



**Stanowisko nr 17/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r.
w sprawie finansowania entakaponu (Comtess®)
w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych entakaponu (Comtess®) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedstawione dowody naukowe wskazują na przewagę entakaponu nad placebo w zakresie kontroli objawów choroby Parkinsona, ale sugerują również niższą efektywność kliniczną od innych preparatów stosowanych w połączeniu z lewodopą. Koszt terapii entakaponem jest bardzo wysoki i nie znajduje uzasadnienia w lepszej efektywności klinicznej lub bezpieczeństwie leczenia. Przedstawiona przez wnioskodawcę nieaktualna i niewiarygodna analiza ekonomiczna uniemożliwia ocenę efektywności ekonomicznej oraz wpływu refundacji na budżet.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-4650-6131-1/CK/08) z dnia 3 stycznia 2008r., na podstawie wniosku umieszczenie entakaponu (Comtess®) 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 nadająca 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 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

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



nogami i przyspiesza 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 monoaminooksydazy B (selegilina, rasagilina) hamują enzym rozkładający dopaminę, zwiększając tym samym stężenie zewnątrzkomórkowe dopaminy w prążkowiu.

Osobną grupę leków stanowią inhibitory katecholo-O-metylotransferazy (COMT) – entakapon, 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

Entakapon należy do nowej grupy farmakoterapeutycznej inhibitorów katecholo-O-metylotransferazy (COMT). Jest to inhibitor enzymu COMT działający wybiórczo, w sposób odwracalny i głównie obwodowo, przeznaczony do równoczesnego podawania z preparatami zawierającymi lewodopę. Poprzez hamowanie działania enzymu COMT entakapon zmniejsza przemianę metaboliczną lewodopy do 3-O-metyldopy (3-OMD). Prowadzi to do zwiększenia stężenia lewodopy w mózgu. W wyniku stosowania entakaponu uzyskuje się przedłużenie trwania odpowiedzi klinicznej na lewodopę.

Entakapon jest wskazany jako środek wspomagający leczenie standardowymi preparatami lewodopy z benzaserydem lub lewodopy z karbidopą u pacjentów z chorobą Parkinsona i fluktuacjami ruchowymi końca dawki, których nie można opanować stosując te preparaty. Entakapon zwiększa dostępność biologiczną lewodopy zawartej w standardowych preparatach zawierających lewodopę z benzaserydem nieco bardziej (o 5–10%) niż w przypadku standardowych preparatów lewodopy z karbidopą.

Entakapon podaje się doustnie jednocześnie z każdą dawką preparatu zawierającego lewodopę z karbidopą lub lewodopę z benzaserydem. Entakapon może być stosowany ze standardowymi preparatami lewodopy. [2]

Skuteczność proponowanej terapii

Wnioskodawca przedstawił przegląd systematyczny badań efektywności klinicznej entakaponu oraz innych leków stosowanych w terapii zaawansowanej choroby Parkinsona. Nie przedstawiono badań bezpośrednio porównujących entakapon z innymi lekami, a porównania pośrednie przeprowadzono tylko dla wybranych punktów końcowych. Dokonano również tabelarycznego zestawienia efektywności klinicznej włączonych preparatów, ale bez porównania pośredniego, tłumacząc to heterogenicznością danych. [3]

Entakapon okazał się istotnie efektywniejszy od standardowej terapii L-DOPA w zakresie zmiany czasu trwania faz „on” i „off” oraz istotnie przyczyniał się do zmniejszenia wielkości dawki L-DOPA. Natomiast nie przyczyniał się do poprawy stanu klinicznego mierzonego skalą UPDRS. [3]

W porównaniach pośrednich, pramipeksol istotnie skracał fazę „off” w stosunku do entakaponu, pozostałe wyniki porównań z pramipeksolem i pergolidem były nieistotne statystycznie.

Bezpieczeństwo terapii

Najczęstsze działania niepożądane entakaponu są związane ze zwiększeniem aktywności układu dopaminergicznego (dyskinezy, nasilenie objawów choroby Parkinsona) i występują zwykle w początkowym okresie leczenia. Ich częstość i nasilenie można zmniejszyć poprzez zmniejszenie dawki lewodopy. Do innych częściej spotykanych działań niepożądanych należą zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, bóle brzucha, zaparcia i biegunka. Dyskinezy (27%), nudności (11%), biegunkę (8%), bóle brzucha (7%) oraz suchość w jamie ustnej (4,2%) odnotowywano znacząco częściej u chorych przyjmujących entakapon niż u pacjentów otrzymujących placebo. Do bardzo częstych i częstych działań niepożądanych należą także bezsenność, omamy, splątanie i koszmary senne. [2]

Według analizy wnioskodawcy co 20 pacjent był wyłączany z badań klinicznych z powodu działań niepożądanych związanych z podawaniem entakaponu. [3]

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawiona analiza ekonomiczna, pochodząca z 2006 roku i dotycząca 24 tygodniowej terapii entakaponem, przyjmująca skrócenie fazy „off” jako podstawowy efekt leczenia i uwzględniająca tylko koszty leków, nie daje podstaw do oceny kosztów terapii. Podobnie przedstawiona analiza wpływu na budżet była jedynie ogólnym, nieaktualnym obecnie rachunkiem kosztów terapii i również nie umożliwia wiarygodnej oceny wpływu na budżet płatnika. [3]

Dodatkowe uwagi Rady

Ze względu na wyniki badań klinicznych oraz opinie ekspertów, wskazujące na unikalny mechanizm działania i potencjalną przydatność entakaponu w praktyce klinicznej, celowe byłoby ponowne rozpatrzenie wniosku, po przedłożeniu wiarygodnej analizy ekonomicznej opartej o aktualne dane kliniczne i kosztowe.

Piśmiennictwo:

1. „Choroba Parkinsona” pod red. Friedman A., α - medica Press, 1999.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Comtess®.
3. Analizy przekazane przez wnioskodawcę.