



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Raport Nr: AOTM-OT-431-8/2013

Warszawa, 18 kwietnia 2013 r.

Autorzy W przygotowaniu raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. Marta Polkowska (DRiOR) – przegląd systematyczny, zagadnienia rejestracyjne, finansowanie ze środków publicznych, opis wytycznych oraz metod leczenia;
2. Anna Chodacka (DRiOR) – koordynacja prac, korespondencja dotycząca wniosku, opis problemu zdrowotnego;
3. Aleksandra Kiljan (DRiOR) – strategia wyszukiwania, przegląd systematyczny, opracowanie analizy klinicznej;
4. Karol Domański (DRiOR) –przeszukiwanie rekomendacji;

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz* Konsultant Krajowy ds. neurologii	TAK (10.04.2013)	Brak deklaracji	TAK
Prof. dr hab. Sergiusz Józwiak Konsultant Krajowy ds. neurologii dziecięcej	NIE	n/d	n/d
Prof. dr hab. Wielisław Papierz Konsultant Krajowy ds. neuropatologii	NIE	n/d	n/d
Prof. dr hab. Anna Dobrzańska* Konsultant Krajowy ds. pediatrii	NIE	n/d	n/d
Prof. Dr hab. Anna Kamińska Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii WUM	NIE	n/d	n/d
Dr hab. n.med. Anna Kostera-Pruszczyk Katedra i Klinika Neurologii I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	NIE	n/d	n/d
Katarzyna Kozłowska Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych	NIE	n/d	n/d

*konsultant wskazał innego eksperta w analizowanym temacie

Zastosowane skróty:

ACL – acetyl-L-karnityna

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ATC - ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej

BMI – ang. *body mass index* – wskaźnik masy ciała

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

DDD - ang. *defined daily dose* – dobową dawkę leku

DMD – ang. *Duchenne muscular dystrophy* – dystrofia mięśniowa Duchenne'a

EMA – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków

EMG – elektromiografia

FDA - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

m.ż. – miesiąc życia

mc. – masy ciała

MZ – Ministerstwo Zdrowia

n/d – nie dotyczy

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

OPDP – ang. *Ontario Public Drug Programs*

p.o. – łac. *per os* – doustnie

PLC – placebo

r.ż. – rok życia

RSV – ang. *respiratory syncytial virus* - syncytialny wirus oddechowy

SMA – ang. *spinal muscular atrophy* – rdzeniowy zanik mięśni

SMN – ang. *survival motor neuron*

USA – ang. *United States of America*

VPA – kwas walproinowy

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	8
2.1.	Problem zdrowotny	8
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	10
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	10
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	12
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	12
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	14
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	15
2.3.1.	Interwencje	15
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	15
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	16
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wniosek	17
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	17
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	17
2.3.2.	Komparatory	17
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	17
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	17
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	17
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	17
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	18
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	18
3.	Opinie ekspertów	19
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	20
4.1.	Rekomendacje kliniczne	20
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	20
4.3.	Podsumowanie rekomendacji	21
5.	Finansowanie ze środków publicznych	22
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	22
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	22
6.	Wskazanie dowodów naukowych	23
6.1.	Analiza kliniczna	23
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	23
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	23
6.1.2.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	23
6.1.2.2.	Bezpieczeństwo	28
6.1.2.2.1.	Inne odnalezione informacje	29

7.	Podsumowanie	30
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę	30
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	30
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	30
8.	Piśmiennictwo	34

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma
zlecającego

2013-03-28

Znak pisma: MZ-PLD-460-18230-2/AL/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

L-Carnitine ampułki 1 g/10 ml, we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (*Atrophia Muscularum Spinalis gr II*)

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu: Nie dotyczy

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy):

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia:

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku:

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku:

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

L-Carnitine ampułki 1 g/10 ml

Do finansowania we wskazaniu:

- rdzeniowy zanik mięśni (*Atrophia Muscularum Spinalis gr II*)
-

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii (zgodnie z przedstawionym przez MZ
Zapotrzebowaniem pismo z dnia 15.04.2013 pismo MZ-PLD-460-18230-3/AL/13)

Sigma-Tau Arzneimittel GmbH 40212 Düsseldorf

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy 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*).

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) 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.).

Dodatkowe informacje: w korespondencji z dnia 27 marca 2013 roku, pismem znak MZ-PLD-460-18230-2/AL/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego L-Carnitine sprowadzanego zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2001 nr 126 poz.1381).

AOTM wystąpiła do MZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących zleconego produktu leczniczego oraz wyrażenia zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 15.04. 2013 pismem znak MZ-PLD-460-18230-3/AL/13.

Ponieważ w trakcie przeprowadzanej oceny nie zidentyfikowano leku o nazwie L-Carnitine ampułki 1 g/10ml, a zgodnie z podstawą prawną zlecenia (tj. art 39 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych), zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację dotyczy leku nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, czyli **produktu leczniczego wprowadzonego do obrotu pod określoną nazwą i w określonym opakowaniu** (art. 2 pkt 11 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne) Agencja wystąpiła do MZ o akceptację postępowania polegającego na ocenie leku L-Carn[®] ampułki 1 g/10 ml (podmiot odpowiedzialny Sigma-Tau Arzneimittel GmbH 40212 Düsseldorf) wskazanego w przedstawionym w dokumentacji druku Zapotrzebowania. W związku z powyższym informacje dotyczące podmiotu odpowiedzialnego oraz ceny produktu w niniejszym opracowaniu będą odnosiły się właśnie do tego leku.

