spełniające kryteria selekcji przeglądu systematycznego.
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorców	Ze względu na nieprzekazanie przez NFZ danych dotyczących finansowania ocenianych leków ze środków publicznych przeprowadzono oszacowanie wydatków NFZ oraz świadczeniobiorców w oparciu o dane epidemiologiczne oraz publikowane dane NFZ.

3. Interwencja oceniana i komparatory

3.1. Interwencja oceniana

Patrz raport nr: AOTM-RK-434-18/2013.

3.1.1. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Leki zawierające levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum we wskazaniu dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona oraz niedobór hydroksylazy tyrozyny były poddane już ocenie AOTMiT. W tabeli poniżej przedstawiono stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące ocenianych technologii.

Tabela 3. Stanowiska Rady Przejrzystości

Dokumenty Nr i data wydania	Opinia
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 402/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: levodopum + benserazidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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. Jedno z omawianych wskazań dotyczy choroby ultra rzadkiej, co uniemożliwia ocenę skuteczności zgodną ze współczesnymi standardami.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 403/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: levodopum + carbidopum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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. Jedno z omawianych wskazań dotyczy choroby ultra rzadkiej, co uniemożliwia ocenę skuteczności zgodną ze współczesnymi standardami.</p>

3.2. Alternatywne technologie medyczne

Patrz raport nr: AOTM-RK-434-18/2013.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Patrz raport nr: AOTM-RK-434-18/2013.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny. Przeszukano bazy Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania baz wykonano 11.01.2016 r. Zostały zastosowane słowa kluczowe dotyczące substancji czynnej oraz wskazania. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do raportu.

Populacja: pacjenci z dystonią wrażliwą na lewodopę inną niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona;

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.

5.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz informacji medycznych odnaleziono 2 publikacje (serie przypadków), które spełniły kryteria selekcji, tj. Nygaard 1991 oraz Hwang 2001.

Nygaard 1991

W badaniu Nygaard 1991 analizie poddano 66 pacjentów, z których 56 zostało już wcześniej opisanych w innych publikacjach. 49 pacjentów stanowiły kobiety; średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosił 6,5 roku (zakres 1,2-12 lat). Autorzy badania zwrócili uwagę, iż w wielu przypadkach okres od wystąpienia objawów do czasu zastosowania leczenia lewodopą był znacznie wydłużony (w 9 przypadkach wyniósł od 10 do 20 lat, w kolejnych 9 od 20 do 30 lat, w następnych 9 powyżej 30 lat). Najdłuższy okres, jaki minął od wystąpienia objawów do zastosowania lewodopy wyniósł 58 lat.

Przed zastosowaniem terapii lewodopą u 50 pacjentów (76%) stwierdzono progresję do uogólnionej postaci dystonii, przy czym czas do uogólnienia dystonii był trudny do oszacowania, ale wskazano, że był on krótszy niż 1 rok u kilku pacjentów, zaś w pozostałych przypadkach trwał ok. 10 lat.

Terapia lewodopą trwała dłużej niż 10 lat u 26 pacjentów, przy czym najdłuższy czas terapii wynosił 22 lata. U 55 pacjentów stosowano terapię skojarzoną (lewodopa + karbidopa lub lewodopa + benserazyd), zaś u pozostałych pacjentów monoterapię lewodopą. Wszyscy pacjenci uzyskali natychmiastowe efekty po zastosowaniu leczenia lewodopą (w monoterapii, a także terapii skojarzonej). Największe korzyści z leczenia odnotowano w przeciągu od kilku dni do kilku miesięcy od rozpoczęcia terapii, gdzie stan pacjenta wracał do „normalnego” bądź „prawie normalnego”. Dzienna dawka leku w wielkości tak małej jak 50 mg (lewodopa w terapii skojarzonej) oraz nieprzekraczająca 3 000 mg w przypadku monoterapii (średnio od 500 do 1000 mg lewodopy) przyniosła największe korzyści.

Co najmniej 10 pacjentów doświadczyło wystąpienia dyskinez na początku terapii (zazwyczaj występowały u osób ciężiej chorych lub z długotrwałą chorobą). Dyskinezy ustąpiły po zredukowaniu dawki leku i nie występowały ponownie, nawet przy zwiększaniu dawki. U dwóch pacjentów, którzy kontynuowali leczenie ze stałą wielkością dawki po wystąpieniu łagodnej płasawicy, nastąpił stopniowy zanik płasawicy po kilku tygodniach z późniejszymi epizodami łagodnej płasawicy. Niewielkie zwiększenie dawki w każdym z przypadków było skuteczne w leczeniu dystonii bez późniejszego występowania płasawicy.

