



**Stanowisko nr 16/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r.  
w sprawie finansowania rasagiliny (Azilect®)  
w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona**

**Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna<sup>1</sup> rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych rasagiliny (Azilect®) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Wnioskodawca nie przedstawił analiz porównujących rasagilinę do selegiliny, leku z tej samej grupy inhibitorów MAO-B, powszechnie stosowanego, dużo mniej kosztownego i refundowanego ze środków publicznych w Polsce. Rasagilina jest efektywna w porównaniu do placebo, ale brak możliwości porównania z selegiliną uniemożliwia określenie wartości terapeutycznej w warunkach praktyki klinicznej oraz jest przyczyną niskiej wiarygodności analiz ekonomicznych. Dodatkowym argumentem za stosowaniem rasagiliny miałyby być jej domniemane działanie neuroprotektyjne, ale nie przedstawiono wiarygodnych danych wskazujących na takie działanie u chorych na chorobę Parkinsona.

**Tryb przygotowania rekomendacji**

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7136-1/JO/08) z dnia 4 września 2008r., na podstawie wniosku o umieszczenie rasagiliny (Azilect®) w wykazach leków refundowanych złożonym w Ministerstwie Zdrowia.

**Problem zdrowotny**

Choroba Parkinsona jest neurodegeneracyjnym schorzeniem o nieznanym etiologii, której istotą jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowie. Schorzenie częściej dotyka mężczyzn niż kobiety (w stosunku 3 : 2). Pierwsze objawy idiopatycznej choroby Parkinsona pojawiają się zwykle po 50. roku życia, wcześniejsze zachorowania relatywnie częściej mają podłoże dziedziczne. Największą zapadalność obserwuje się u osób w połowie 7 dekady życia, wtedy częstość zachorowań jest 10-krotnie większa niż w populacji ogólnej.

Choroba ma przebieg powoli postępujący i zwykle rozpoczyna się niesymetrycznym drżeniem spoczynkowym kończyn górnych. Obraz kliniczny rozwiniętej choroby Parkinsona obejmuje drżenie spoczynkowe o częstotliwości 4-7 Hz kończyny górnej lub głowy zmniejszające się podczas ruchu a ustępujące we śnie, sztywność mięśni nadającą przygarbioną sylwetkę oraz spowolnienie ruchowe. Dotyczy ono mięśni mimicznych twarzy (twarz maskowata), mięśni żuchwy oraz mięśni tułowia i kończyn. Następstwem bradykinezy jest dysfagia (trudności w połykaniu), dyzartria (niewyraźna

<sup>1</sup> Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



mowa, trudności w artykulacji) oraz spowolnienie chodu. U chorego zmienia się również charakter pisma, które staje się niewyraźne i drobne (mikrografia). Chory idzie drobnymi krokami, powłóczy nogami i przyśpiesza krok, coraz bardziej się pochylając. Mogą wystąpić zaburzenia ruchomości gałek ocznych, zbieżności i spojrzenia ku górze. Do obrazu klinicznego choroby Parkinsona są zaburzenia funkcji autonomicznego układu nerwowego oraz objawy psychiatryczne, głównie zespoły otępienie i depresja. [1]

Zespół Parkinsona obejmuje objawy charakterystyczne dla choroby Parkinsona, ale o różnej etiologii: neurodegeneracyjnej, genetycznej, jatrogennej (np. przy stosowaniu neuroleptyków), pourazowej.

### **Obecna standardowa terapia**

Leczenie choroby Parkinsona jest leczeniem objawowym, nie ma jak dotąd możliwości leczenia przyczynowego. Stymulację układu dopaminergicznego można uzyskać poprzez zwiększenie produkcji endogennej dopaminy, przez zablokowanie jej metabolizmu lub przez bezpośrednią stymulację receptora dopaminergicznego, stąd podstawą terapii choroby Parkinsona jest odpowiednio dobrana farmakoterapia oparta na czterech grupach leków: lewodopie, agonistach dopaminy, inhibitorach MAO-B, inhibitorach COMT.