Źródło: korespondencja MZ

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

G12 – Zanik mięśni pochodzenia rdzeniowego i zespoły pokrewne

G12.0 – Zanik mięśni pochodzenia rdzeniowego dziecięcy, typu i [Werdniga-Hoffmana]

G12.1 – Inne dziedziczne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego

G12.2 – Stwardnienie boczne zanikowe

G12.8 – Inne zaniki mięśni pochodzenia rdzeniowego i zespoły pokrewne

G12.9 – Zanik mięśni pochodzenia rdzeniowego, nie określony

Źródło: http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70 (data dostępu 08.04.2013 r.)

Definicja

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 jej osłabieniem. Wyróżnia się cztery postaci SMA:

1. typ I (choroba Werdniga i Hoffmana): choroba ma początek w pierwszych 6 miesiącach życia; dziecko dotknięte chorobą nie jest w stanie samodzielnie siedzieć; przeżycie na ogół nie przekracza 2 lat.
2. Typ II (pośredni: choroba Dubowitza): pierwsze objawy choroby pojawiają się 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 r.ż.;

3. Typ III (choroba Kugelberga i Welander): objawy choroby ujawniają się 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;
4. Typ IV: objawy choroby ujawniają się w wieku dorosłym, choroba ma podobny przebieg jak w III typie.

Niektóre podręczniki wyodrębniają 3 postaci SMA: postać ostrą (choroba Werdniga i Hoffmanna) – SMA 1; postać pośrednią SMA 2 (chorzy siedzą ale nigdy nie chodzą); postać o późnym początku – SMA 3 (objawy choroby ujawniają się po 18 r.ż.; chorzy osiągają zdolność chodzenia).

Źródło: Szczeklik 2012 str. 2085, Kubicka 2008 str. 502-503, Rowland 2008 str. 666

Epidemiologia

W Polsce choroba występuje z częstością 1/10 tys. urodzeń.

Źródło: Szczeklik 2012 str. 2085

Etiologia i patogeneza

Choroba jest wynikiem mutacji genu *SMN* (ang. *survival motor neuron*) występujący 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*, kodującego białko o takiej samej sekwencji nukleotydowej jak *SMN1*, ale mającego znacznie mniej stabilny mRNA.

Źródło: Szczeklik 2012 str. 2085, Kubicka 2008 str. 502-503

Obraz kliniczny

Choroba przebiega z symetrycznym osłabieniem i zanikiem mięśni tułowia i kończyn, głównie mięśni ksobnych kończyn dolnych, ze zniesieniem odruchów głębokich, znaczną wiotkością mięśni oraz drżeniem palców.

U chorych nie obserwowano zaburzeń czucia. W EMG (elektromiografia) można wykryć zmiany neurogenne, a w biopsji mięśnia cechy odnerwienia.

U dzieci w okresie niemowlęcym dobrze zazwyczaj rozwinięta tkanka tłuszczowa maskuje drżenia pęczkowe, które mogą być widoczne na języku. Dziecko układa się w tzw. pozycji żabiej, a wskutek zaniku mięśni międzyżebrowych oddycha torem przeponowym. W pełni rozwiniętej chorobie dziecko jest prawie całkowicie unieruchomione, nie utrzymuje głowy w pozycji antygravitacyjnej, posadzone zgina się szczyrkowato.

W następstwie niedowładów i narastającego unieruchomienia rozwijają się przykurcze i zniekształcenia, które mogą dotyczyć kręgosłupa i prowadzić do deformacji klatki piersiowej i całego tułowia. U chorych dzieci na skutek unieruchomienia, a przede wszystkim niewydolności oddechowej związanej z zanikiem mięśni międzyżebrowych częściej rozwijają się infekcje układu oddechowego.

Źródło: Szczeklik 2012 str. 2085, Kubicka 2008 str. 502-503

Diagnostyka

Rdzeniowy zanik mięśni rozpoznawany jest na podstawie wyników badania genetycznego, w którym stwierdza się delecję eksonów 7 i 8 genu *SMN*.

Źródło: Szczeklik 2012 str. 2085, Kubicka 2008 str. 502-503

Leczenie i cele leczenia

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. Mając na uwadze pogarszającą się z czasem wydolność oddechową, która wynika z osłabienia mięśni oddechowych oraz skrzywienia kręgosłupa, niezbędne jest stosowanie odpowiednich ćwiczeń oddechowych. Należy ponadto chronić dzieci przed zakażeniem.

Obecnie prowadzone są eksperymentalne badania kliniczne nad terapią kompensacyjnego zwiększenia ekspresji genu *SMN2* oraz próby z wykorzystaniem komórek macierzystych.

