



---

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 69/21/2010 z dnia 4 października 2010 r.  
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku  
Tasmar® (tolkapon) w leczeniu choroby Parkinsona,  
w ramach wykazu leków refundowanych**

Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych leku Tasmar® (tolkapon) w leczeniu choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych.

**Uzasadnienie stanowiska**

Nie przedstawiono przekonujących danych dotyczących przewagi w zakresie efektywności klinicznej i kosztowej tolkaponu nad entakaponem, innym inhibitorem COMT, który był już oceniany i uzyskał negatywną rekomendację Rady. Ponadto, istnieją doniesienia o mniej korzystnym profilu bezpieczeństwa tolkaponu w porównaniu do entakaponu, wobec czego Rada nie rekomenduje finansowania tolkaponu ze środków publicznych.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PLE-460-8365-294/GB/10) z dn. 27 lipca 2010 r. Zgodnie z treścią zlecenia, w niniejszej sprawie nie jest wymagany raport ws. oceny leku.

**Problem zdrowotny**

Choroba Parkinsona (ChP) jest jedną z najczęściej występujących chorób układu pozapiramidowego, cechującą się zwyrodnieniem struktur mózgu, w tym jąder podkorowych. Etiologia schorzenia jest w większości nieznana, zapewne wieloczynnikowa i zależy od współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych. Istotą ChP jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowie, co wiąże się z podstawowymi objawami choroby, do których należą: spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe, zaburzenia chodu i postawy. Objawom tym towarzyszą zwykle zaburzenia wegetatywne. U 80-90% nieleczonych pacjentów choroba po 15 latach powoduje kalectwo lub śmierć.<sup>1</sup>

Częstość występowania wynosi ok. 120 / 100 000, zapadalność roczna: 5-24 / 100 000. Częściej chorują mężczyźni niż kobiety (3:2), choroba występuje zwykle po 50 r.ż., zachorowanie przed 40 r.ż. przemawia za przyczyną genetyczną. Po 70 r.ż. częstość zachorowań jest 10-krotnie większa niż w populacji ogólnej.<sup>1</sup>



## **Obecna standardowa terapia**

Leczenie przyczynowe nie jest znane. Stosuje się leczenie objawowe, łagodzące objawy choroby i minimalizujące występowanie działań niepożądanych stosowanej farmakoterapii. Leczenie objawowe obejmuje postępowanie nefarmakologiczne (edukacja chorego, kinezyterapia, właściwe odżywianie, grupy samopomocy chorych), farmakoterapię (u chorych <70r.ż. sugeruje się rozpoczęcie leczenia jednym z agonistów receptorów dopaminowych: bromokryptyna, pergolid, kabergolina, pramipeksol, ropinirol, pirybedyl; gdy monoterapia przestaje być skuteczna należy włączyć do leczenia także lewodopę; u chorych >70r.ż. leczenie rozpoczyna się od lewodopy, po czym dodaje się inhibitor COMT – entakapon) oraz operacyjne (uszkodzenie wybranych jąder podkorowych lub wszczepienie do nich elektrody do stymulacji elektrycznej).<sup>2</sup>

## **Proponowana terapia**

Tolkapon jest po podaniu doustnym czynnym, wybiórczym i odwracalnym inhibitorem katecholo-O-metylo-transferazy (COMT). Podanie leku jednocześnie z lewodopą i inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych (AADC1) pozwala uzyskać bardziej stabilne stężenie lewodopy w osoczu, dzięki zmniejszeniu przemiany lewodopy do 3-metoksy-4-hydroksy-L-fenylalaniny (3-OMD). Duże stężenia 3-OMD w osoczu są związane z gorszą odpowiedzią na leczenie lewodopą u pacjentów z chorobą Parkinsona. Tolkapon w istotny sposób zmniejsza powstawanie 3-OMD.<sup>3</sup>

Tolkapon, w postaci produktu leczniczego Tasmar®, zarejestrowany jest do stosowania w skojarzeniu z produktami zawierającymi lewodopę/benzerazyd lub lewodopę/karbidopę u pacjentów odpowiadających na leczenie lewodopą, z idiopatyczną postacią choroby Parkinsona i towarzyszącymi fluktuacjami ruchowymi, w przypadkach braku reakcji lub nietolerancji innych inhibitorów katecholo-O-metylo-transferazy COMT. Oceniany wniosek dotyczył stosowania tolkaponu w leczeniu choroby Parkinsona.<sup>3</sup>

Zalecana dawka produktu leczniczego Tasmar® wynosi 100 mg trzy razy na dobę, zawsze w skojarzeniu z produktami zawierającymi lewodopę/benzerazyd lub lewodopę/karbidopę. Jedynie w wyjątkowych przypadkach, kiedy oczekiwane zwiększenie korzyści klinicznych uzasadnia podjęcie ryzyka uszkodzenia wątroby, dawka leku może być zwiększona do 200 mg trzy razy na dobę.<sup>3</sup>

## **Efektywność kliniczna**

Brak danych z analizy efektywności klinicznej.

Przegląd systematyczny badań nad inhibitorami katecholo-O-metylo-transferazy (COMT), wykazał, że zarówno entakapon, jak i tolkapon są związane z wystąpieniem statystycznie istotnej poprawy w skali oceny choroby Parkinsona – Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) w porównaniu z placebo, u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Niemniej, istnieją wątpliwości co do istotności klinicznej odnotowanej w badaniach niewielkiej poprawy jak również odnośnie nasilenia działań niepożądanych (najczęściej dyskinez), prowadzących do wycofywania się z badania większej liczby pacjentów niż w grupach placebo.<sup>4</sup>

## **Bezpieczeństwo stosowania**

Brak danych z analizy bezpieczeństwa.

Ze względu na ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia wątroby, mogącego prowadzić do zgonu chorego, Tasmar® nie powinien być lekiem pierwszego wyboru stosowanym w terapii skojarzonej z produktami zawierającymi lewodopę/benzerazyd lub lewodopę/karbidopę. Ze względu na to fakt, że Tasmar® powinien być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z produktami zawierającymi

lewodopę/benzerazyd lub lewodopę/karbidopę, informacje dotyczące stosowania wymienionych leków odnoszą się także do ich jednoczesnego stosowania z produktem Tasmар®. <sup>3</sup>

Tolkapon wiąże się też z występowaniem ciężkiej hepatotoksyczności prowadzącej do zgonu, posiada restrykcyjne kryteria rejestracyjne i wymaga przeprowadzania częstych badań krwi dla oceny czynności wątroby. <sup>4</sup>

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Brak danych z analizy ekonomicznej i wpływu na budżet.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada zajęła stanowisko jak na wstępie.

### **Piśmiennictwo:**

1. Red. Andrzej Szczeklik. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
2. Michałowska M, Leczenie farmakologiczne choroby Parkinsona, Przewodnik Lekarza, 2009
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tasmар®
4. Scottish Intercollegiate Guidance Network (SIGN); "Diagnosis and Pharmacological Management of Parkinson's Disease"; January 2010