



Rekomendacja nr 45/2013

z dnia 22 kwietnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu L-Carn Trinklösung, ampułki 1 g/10 ml, we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (*Atrophia Muscularum Spinalis gr II*)

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu L-Carn Trinklösung, ampułki 1 g/10 ml we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (*Atrophia Muscularum Spinalis gr II*).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu L-Carn Trinklösung (L-karnityna, lewokarnityna) we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni (*Atrophia Muscularum Spinalis gr II*). Obecnie przyjętym standardem leczenia rdzeniowego zaniku mięśni jest leczenie objawowe polegające na rehabilitacji, gdyż nie są dostępne żadne leki hamujące rozwój choroby. Odnalezione dowody naukowe nie wskazują na kliniczną skuteczność L-karnityny. W światowym piśmiennictwie nie odnaleziono także żadnych rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych odnoszących się do jej stosowania u chorych na rdzeniowy zanik mięśni. Ekspert kliniczny poproszony o opinię w przedmiotowej sprawie odniósł się do niewystarczających dowodów naukowych i braku merytorycznych podstaw do refundacji ocenianego produktu leczniczego.

Przedmiot wniosku

Produkt nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski, może być jednak sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji).

Problem zdrowotny

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA, ang. *spinal muscular atrophy*) to choroba uwarunkowana genetycznie, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Przyczyną choroby jest zanik neuronów ruchowych rogów



przednich rdzenia kręgowego (w ciężkich przypadkach neuronów pnia mózgu i wzgórza), co powoduje zanik mięśni z następczym ich osłabieniem. Wyróżnia się cztery postaci SMA:

- typ I (choroba Werdniga i Hoffmanna): początek w pierwszych 6 miesiącach życia; dziecko dotknięte chorobą nie jest w stanie samodzielnie siedzieć; przeżycie na ogół nie przekracza 2 lat.
- typ II (pośredni: choroba Dubowitza): pierwsze objawy między 6 a 12 miesiącem życia; posadzone dziecko jest w stanie siedzieć samodzielnie, lecz nie jest w stanie chodzić; w tej postaci choroby ok. 70% chorych dożywa 25 roku życia;
- typ III (choroba Kugelberga i Welander): objawy choroby po 12 miesiącu życia; rozwój ruchowy jest opóźniony, ale dziecko może poruszać się samodzielnie; niektórzy chorzy są w stanie chodzić samodzielnie do 3.-4. dekady życia; przeżycie pacjentów jest zbliżone do populacji ogólnej;
- typ IV: objawy choroby ujawniają się w wieku dorosłym, choroba ma podobny przebieg, jak w III typie.

Choroba jest wynikiem mutacji genu *SMN* (ang. *survival motor neuron*) występującego w dwóch kopiach *SMN1* i *SMN2*. Mutacja w genie *SMN1* wywołuje objawy choroby, liczba kopii bliźniaczego genu warunkuje ich nasilenie. Łagodniejszy przebieg choroby (tj. typ III i IV) uzależniony jest od obecności ≥ 1 dodatkowej kopii genu *SMN2*.

Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni jest objawowe i obejmuje rehabilitację, która ma na celu zapobieganie przykurczom, nasilaniu się lub powstawaniu skrzywień kręgosłupa oraz umożliwienie jak najdłuższego okresu samodzielnego poruszania się. Z uwagi na pogarszającą się z czasem wydolność oddechową, która wynika z osłabienia mięśni oddechowych oraz skrzywienia kręgosłupa, niezbędne jest stosowanie odpowiednich ćwiczeń oddechowych. Ponadto należy chronić pacjentów przed zakażeniem.

W populacji polskiej współczynnik zachorowań na rdzeniowy zanik mięśni wynosi szacunkowo od 16 do 65 przypadków na rok.

Opis wnioskowanego świadczenia

Lewokarnityna bierze udział w procesie utleniania kwasów tłuszczowych, umożliwia ich transport przez błonę mitochondrialną i bierze udział w procesie wytwarzania energii w organizmie. Niedobór lewokarnityny wywołuje ciężkie miopatie metaboliczne spowodowanych wewnątrzkomórkowym nagromadzeniem lipidów. L-karnityna odpowiada również za utrzymywanie odpowiedniego stężenia potasu w komórkach mięśni szkieletowych oraz serca.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w uzasadnieniu do wniosku o sprowadzanie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, przyjmowanie L-karnityny zalecane jest w dawce 1 amp. 1 g/10 ml 3 razy dziennie, co odpowiada w przybliżeniu 280 ampułkom przypadającym na 3-miesięczną terapię. Zgodnie z powyższymi założeniami można szacować, że koszt 3-miesięcznej terapii chorego na SMA z zastosowaniem lewokarnityny wyniesie od około 1 816 do 2 732 PLN, a odpowiadający mu roczny koszt terapii równy będzie od około 7 102 do 10 684 PLN (w zależności od wariantu ceny produktu).