Źródło: Szczeklik 2012 str. 2085, Kubicka 2008 str. 502-503

Rokowanie

W najcięższej postaci dzieci umierają przed 2 r.ż.

Źródło: *Rowland 2008 str. 593*

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Zgodnie z informacjami odnalezionymi w publikacjach klinicznych, rdzeniowy zanik mięśni szczególnie w typie I, w którym choroba ma początek w pierwszych 6 miesiącach życia może prowadzić do śmierci dziecka przed ukończeniem 2 r.ż. W typie II SMA posadzone dziecko jest w stanie siedzieć samodzielnie lecz nie jest w stanie chodzić. W tej postaci choroby ok 70% chorych dożywa do 25 r.ż. W przypadku ujawnienia objawów choroby po 12 m.ż. przeżycie pacjentów jest zbliżone do populacji ogólnej, natomiast rozwój ruchowy dziecka jest opóźniony, mogą wystąpić problemy z samodzielnym poruszaniem się.

Źródło: *Kubicka 2008 str. 502-503*

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Zasady realizacji świadczenia - określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 roku w sprawie sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia.

Podstawą prawną ww. Rozporządzenia jest art. 4 ust 7. pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 roku – Prawo farmaceutyczne (Dz. U, z 2008 roku Nr 45 poz.271 z późn. zm.).

Rozporządzenie określa sposób i tryb sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia, określając:

- wzór zapotrzebowania wraz z wnioskiem o wydanie zgody na refundację, o której mowa w art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 oraz z 2012 r. poz. 95);
- sposób potwierdzania przez ministra właściwego do spraw zdrowia okoliczności, o których mowa w art. 4 ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001 roku – Prawo farmaceutyczne;
- sposób prowadzenia przez hurtownie, apteki i szpitale ewidencji sprowadzanych produktów leczniczych;
- zakres informacji przekazywanych przez hurtownię farmaceutyczną ministrowi właściwemu do spraw zdrowia.

Poniżej przedstawiono schemat realizacji świadczenia – import docelowy:

Szpital lub lekarz prowadzący leczenie poza szpitalem, wystawia zapotrzebowanie wraz z wnioskiem o wydanie zgody na refundację, o której mowa w art. 39 ustawy o refundacji. Do dokumentacji dołącza informację dotyczącą choroby pacjenta oraz uzasadnienie.

W celu potwierdzenia zasadności wystawienia zapotrzebowania:

- 1) szpital w przypadku kiedy jest wystawiającym kieruje zapotrzebowanie do konsultanta wojewódzkiego z danej dziedziny medycyny
- 2) pacjent albo osoba przez niego upoważniona w przypadku gdy wystawiającym jest lekarz prowadzący leczenie poza szpitalem kieruje zapotrzebowanie do konsultanta wojewódzkiego z danej dziedziny medycyny

Konsultant potwierdza zasadność albo nie potwierdza zasadności wystawienia zapotrzebowania, nie później niż w terminie 7 dni od dnia otrzymania zapotrzebowania

Wystawiający zapotrzebowanie albo pacjent kieruje zapotrzebowanie potwierdzone przez konsultanta do Ministra właściwego do spraw zdrowia w celu potwierdzenia okoliczności o których mowa w art. 4 ust 3 ustawy Prawo farmaceutyczne, nie później niż w terminie 60 dni od dnia jego wystawienia pod rygorem utraty ważności zapotrzebowania

Minister właściwy do spraw zdrowia może wystąpić do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w celu uzyskania informacji, iż względem danego produktu leczniczego nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 4 ust. 3 ustawy Prawo farmaceutyczne

Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych udziela odpowiedzi w terminie 7 dni od dnia otrzymania wystąpienia ministra właściwego do spraw zdrowia

W terminie 21 dni od dnia otrzymania zapotrzebowania minister właściwy do spraw zdrowia bezpośrednio na otrzymanym zapotrzebowaniu potwierdza okoliczności, o których mowa w art. 4 ust 3 ustawy Prawo farmaceutyczne. Następnie minister właściwy do spraw zdrowia zwraca potwierdzone zapotrzebowanie:

- 1) szpitalowi, w przypadku gdy wystawiającym zapotrzebowanie jest szpital;
- 2) pacjentowi albo osobie przez niego upoważnionej, w przypadku gdy wystawiającym zapotrzebowanie jest lekarz prowadzący leczenie poza szpitalem. Zapotrzebowanie traci ważność, jeżeli w terminie 60 dni od dnia potwierdzenia, o którym mowa powyżej, nie zostanie skierowane do hurtowni farmaceutycznej.

Jeżeli wystawiającym zapotrzebowanie jest szpital, kieruje on potwierdzone zapotrzebowanie do hurtowni farmaceutycznej za pośrednictwem apteki szpitalnej, apteki zakładowej albo działu farmacji szpitalnej.

Jeżeli wystawiającym zapotrzebowanie jest lekarz prowadzący leczenie poza szpitalem, pacjent albo osoba przez niego upoważniona kieruje to zapotrzebowanie do hurtowni farmaceutycznej za pośrednictwem apteki ogólnodostępnej.