Najważniejszym lekiem jest lewodopa (L-DOPA), bezpośredni prekursor podlegający konwersji do dopaminy w tkankach ustroju. Dla uniknięcia objawów obwodowego metabolizmu L-DOPY (skoki ciśnienia, nudności, wymioty), podaje się ją w kombinacji z benzaserydem lub karbidopą. Uzyskana w wyniku podawania lewodopy poprawa może utrzymywać się przez wiele lat. Po kilku latach u większości chorych dochodzi do pojawienia się objawów niepożądanych pod postacią zmiennej efektywności leku oraz dyskinez.

Agoniści receptorów dopaminergicznych – ropirinol, piribedil, bezpośrednio pobudzają receptory dopaminergiczne, ale wykazują słabsze działanie przeciwparkinsonowskie niż lewodopa. Ponadto, stają się dość szybko nieskuteczne w monoterapii.

Inhibitory monoaminoooksydazy B (selegilina, rasagilina) hamują enzym rozkładający dopaminę, zwiększając tym samym stężenie zewnątrzkomórkowe dopaminy w prążkowiu.

Osobną grupę leków stanowią inhibitory katecholo-O-metylotranferazy (COMT) – entacapon, tolkapon, czyli działające obwodowo leki blokujące enzym metabolizujący L-DOPA, pośrednio zwiększające w ten sposób stężenie lewodopy w ośrodkowym układzie nerwowym.

Poza inhibitorami COMT stosowanymi w kombinacji z L-DOPA oraz benzaserydem lub karbidopą, wszystkie grupy leków można stosować w monoterapii lub leczeniu skojarzonym. Ważnym elementem leczenia jest rehabilitacja i fizjoterapia. [1]

### **Proponowana terapia**

Rasagilina jest nieodwracalnym, selektywnym inhibitorem MAO-B, co może powodować zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy w prążkowiu. Zwiększone stężenie dopaminy, a następnie zwiększona aktywność dopaminergiczna prawdopodobnie mają udział w korzystnym działaniu rasagiliny obserwowanym w modelach dysfunkcji motorycznych neuronów dopaminergicznych. 1-aminoindan, aktywny główny metabolit rasagiliny, nie jest inhibitorem MAO-B.

Azilect® wskazany jest w leczeniu idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii lub w leczeniu wspomagającym (z lewodopą) u pacjentów z wahaniami skuteczności lewodopy w wyniku efektu wyczerpania dawki. Rasagilinę podaje się doustnie, w dawce 1 mg raz na dobę z lewodopą lub bez lewodopy. Lek można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. [2]

### **Skuteczność proponowanej terapii**

Nie przedstawiono badań porównujących rasagilinę z selegiliną, innym inhibitorem MAO-B, w leczeniu choroby Parkinsona co nie pozwoliło na realną ocenę miejsca wnioskowanego preparatu

w obecnej praktyce. Nie przedstawiono także dowodów klinicznych na neuroprotektoryjne oraz antyapoptyczne działanie rasagiliny. [3]

We wczesnym stadium choroby Parkinsona, rasagilina okazała się istotnie lepsza od placebo w zakresie kontroli objawów choroby, wyrażonej jako różnica średnich zmian liczby punktów w skali UPDRS (komponenty I, II i III łącznie) -4,20 (95% CI: -5,66; -2,73),  $p < 0,001$ . Wynik ten oznacza, że rasagilina w dawce 1mg/dobę skuteczniej niż placebo redukuje występowanie zaburzeń w aktywności sfery psychicznej, codziennego funkcjonowania oraz funkcjach motorycznych ocenianych w skali UPDRS. Ponadto szansa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako więcej niż 3-punktowy spadek w skali UPDRS, była niemalże 2 razy wyższa w grupie leczonej rasagiliną niż otrzymującej placebo – OR 1,97 (95% CI: 1,17; 3,31) NNT 7. [3]

W zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, wykazano istotną wyższość rasagiliny nad placebo w zakresie czasu trwania faz „on” i „off” oraz w zakresie większości analizowanych domen skali UPDRS. Nie wykazano natomiast poprawy jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza PD-QUALIF, narzędzia specyficznego dla choroby Parkinsona. [3]

Przedstawiono również badanie porównujące politerapię rasagiliną + L-DOPA do entakaponu (inhibitor COMT) + L-DOPA w późnej postaci choroby Parkinsona. Nie wykazano istotnej różnicy w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz długości trwania fazy „on” i „off”. Wydaje się natomiast, że rasagilina może mieć przewagę w niektórych domenach skali UPDRS. [3]

### **Bezpieczeństwo terapii**

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego, do bardzo częstych i częstych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem rasagiliny w monoterapii należą objawy grypopodobne, bóle głowy, depresja, objawy dyspeptyczne. Rasagilina w leczeniu skojarzonym nasila ryzyko wystąpienia dyskinez. [2]

Istnieje szereg znanych interakcji między nieselektywnymi inhibitorami MAO i innymi produktami leczniczymi. Ciężkie reakcje niepożądane zgłaszano podczas jednoczesnego podawania leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), trójpierścieniowych i czteropierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz inhibitorów MAO, a także innego selektywnego inhibitora MAO-B. Z tego względu, zważywszy na hamujące aktywność MAO działanie rasagiliny, należy zachować ostrożność podając leki przeciwdepresyjne. Nie zaleca się jednoczesnego podawania rasagiliny i sympatykomimetyków takich, jak wchodzące w skład leków zmniejszających przekrwienie błony śluzowej podawanych do nosa i doustnie albo preparatów przeciw przeziębieniu zawierających efedrynę lub pseudoefedrynę. Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie rasagiliny i petydyny, gdyż może doprowadzić do przełomu nadciśnieniowego. [2]

### **Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika**

Nie przedstawiono analizy ekonomicznej porównującej rasagilinę i selegilinę, prawdopodobnie z powodu braku bezpośrednich badań. [3]

Przedstawiona analiza ekonomiczna przygotowana została tylko dla zaawansowanego stadium choroby Parkinsona i oparta została na badaniu porównującym terapię L-DOPA do politerapii rasagiliną + L-DOPA i entakaponem + L-DOPA. Wnioskodawca sugeruje, że terapia rasagiliną dominuje terapię entakaponem, gdyż ma niższy koszt i wyższą użyteczność, natomiast w stosunku do monoterapii L-DOPA, współczynnik ICUR wynosi ok. 114 tysięcy złotych, co oznacza dodatkowy koszt 114 tysięcy złotych za jeden dodatkowy rok z korektą na jakość życia. Wprowadzenie rasagiliny na listę leków refundowanych według wyliczeń wnioskodawcy kosztowałoby płatnika publicznego dodatkowo około 1,8 miliona złotych w pierwszym roku, a suma ta mogłaby rosnąć o ok. 0,4 miliona złotych rocznie. [3]

Angielski NICE rekomenduje stosowanie inhibitorów MAO-B na równi z innymi lekami stosowanymi w leczeniu wczesnej i zaawansowanej choroby Parkinsona, bez wskazywania konkretnych

preparatów. [4] Natomiast Scottish Medicines Consortium nie rekomenduje preparatu Azilect® w obu tych wskazaniach, podobnie jak kanadyjski CEDAC.

**Piśmiennictwo:**

1. „Choroba Parkinsona” pod red. Friedman A., α - medica Press, 1999.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Azilect®.
3. Analizy przedstawione przez wnioskodawcę.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence, Clinical guideline 35,. Parkinson`s Disease, Diagnosis and management in primary and secondary care, June 2006.