Depresję oraz niewyjaśnione napady płaczu, związane z wielkością dawki odnotowano u 4 kobiet przy pierwszej ekspozycji na lewodopę. U 3 kobiet (należących do jednej rodziny) stwierdzono bezsenność połączoną z nadpobudliwością, zaś u kolejnej wystąpiły urojenia paranoidalne związane z początkowym leczeniem. U jednej z kobiet odnotowano także nadmierną senność. Natychmiastowa redukcja dawki prowadziła do ustąpienia dolegliwości. Następnie, stopniowe zwiększenie dawki pozwoliło na osiągnięcie maksymalnej poprawy sprawności motorycznych bez ponownego wystąpienia działań niepożądanych.

Kilkoro pacjentów otrzymujących lewodopę w monoterapii wymagało umiarkowanego zwiększania dawki w czasie. U pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną (zarówno lewodopa + karbidopa, jak i lewodopa +

benserazyd) efekt ten był mniej widoczny. U kilku pacjentów otrzymujących lewodopę w monoterapii wystąpiły sporadyczne niespójności w odpowiedzi klinicznej (określone przez autorów badania jako „gorsze dni”), przy czym zdarzenia te ustąpiły po zmianie terapii na leczenie skojarzone z inhibitorem dekarboksylazy.

Czas od uzyskania efektu (po zastosowaniu określonej dawki) do ponownego pojawienia się objawów choroby wynosił od 10 do 120 godzin, przy czym okres ten był dłuższy w przypadku pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną. 5 pacjentów (4 mężczyzn, 1 kobieta) w przeciągu od 6 miesięcy do 4 lat od czasu pierwszego zastosowania leczenia zgłaszało hipokinezę końca dawki (ang. „wearing-off”) po 2-4 godzinach od zastosowania produktu leczniczego Sinemet (10/100 mg). Dyskinazy szczytu dawki wystąpiły u 2 pacjentów otrzymujących najwyższe dawki leku; u obojga występowała ciężka niepełnosprawność rano po przebudzeniu. Żaden z pacjentów nie zgłaszał innych przypadków w zakresie fluktuacji ruchowych: występowania odczucia dużych różnic w działaniu leku w ciągu dnia (zjawisko „on-off”), czy objawów akinezji (ang. „freezing”).

Hwang 2001

Publikacja zawiera opis 20 pacjentów (3 mężczyzn, 17 kobiet) z dystonią wrażliwą na lewodopę. Cztery przypadki opisano jako sporadyczne, u pozostałych 16 pacjentów w rodzinie występowały inne przypadki dystonii wrażliwej na lewodopę. Średni wiek pacjentów wynosił 41,3 lat (zakres 15-77 lat). Średni wiek w chwili rozpoznania wynosił 12,4 lat (zakres 1-58 lat). Średni okres występowania objawów wynosił 28,9 lat (zakres 5-54 lat). Większość pacjentów była początkowo leczona lekami antycholinergicznymi lub benzodiazepinami, ze zmiennym sukcesem.

W momencie badania u wszystkich pacjentów stosowano przewlekłą terapię lewodopą, której czas trwania wynosił średnio 9,1 lat (zakres 0,5-25 lat). U 16 pacjentów przez cały okres leczenia stosowano tę samą dawkę lewodopy, natomiast 4 pacjentów stopniowo zmniejszyło dawkę lewodopy. Wskazano na odwrotną korelację pomiędzy dzienną dawką lewodopy a czasem trwania terapii. Wszyscy pacjenci przyjmujący lewodopę dłużej niż 10 lat stosowali dawkę < 300 mg/dzień (większość 100 mg/dzień).

Żaden pacjent nie cierpiał na związane z lewodopą fluktuacje ruchowe, lecz u 4 występowała wywołana lewodopą dyskineza (łagodna w większości przypadków). Średnia dawka lewodopy u pacjentów z dyskinezą wynosiła 343,8 mg/dzień (zakres 100-600 mg/dzień), natomiast średnia dawka lewodopy u pozostałych pacjentów wynosiła 189,1 mg/dzień (zakres 50-400 mg/dzień). Regresja logistyczna wykazała, że dzienna dawka lewodopy jest znaczącym predyktorem występowania dyskinez.