Szpital, który wystawił zapotrzebowanie, jest obowiązany przedłożyć ministrowi właściwemu do spraw zdrowia listę zawierającą dane pacjentów, do leczenia których zastosowano produkt leczniczy wraz ze wskazaniem zastosowanych dawek, w terminie 30 dni od dnia zakończenia wszystkich kuracji z zastosowaniem całości produktu leczniczego, którego dotyczyło dane zapotrzebowanie.

Hurtownia farmaceutyczna, szpital oraz apteka prowadzą ewidencję sprowadzanych z zagranicy produktów leczniczych

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Zgodnie z wynikami badania *Bresolin 1984*, u chorych na SMA typu dziecięcego występuje znacznie obniżony poziom karnityny i transferazy karnitynowo-palitynowej (CPT, ang. *carnitine palmityl transferase*), czego nie zaobserwowano w innych typach neurodegeneracyjnych atrofii mięśniowych. Badania na zwierzętach potwierdziły, że suplementacja L-karnityną przez 21 dni przywraca normalny poziom wolnej karnityny w organizmie. L-karnityna pełni istotną rolę w procesie beta-oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz hamuje uszkodzenie i apoptozę mitochondriów. Niedobór L-karnityny prowadzi do ciężkich miopatii metabolicznych spowodowanych wewnątrzkomórkowym gromadzeniem lipidów. L-karnityna wpływa również na utrzymanie właściwego stężenia potasu w komórkach mięśni szkieletowych i serca.

Źródło: *Bresolin 1984, Fuller 2010, Leki współczesnej terapii 2009 str. 449*

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Zgodnie z wynikami przeglądów systematycznych Cochrane 2012 oraz w oparciu o aktualne wytyczne postępowania u chorych na rdzeniowy zanik mięśni nie istnieją obecnie żadne efektywne opcje terapeutyczne w analizowanym wskazaniu. W przeglądzie Cochrane 2012 odnaleziono zostało jedno randomizowane badanie oceniające skuteczność riluzolu w porównaniu z placebo u chorych na rdzeniowy zanik mięśni typu I oraz 6 publikacji, w których badano różne technologie medyczne u chorych na rdzeniowy zanik mięśni typu II i III w porównaniu do placebo:

- kreatyna p.o.;
- kwas fenylomasłowy;
- gabapentyna;
- tyreotropina;
- hydroksymocznik;
- kwas walproinowy z acetyl-L-karnityną.

Jednak żadna z badanych interwencji nie osiągnęła istotnych statystycznie efektów terapeutycznych w leczeniu analizowanej populacji chorych.

Możliwe strategie leczenia chorych na SMA, dla których prowadzone były jakiegokolwiek badania kliniczne lub przedkliniczne (w tym na liniach komórkowych, modelach zwierzęcych, oraz opisy przypadków leczenia u ludzi), można podzielić na terapie mające na celu:

1. aktywację genu SMN2 i zwiększenie poziomu transkrypcji SMN2,
2. modulację splicingu SMN2,
3. stabilizację SMN mRNA oraz białek SMN,
4. użycie czynników neurotropowych, neuroprotektoryjnych oraz anabolicznych,
5. zastosowanie terapii genowej z wykorzystaniem komórek macierzystych.

Stosuje się również leczenie wspomagające, mające na celu zapobieganie i zmniejszanie wtórnych efektów atrofii mięśni.

L-karnityna znajduje się w kategorii leków neurotropowych, neuroprotektoryjnych oraz anabolicznych. Obniżony poziom L-karnityny został zaobserwowany u myszy i pacjentów z SMA typu I. Leczenie L-karnityną przywróciło odpowiedni poziom w modelu zwierzęcym. Wykazano także, że pochodna L-karnityny, Acetyl-L-karnityna posiada neuroprotektoryjne oraz neurotropiczne właściwości w kulturach motoneuronowych.

W poniższej tabeli przedstawiono przykłady leków z poszczególnych kategorii wraz z oceną efektów ich działania i przytoczonymi referencjami odnoszącymi się do dowodów naukowych.

Tabela 1. Strategie leczenia SMA oraz przykłady leków z poszczególnych kategorii na podstawie publikacji Fuller 2010