Alternatywna technologia medyczna

W oparciu o wytyczne kliniczne oraz dane pochodzące z dowodów naukowych odnalezionych w przeglądzie systematycznym, nie zidentyfikowano alternatywnych technologii medycznych do stosowania lewokarnityny w rdzeniowym zaniku mięśni - komparatorem jest brak leczenia. U chorych stosowana jest rehabilitacja i najlepsze leczenie objawowe.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 9 publikacji dotyczących leczenia SMA i stosowania terapii lekowej w SMA typu I, II oraz III. Wśród odnalezionych publikacji są dwa przeglądy systematyczne opracowane przez Cochrane Collaboration: Wadman 2012a, Wadman 2012b oraz 7 publikacji opisujących 6 badań klinicznych Swoboda 2013, Swoboda 2012, Kissel 2011, Darbar 2011, Swoboda 2010, Merlini 2007, Ghezzi 2007. Wszystkie odnalezione badania, poza jednym badającym niemowlęta z SMA typu I (Swoboda 2013 i 2012), obejmowały populację dzieci z SMA typu II i III w wieku od 2-18 lat.

Wyniki przeglądów systematycznych Wadman 2012a (chorzy na SMA typu I) oraz Wadman 2012b (chorzy na SMA typu II i III) jednoznacznie wskazują, że nie wykazano znaczącej skuteczności jakiegokolwiek terapii lekowej w leczeniu zarówno SMA typu I, jak i typu II i III. Wnioski te oparto o wyniki 7 badań dla następujących leków: riluzol, kreatyna, kwas fenylomasłowy, gabapentyna, hormon tyreotropowy, hydroksymocznik oraz terapia łączona kwasem walproinowym (VPA) oraz acetyl-L-karnityną (ALC).

Należy zaznaczyć, że żadne z badań pierwotnych włączonych do analizy nie odnosiło się bezpośrednio do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania L-karnityny u chorych na SMA. Dodatkowo w przedstawionych badaniach L-karnityna (lub acetyl-L-karnityna w badaniu Ghezzi 2007) stosowana była w terapii łączonej z kwasem walproinowym (VPA), tylko w publikacji Merlini 2007 badano skuteczność terapii acetyl-L-karnityną w porównaniu z placebo. Należy mieć na uwadze, że L-karnitynę stosowano w celu ewentualnego uzupełnienia jej poziomu w organizmie w związku z podażą VPA. W czterech badaniach oceniano terapię łączoną VPA + L-karnityna, w tym w jednym w porównaniu do placebo. W dwóch pozostałych badaniach stosowano acetyl-L-karnitynę – samodzielnie w porównaniu do placebo oraz w terapii łączonej z VPA, kwasem foliowym oraz wit. B12.

W większości badań nie wykazano skuteczności stosowanych interwencji w leczeniu SMA. Istotnie statystyczna poprawa w porównaniu do pierwszego pomiaru w punktacji HFMS (skala oceny funkcji motorycznych) wystąpiła jedynie w przypadku stosowania terapii VPA z L-karnityną u dzieci z SMA typu II w badaniu Darbar 2011. W badaniu Merlini 2007 zaznaczono, że ALC wydaje się poprawiać siłę mięśni u pacjentów ambulatoryjnych, natomiast w abstrakcie do badania Ghezzi 2007 zaznaczono, że po 6 miesiącach leczenia (VPA, ALC kwasem foliowym oraz witaminą B12 lub VPA i ALC) u pacjentów wzrosła siła mięśni oraz funkcje motoryczne.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Wśród odnalezionych badań pierwotnych badających bezpieczeństwo łącznej terapii kwasem walproinowym i L-karnityną u chorych na SMA typu II i III zazwyczaj nie raportowano występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (jedynie w badaniu Kissel 2011 wystąpiło 4% zdarzeń niepożądanych sklasyfikowanych jako ciężkie, lecz były one przemijające i nie powodowały wykluczenia z badania). W grupie leczonej występowały takie zdarzenia, jak: ogólne schorzenia systemowe (np. zmęczenie, gorączka, objawy grypopodobne, drażliwość, ból), infekcje, odlewkowy wzrost wagi, pogorszenie w początkowym drżeniu rąk, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz układu oddechowego ogółem. W opisie badania Merlini 2007, w którym stosowana była jedynie ALC zaznaczono, że wśród pacjentów nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Natomiast, w badaniu przeprowadzonym w populacji chorych na SMA typu I (Swoboda 2013 i 2012) wystąpiło 261 zdarzeń niepożądanych, w tym 83 ciężkich zdarzeń niepożądanych, a 13 pacjentów (34,2%) zmarło.