Tabela 4. Wyniki skuteczności – publikacja Hwang 2001

Pacjent nr	Czas leczenia lewodopą (lat)	Dawka lewodopy początkowa (mg/dz.)	Dawka lewodopy obecnie (mg/dz.)	Dyskineza obecnie
1	17	bd	100	brak
2	0,5	375	375	łagodna
3	25	2 500*	100	brak
4	6	100	100	brak
5	3	300^	350	brak
6	3	300	300	brak
7	7	100	100	brak
8	8	350	100	brak
9	18	100	100	łagodna
10	2	bd	600	łagodna
11	9	3 000*	300	brak
12	3	bd	100	brak
13	25	1 500*	300	łagodna
14	4	375	375	brak
15	5	100	100	brak
16	1	400	400	brak
17	12	bd	100	brak
18	14	bd	50	brak
19	12	600	300	brak
20	7	200	150	brak

* lewodopa bez inhibitora obwodowej dekarboksylazy lewodopy

^ pacjent przyjmował również pergolid (dawka nieznana)

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.86) leki zawierające substancje czynne Levodopum + Benserazidum oraz Levodopum + Carbidopum refundowane są we wskazaniach off-label: dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny. Leki te należą do wspólnej grupy limitowej: 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy.

Tabela 5. Finansowanie leków zawierających Levodopum + Benserazidum oraz Levodopum + Carbidopum

Nazwa, postać i dawka leku,	Zaw. opak.	Kod EAN	CD	WLF	PO	WDŚ
Levodopum + Benserazidum						
Madopar, kaps., 200+50 mg	100 szt.	5909990095216	102,21	102,21	ryczałt	3,56
Madopar 125 mg, kaps., 100+25 mg	100 szt.	5909990095018	53,59	53,59	ryczałt	3,20
Madopar 125 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg	100 szt.	5909990748723	53,59	53,59	ryczałt	3,20
Madopar 250 mg, tabl., 200+50 mg	100 szt.	5909990095117	102,21	102,21	ryczałt	3,56
Madopar 62,5 mg, kaps., 50+12,5 mg	100 szt.	5909990094912	28,16	26,79	ryczałt	4,57
Madopar 62,5 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50+12,5 mg	100 szt.	5909990748624	28,16	26,79	ryczałt	4,57
Madopar HBS, kaps., 100+25 mg	100 szt.	5909990377510	53,59	53,59	ryczałt	3,20
Levodopum + Carbidopum						
Nakom, tabl., 250+25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990175215	68,29	68,29	ryczałt	4,44
Nakom Mite, tabl., 100+25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990175314	50,92	50,92	ryczałt	3,20
Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg	100 szt.	5909990020416	95,1	95,1	ryczałt	3,56

6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

W piśmie NFZ znak: DGL.036.4.2016.W.01057.MB z dnia 15 stycznia 2016 r., nie wskazano kosztów finansowania ocenianych technologii medycznych. W związku z powyższym zdecydowano się oszacować koszty finansowania tych technologii w oparciu o dane epidemiologiczne oraz publikowane dane NFZ.

Rozpowszechnienie dystonii wrażliwej na lewodopę w Europie szacuje się na 1:1 mln-2 mln mieszkańców. Dane GUS wskazują, iż w Polsce żyje ok. 38,5 mln ludzi. Powyższe dane wskazują na ok. 19-39 pacjentów z rozpoznaniem dystonii wrażliwej na lewodopę w Polsce.

Koszt za mg substancji czynnej oszacowano w oparciu o publikowane dane NFZ (komunikaty DGL), natomiast średnią dawkę na podstawie publikacji Nygaard 1991 oraz Hwang 2001. Koszty finansowania ocenianych leków przez NFZ oszacowano na ok. 2 000. do 4 700 zł rocznie (średnia ok. 3 300 zł /rok). Analogicznie koszty ponoszone przez świadczeniobiorców oszacowano na ok. 170 do 390 zł rocznie (wartość średnia ok. 275 zł /rok).

7. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancje czynne Levodopum + Benserazidum oraz Levodopum + Carbidopum, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Z uwagi na fakt, że wskazane w zleceniu technologie medyczne były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji w tożsamym wskazaniu, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, dokonano aktualizacji poprzedniego raportu Agencji (raport nr: AOTM-RK-434-18/2013).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz informacji medycznych odnaleziono 2 publikacje (serie przypadków), które spełniły kryteria selekcji, tj. Nygaard 1991 oraz Hwang 2001.

Nygaard 1991

W badaniu Nygaard 1991 analizie poddano 66 pacjentów. U 55 pacjentów stosowano terapię skojarzoną (lewodopa + karbidopa lub lewodopa + benserazyd), zaś u pozostałych pacjentów monoterapię lewodopą.