Strategia terapeutyczna	Nazwa leku lub podejście terapeutyczne	Efekt leczenia	Typ badania	Referencje
Czynniki aktywujące gen SMN2 i zwiększające poziom transkrypcji SMN2	maślan sodu	+/-	C	Chang, 2001
	fenylomaślan	++/-	C,M,P	Andreassi, 2004; Mercuri, 2004; Brahe, 2005; Kernochan, 2005; Wirth, 2006; Darras, 2007; Kaufmann, 2007; Mercuri, 2007
	kwas walproinowy	+/0/-	C,M,P	Brichta, 2003; Sumner, 2003; Brichta, 2006; Wehl, 2006; Kim 2007; Tsai, 2007; Swoboda, 2009; Swoboda, 2010
	trichostatin A	++	M	Avila, 2007
	kwas hydroksyaminowy - suberoyl anilide hydroxamic acid (SAHA)	++	M	Hahnen, 2006; Lunke, 2009; Riessland, 2010
	benzamid M344	+	C	Riessland, 2006
	hydroksymocznik	++	C	Chang, 2002; Grzeschik, 2005; Liang, 2008
	vorinostat oraz Romidepsin	+	C	Hauke, 2009
	5-(N-ethyl-N-isopropyl)-amiloride	+	C	Yuo, 2008
	salbutamol (albuterol)	+	P	Tiziano, 2010
	LBH589 (Panobinostat)	+		Garbes, 2009
Czynniki modulujące splicing SMN2	(E)-resveratrol	+	C	Dayangaç-Erden, 2009
	wanadan sodu	+	C	Zhang, 2001
	aclarubicin	+/-	C	Andreassi, 2001
	syntetyczne antysensowne (włączając dwufunkcyjne) oligonukleotydy	++	C,M,P	Cartegni, 2003; Skordis, 2003; DiMatteo, 2008; Baughan, 2009; Williams, 2009; Coady, 2010; Hua, 2010
	kurkumina	+	C	Ramassamy, 2006; Sakla, 2008
	NMDA	++?	M	Biondi, 2010
	PTK-SMA1	+	C,M	Hastings, 2009
Czynniki stabilizujące SMN mRNA oraz białka SMN	aminglikozydy	++/0/-	C,M	Wolstencroft, 2005; Mattis, 2006; Heier, 2009; Mattis, 2009
	indoprofen	+/-	C,M	Lunn, 2004
	leki hamujące system ubikwitynacji	+	C	Chang, 2004
	D156844 (pochodna piperidiny 2,4-diaminoquinazoline)	+	M	Butchbach, 2009
Czynniki neurotropowe, neuroprotektoryjne i anaboliczne	riluzol	+/-	M,P	Bryson, 1996; Haddad, 2003; Merlini, 2003; Russman, 2003; Swoboda, 2007; Bosboom, 2008
	kreatyna	0	P	Bessman, 1981; Tarnopolsky, 1999; Ellis, 2004; Wong, 2007
	gabapentyna	0	P	Greensmith, 1995; Taylor, 1998; Miller, 2001; Merlini, 2003
	L-karnityna	+/0	M*	Bresolin, 1984; Bigini, 2002
	kardiotrofina-1	+	M	Oppenheim, 2001; Lesbordes, 2003; Sumner, 2006
	hormon tyreotropowy (TRH)	+/0	P	Tzeng, 2000; Takeuchi, 2004; Bosboom, 2008; Kato, 2009
	salbutamol	++	C,P	Kinali, 2002; Angelozzi, 2008; Pane, 2008
	czynnik neurotroficzny pochodzenia rzęskowego (CNTF)	0	P	Franz, 1995
	follistatin	+/0	M	Lee, 2007; Rose, 2009; Sumner, 2009

Strategia terapeutyczna	Nazwa leku lub podejście terapeutyczne	Efekt leczenia	Typ badania	Referencje
Terapia komórkami macierzystymi	terapia z użyciem komórek macierzystych	++/-	M	Flax, 1998; Park, 2002; Wichterele, 2002; Harper, 2004; Deshpande, 2006; Nayak, 2006; Gao, 2007; Lee, 2007; Corti, 2008; Oskoui, 2008; Corti, 2010
Terapia genowa	wektory adenowirusowe	+	C,M	Lesbordes, 2003; Geib, 2009
	wektory lentiwirusowe	+	M	Azzouz, 2004; Meyer, 2009
	wektory AAV – wektory wirusów towarzyszących adenowirusom	++	M	Bevan, 2010; Foust, 2010; Passini, 2010; Ning, 2010; Valori, 2010
Inne podejścia	leczenie wspomagające	++	P	Oskoui, 2007; Wang, 2007; Oskoui, 2008
	ćwiczenia wymuszone	++	M	Grondard, 2005; Biondi, 2008
	dieta	+	M	Butchbach, 2010

*Agencja poprawiła typ badania na podstawie danych przedstawionych w źródłowych abstraktach; w publikacji Fuller 2010 zaznaczono oryginalnie P

Legenda: C – badanie efektów na kulturach komórkowych, M – modele SMA na myszach, P – pacjenci z SMA. Efekty są stopniowane od pozytywnych (+++) do negatywnych (---) z brakiem efektu (0).

W trakcie przeszukiwania standardów postępowania oraz wytycznych leczenia SMA odnaleziono jedną, międzynarodową rekomendację kliniczną *International Coordinating Committee for spinal muscular atrophy (ICC 2007)*, odnoszącą się do standardów postępowania w opiece nad chorymi. Rekomendacja ta wskazuje na konieczność multidyscyplinarnego leczenia wspomagającego chorych na SMA. Wśród opcji leczenia wymienione w niej zostały:

- w zakresie opieki pulmonologicznej m.in. systemy wspomaganego oddechu stosowane w przypadku występowania zaburzeń oddychania w ciągu nocy, urządzenia ułatwiające odkrztuszenie w przypadku ograniczonej możliwości odkrztuszenia (nieinwazyjne systemy wspomaganego oddychania oraz postępowanie mające na celu wspomaganie wydzielania i łatwiejsze odkrztuszenie oraz zapewnienie drożności dróg oddechowych powinny być wprowadzone możliwie na wczesnym etapie choroby, szczególnie u chorych na SMA typu I); zalecana jest również rutynowa immunizacja w zakresie stosowania szczepionek przeciwko grypie (infuenza), pneumokokom oraz profilaktyka przeciw RSV (ang. *respiratory syncytial virus* - syncytialny wirus oddechowy).
- w zakresie opieki gastroenterologicznej oraz odżywiania m.in.: przyjmowanie pokarmów w konsystencji półstałej, zagęszczonych płynów w celu prewencji przed zakrztuszeniem, stosowanie żywienia przez sondy nosowo-żołądkowe lub nosowo-jelitowe, bądź wprowadzenie żywienia pozajelitowego.
- w zakresie opieki ortopedycznej i rehabilitacji m.in.: stosowanie urządzeń protetycznych i wspomagających poruszanie się; zalecana jest regularna fizjoterapia i terapia zajęciowa, w tym rozciąganie, stosowanie nie przemęczającej aktywności fizycznej, szczególnie aquaterapii; leczenie chirurgiczne skoliozy przynosi efekty u dzieci powyżej 2 r.ż. w przypadku znacznego i poważnego wygięcia kręgosłupa oraz współistnieniu odpowiednich funkcji oddechowych.

Odnaleziono również jeden skrócony raport HTA (*CADTH 2010*), w formie ograniczonego przeglądu literatury (wyszukiwano publikacje anglojęzyczne, opublikowane między 2005-2010 r., dotyczące wytycznych leczenia oraz efektywności metod terapii u dorosłych chorych z późną postacią rdzeniowego zaniku mięśni). Raport ten wskazuje na brak wiarygodnych danych w zakresie skutecznych metod leczenia jak również wytycznych i rekomendacji w zakresie postępowania terapeutycznego u dorosłych pacjentów chorych na SMA.

Źródło: Szczeklik 2012, Wadman 2012a, Wadman 2012b, ICC 2007, CADTH 2010, Fuller 2010

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Rdzeniowy zanik mięśni jest chorobą neurodegeneracyjną występującą u dzieci i młodzieży, ze współczynnikami zapadalności, z zależności od źródła danych, na poziomie:

- 1 na 6 000-10 000 żywych urodzeń,
- 7,8-10 na 100 000 żywych urodzeń,
- 4,1 na 100 000 żywych urodzeń, w przypadku I typu SMA.

W badaniu epidemiologicznych z 2005 wśród populacji mieszkańców Kuby stwierdzono niższe współczynniki zapadalności, na poziomie 3,53 na 100 000 żywych urodzeń, a w przypadku osób pochodzenia afrykańskiego 0,89-0,93 na 100 000 żywych urodzeń. Jednocześnie częstość występowania mutacji w genie SMN1 oszacowano od 1:38 do 1:50, przy czym obserwowano także niższe współczynniki. Najwyższe współczynniki mutacji odnotowano w populacji kaukaskiej (1:37 lub 2,7%), a najniższe w populacji Hiszpańskiej (1:125 lub 0,8%). Średnią częstość mutacji obserwowano w populacji Żydów Aszkenazyjskich (1:46 lub 2,2%) i Afroamerykanów (1:56 lub 1,8%). Dane te wskazują, że pomimo wysokiej częstości występowania mutacji SMN1 częstość występowania rdzeniowego zaniku mięśni jest niższa niż spodziewana. Może to wskazywać na występowanie genotypu 0/0 SMN1/SMN2 u niektórych płodów (tj. całkowity brak białka SMN), co w przypadku innych gatunków jest mutacją letalną na poziomie zarodków.

Mając na uwadze powyższe dane można w przybliżeniu oszacować, że w populacji polskiej współczynnik zachorowań na rdzeniowy zanik mięśni wynosi od 16 do 65 przypadków na rok¹.

Jednocześnie, zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (MZ), pismem z dnia 15.04.2013 r. znak MZ-PLD-460-118230-3/AL/13, poinformowano, że **wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego L-Carnitine 1 g/10 ml dotyczy jednego (indywidualnego) pacjenta**. Zgodnie z przekazanymi danymi pacjent ten (ur. 23.05.1987 r.) choruje na rdzeniowy zanik mięśni od wczesnego dzieciństwa. Chorobę zdiagnozowano w Polsce 1990 r., a leczenie podjęto w Paryskiej Klinice Genetyki Dziecięcej u prof. Jean-Paul Harley.