Ze względu na nieodnalezienie charakterystyki produktu leczniczego dla produktu L-Carnitine, informacje przedstawiono w oparciu o:

- dane z angielskiej wersji ChPL Carnitor® (podmiot odpowiedzialny: Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite SpA, Viale Shakespeare 47-00144, Rome, Italy.) ampułki 1 g/10 ml roztwór doustny
- informacje na temat lewokarnityny dostępne w publikacjach i na stronach internetowych.

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Carnitor® zawierającego L-karnitynę wśród możliwych działań niepożądanych wymieniono zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie, jak nudności, wymioty, skurcze w jamie brzusznej oraz biegunki.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania L-karnityny u chorych na rdzeniowy zanik mięśni.

Odnaleziono jedynie ogólne wytyczne opieki nad chorymi z SMA International Coordinating Committee for spinal muscular atrophy (ICC 2007) oraz skrócony raport HTA wykonany przez Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2010), w którym stwierdzono brak wiarygodnych danych w zakresie skutecznych metod leczenia jak również wytycznych i rekomendacji w zakresie postępowania terapeutycznego u dorosłych chorych na SMA. Z kolei w międzynarodowej rekomendacji ICC 2007 wskazano na konieczność multidyscyplinarnego leczenia wspomagającego chorych na SMA w zakresie pulmonologii, gastroenterologii, odżywiania, ortopedii oraz rehabilitacji pacjentów.

Odnaleziono również 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do stosowania L-karnityny, lecz w innych wskazaniach niż SMA. W dokumentach tych zalecano podawanie lewokarnityny w chorobach metabolicznych zgodnie z nowozelandzkimi wytycznymi Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC 2012), a także fancuskimi - w przypadku jej niedoborów oraz zaburzonego procesu beta-oksydacji (Prescrire 1991). Nie zalecano natomiast suplementacji L-karnityną w przypadku anemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zgodnie z rekomendacją National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2011), a w zakresie podawania leku u chorych na SMA nie osiągnięto konsensusu ekspertów Duchenne Muscular Dystrophy – Care Considerations Working Group (DMD-CCWG 2009).

Odszukano również dane wskazujące, że L-karnityna refundowana jest w Kanadzie zgodnie z wytycznymi Ontario Public Drug Programs Ministry of Health and Long-Term Care (OPDP 2012) w ramach programu leczenia dziedzicznych chorób metabolicznych, u chorych z zaburzeniami oksydacji kwasów tłuszczowych oraz innymi zaburzeniami metabolicznymi w zakresie niedoborów karnityny (nie wyszczególniono przy tym SMA), a także odnaleziono informację nowozelandzkiej agencji PHARMAC z 2013 r. o rozpoczęciu refundacji L-karnityny od 1 lipca 2013 r. w Nowej Zelandii w ograniczonych wskazaniach: leczenie chorób metabolicznych, neurologicznych i układu pokarmowego w ramach listy leków szpitalnych.

Nie odnaleziono oficjalnych danych dotyczących refundacji lewokarnityny u chorych na SMA w innych krajach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.03.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-18230-2/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: L-Carnitine, ampułki 1 g/10 ml we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (*Atrophia Muscularum Spinalis gr II*), na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 210, poz. 1027, z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), skorygowanego pismami Ministra Zdrowia z dnia 19.04.2013 r. (MZ-PLD-460-18230-4/AL/13, MZ-PLD-460-18230-5/AL/13) w sprawie zasadności wydawania

zgody na refundację produktu L- Carn Trinklösung, ampułki 1 g/10 ml we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni (*Atrophia Muscularum Spinalis gr II*), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 65/2013 z dnia 22 kwietnia 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego L-Carn Trinklösung ampułki 1 g/10 ml we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (*Atrophia Muscularum Spinalis gr II*).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2013 z dnia 22 kwietnia 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego L-Carn Trinklösung ampułki 1 g/10 ml we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (*Atrophia Muscularum Spinalis gr II*).
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-8/2013. L-Carnitine ampułki 1 g/10 ml we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (*Atrophia Muscularum Spinalis gr II*). Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.