Wszyscy pacjenci uzyskali natychmiastowe efekty po zastosowaniu leczenia lewodopą (w monoterapii, a także terapii skojarzonej). Największe korzyści z leczenia odnotowano w przeciągu od kilku dni do kilku miesięcy od rozpoczęcia terapii.

Co najmniej 10 pacjentów doświadczyło wystąpienia dyskinez na początku terapii. Dyskinezy ustąpiły po zredukowaniu dawki leku i nie występowały ponownie, nawet przy zwiększaniu dawki. U dwóch pacjentów, którzy kontynuowali leczenie ze stałą wielkością dawki po wystąpieniu łagodnej płasawicy, nastąpił stopniowy zanik płasawicy po kilku tygodniach z późniejszymi epizodami łagodnej płasawicy. Niewielkie zwiększenie dawki w każdym z przypadków było skuteczne w leczeniu dystonii bez późniejszego występowania płasawicy.

Czas od uzyskania efektu (po zastosowaniu określonej dawki) do ponownego pojawienia się objawów choroby wynosił od 10 do 120 godzin, przy czym okres ten był dłuższy w przypadku pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną. 5 pacjentów (4 mężczyzn, 1 kobieta) w przeciągu od 6 miesięcy do 4 lat od czasu pierwszego zastosowania leczenia zgłaszało hipokinezę końca dawki (ang. „wearing-off”) po 2-4 godzinach od zastosowania produktu leczniczego Sinemet (10/100 mg).

Hwang 2001

Publikacja zawiera opis 20 pacjentów (3 mężczyzn, 17 kobiet) z dystonią wrażliwą na lewodopę. W momencie badania u wszystkich pacjentów stosowano przewlekłą terapię lewodopą, której czas trwania wynosił średnio 9,1 lat (zakres 0,5-25 lat). Żaden pacjent nie cierpiał na związane z lewodopą fluktuacje ruchowe, lecz u 4 występowała wywołana lewodopą dyskineza (łagodna w większości przypadków). Średnia dawka lewodopy u pacjentów z dyskinezą wynosiła 343,8 mg/dzień (zakres 100-600 mg/dzień), natomiast średnia dawka lewodopy u pozostałych pacjentów wynosiła 189,1 mg/dzień (zakres 50-400 mg/dzień). Regresja logistyczna wykazała, że dzienna dawka lewodopy jest znaczącym predyktorem występowania dyskinez.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszty finansowania ocenianych leków przez płatnika publicznego oszacowano na ok. 2 000. do 4 700 zł rocznie (średnia ok. 3 300 zł /rok). Analogicznie koszty ponoszone przez świadczeniobiorców oszacowano na ok. 170 do 390 zł rocznie (wartość średnia ok. 275 zł /rok).

8. Piśmiennictwo

Analiza kliniczna

- Nygaard 1991** Nygaard TG et al., Dopa-responsive dystonia: long-term treatment response and prognosis. *Neurology*. 1991 Feb; 41:174-81.
- Hwang 2001** Hwang wJ et al., The long-term response to levodopa in dopa-responsive dystonia. *Parkinsonism and Related Disorders* 8 (2001) 1-5.

Inne

- 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.
- DGL 2014** Komunikat DGL z dnia 24-06-2015. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - grudzień 2014)
- MZ 2015** Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.86)

9. Załączniki

9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

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.

9.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed) na dzień 11.01.2016 r.

#1	carbidopa	2910
#2	benserazide	1383
#3	(carbidopa) OR benserazide	4080
#4	dopa responsive dystonia	426
#5	tyrosine hydroxylase deficiency	44
#6	(dopa responsive dystonia) OR tyrosine hydroxylase deficiency	452
#7	((carbidopa) OR benserazide) AND ((dopa responsive dystonia) OR tyrosine hydroxylase deficiency)	33

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (przez Ovid) na dzień 11.01.2016 r.

1	carbidopa.af.	7785
2	benserazide.af.	3302
3	1 or 2	9859
4	dopa responsive dystonia.af.	579
5	tyrosine hydroxylase deficiency.af.	71
6	4 or 5	631
7	3 and 6	120

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library na dzień 11.01.2016 r.

#1	carbidopa	569
#2	benserazide	229
#3	#1 or #2	732
#4	dopa responsive dystonia	11
#5	tyrosine hydroxylase deficiency	14
#6	#4 or #5	25
#7	#3 and #6	2
#8	#7 Trials	0