Źródło: *Markowitz 2012, GUS 2013*, korespondencja MZ

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ pismem z dnia z dnia 15.04.2013 r. znak MZ-PLD-460-118230-3/AL/13, zapotrzebowanie na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego dotyczy L-Carnitine ampułki 1 g/10 ml wytwórca: Sigma-tau Arzneimittel GmBA 40212 Düsseldorf. Nie mniej jednak, nie odnaleziono produktu leczniczego o wskazanej nazwie handlowej, której podmiotem odpowiedzialnym byłaby firma Sigma-tau. Na podstawie ulotki dla pacjenta produktu leczniczego L-Carn[®] (lewokarnityna), podmiot odpowiedzialny Sigma-tau Arzneimittel GmbH Schadowstraße 44, 40212 Düsseldorf, Germany, stwierdzono, że produkt ten dostępny jest na terenie europejskiego obszaru gospodarczego pod następującymi nazwami:

- Niemcy: **L-Carn Trinklösung**
- Francja: **Levocarnil 100 mg/ml, solution buvable**
- Grecja: **Superamin oral Sol. 10 x 10ml x 1gr**
- Wielka Brytania: **Carnitor oral single dose solution 1g**
- Włochy: **Carnitene 1g/ 10ml soluzione orale**
- Holandia **Carnitene Sigma-Tau drank**
- Austria: **L-Carnitin "Fresenius"- orale Lösung**
- Portugalia: **Disocor 1000 mg/10 ml, Solução oral**
- Szwajcaria: **Carnitene Sigma-Tau Sol. pot. 1g**
- Hiszpania: **Carnicor Viales Bebibles.**

Źródło: ulotka dla pacjenta L-Carn[®] Sigma-tau

¹ Uwzględniono współczynnik zachorowań na poziomie od 1 na 6 000 do 4,1 na 100 000 żywych urodzeń oraz liczbę urodzeń w Polsce na poziomie ok 390 000 rocznie.

W związku z powyższym oraz ze względu na nieodnalezienie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu L-Carnitine, poniższe informacje zebrano w oparciu o dane z anglojęzycznej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego Carnitor® (podmiot odpowiedzialny: Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite SpA, Viale Shakespeare 47-00144, Rome, Italy.) ampułki 1 g/10 ml roztwór doustny oraz informacje na temat lewokarnityny dostępne w publikacjach i na stronach internetowych.

Carnitor® ampułki 1g/10 ml roztwór doustny (lewokarnityna)

- Kod ATC: A 16 AA 01
- Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, aminokwasy i ich pochodne
- Dawka DDD: 2 g doustnie/parenteralnie
- Substancja chemiczna: *levocarnitine* – lewokarnityna (synonimy: *L-Carnitine*, *Levocarnitinum*, *Vitamin B₇*)
- Postać farmaceutyczna: klarowny, bezbarwny lub lekko słomkowy roztwór
- Dawkowanie: roztwór można spożyć bezpośrednio lub po uprzednim rozpuszczeniu w wodzie lub soku owocowym. Dawkę należy dobrać indywidualnie, w zależności niedoborów karnityny. W niektórych schorzeniach wymagających przewlekłego stosowania zaleca się przyjmowanie do 200 mg/kg/dzień w podzielonych dawkach (od 2 do 4). W przypadku braku poprawy w parametrach klinicznych i biochemicznych dawka może zostać czasowo zwiększona. Wyższa dawka do 400 mg/kg dziennie może być konieczna do stosowania w ciężkich przypadkach dekomensacji metabolicznych lub wymagane może być podawanie leku drogą dożylną.

Zgodnie dokumentacją z przesłaną przez MZ dawkowanie leku u wskazanego we wniosku pacjenta wynosi 3 ampułki po 1g/10 ml dziennie.

- Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ wstępnej akceptacji przez FDA (ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) dla produktu zawierającego lewokarnitynę (Carnitor®) 27.12.1985 r.
- Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków) we wnioskowanym wskazaniu: brak rejestracji w procedurze centralnej.
- Informacje dotyczące mechanizmu działania: Lewokarnityna (L-karnityna) 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.
- Przeciwwskazania i ostrzeżenia: nadwrażliwość na lewokarnitynę, ciąża (kategoria B) – stosować jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Źródło: Leki współczesnej terapii 2009 str. 449, WHO DDD, ChPL Carnitor®, FDA Carnitor®,

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Z uwagi na nieodnalezienie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu L-Carnitine brak jest dostępu do danych dotyczących szczegółowych wskazań rejestracyjnych wnioskowanego produktu.

W przypadku produktu Carnitor® zarejestrowane wskazania obejmują leczenie pierwotnych oraz wtórnych niedoborów karnityny u dorosłych i dzieci powyżej 12 r.ż., a w przypadku produktu Carnitor® stosowanego dożylnie także u niemowląt oraz noworodków. Wtórne niedobory karnityny u chorych dializowanych (zazwyczaj występują u chorych przewlekle dializowanych w następujących stanach: ciężkie i długotrwałe skurcze mięśni i/lub epizody hipotensyjne w czasie dializ, brak energii negatywnie wpływający na jakość życia chorych, osłabienie siły mięśni szkieletowych i/lub miopatia, kardiomiopatia, anemia w przebiegu mocznicy niereagująca lub wymagająca wysokich dawek erytropoetyny, utrata masy mięśniowej w wyniku niedożywienia).

Źródło: ChPL Carnitor®

2.3.1.3. *Wskazania, których dotyczy wniossek*

L-Carnitine stosowana w rdzeniowym zaniku mięśni (*Atrophia Muscularum Spinalis, gr II*) – w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy).

Źródło: korespondencja MZ

2.3.1.4. *Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie*

Lewokarnityna znajduje zastosowanie w leczeniu pierwotnych oraz wtórnych niedoborów karnityny. Jest składnikiem wielu preparatów dietetycznych, wspomagających w utrzymaniu prawidłowej masy ciała.

Źródło: Leki współczesnej terapii 2009 str. 449

2.3.1.5. *Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną*

Wg danych przekazanych przez Departament Polityki Lekowej i Farmacji dla produktu L-Carnitine nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 4 ust 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. nie wydano decyzji o odmowie wydania pozwolenia, odmowie przedłużenia okresu ważności pozwolenia, cofnięciu pozwolenia, a także brak jest na terytorium RP produktów leczniczych zawierających tę samą dawkę i postać. Dodatkowo, w piśmie MZ z dnia 15.04.2013 r. znak MZ-PLD-460-18230-3/AL/13 przekazano informację, iż do postępowania w sprawie „wnioskodawca załączył dwa odpisy wyroków (odpowiednio z dnia 20.04.2012 r. i 21.03.2012 r.) w przedmiocie odmowy objęcia refundacją produktów leczniczych (tj. L-Carnitine i Citrate de Betaine), ze skargi świadczeniobiorcy na decyzję Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Decyzją Sądu stwierdzono nieważność zaskarżonej decyzji i zobowiązano NFZ do sfinansowania terapii ww. produktami leczniczymi. Zważywszy na kolejne decyzje Ministra Zdrowia z dnia 07.03.2013 r. odmawiające objęcia refundacją wnioskowanych produktów, świadczeniobiorca wystąpił z prośbą o ponowne rozpatrzenie spraw.”

Źródło: korespondencja MZ

2.3.2. *Komparatory*

W oparciu o wytyczne kliniczne oraz dane pochodzące z dowodów naukowych odnalezionych w przeglądzie systematycznym, jako komparatory do stosowania lewokarnityny (L-Carnitine) w rdzeniowym zaniku mięśni można wskazać **brak leczenia**. U chorych stosowana jest rehabilitacja i najlepsze leczenie objawowe. Dostępne opcje terapeutyczne oraz badane metody leczenia przedstawione zostały w rozdziale 2.2.2 Opis świadczeń alternatywnych.

2.3.2.1. *Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu*

Brak aktywnego leczenia.

2.3.2.2. *Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję*

Brak aktywnego leczenia.

2.3.2.3. *Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

Brak aktywnego leczenia.

2.3.2.4. *Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

Brak aktywnego leczenia.

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Nie odnaleziono polskich rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w analizowanej jednostce chorobowej. Na podstawie danych przedstawionych w podręczniku *Interna Szczeklika 2012*, leczenie w rdzeniowym zaniku mięśni obejmuje jedynie rehabilitację oraz ćwiczenia oddechowe.

Źródło: *Szczeklika 2012 str. 2085*

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniejszej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Wśród dotychczasowych stanowisk i uchwał Rady Konsultacyjnej nie poruszano tematów, które merytorycznie wiążą się z dokonywaną oceną.

3. *Opinie ekspertów*

W trakcie prac nad niniejszym tematem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do siedmiu ekspertów. Sześciu z nich nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi, odmowa, wskazanie innego eksperta).

Prof. dr hab. n med. D. Ryglewicz Konsultant Krajowy ds. Neurologii nie przekazała opinii zgodnie z formularzem przygotowanym przez AOTM, natomiast odniosła się krótko w piśmie do przedmiotowego zagadnienia. Zdaniem prof. Ryglewicz *„nie ma żadnych wiarygodnych danych medycznych potwierdzających skuteczność w/w produktów leczniczych [tj. Citrate de Betaine 2g/5 ml i L-Carnitine 1g/10 ml – przypis analityka]. Pacjenci oczywiście mogą przyjmować zalecane leki, ale uważam, że nie ma merytorycznych podstaw do ich refundacji.”*

Źródło: Stanowisko Prof. Ryglewicz

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniach 9-11 kwietnia 2013 r. analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. Zastosowano następujące słowa kluczowe: *SMA, spinal muscular atrophy i carnitine*.

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji klinicznej dotyczącej stosowania karnityny w opiece nad pacjentami z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA).

Odnaleziono natomiast jedną, międzynarodową rekomendację kliniczną *International Coordinating Committee for spinal muscular atrophy (ICC 2007)* dotyczącą standardów opieki nad chorymi na rdzeniowy zanik mięśni oraz jeden skrócony raport HTA (CADTH 2010), w zakresie wytycznych leczenia oraz efektywności metod terapii u dorosłych chorych z późną postacią rdzeniowego zaniku mięśni, których wyniki opisano w rozdziale 2.2.2 Opis świadczeń alternatywnych.

W zakresie rekomendacji dotyczących stosowania lewokarnityny odnaleziono zostały 4 dokumenty, odnoszące się do podawania leku w rozpoznaniach innych niż rdzeniowy zanik mięśni.

Francuska rekomendacja z 1991 r. *Prescrire* zaleca stosowanie L-karnityny w przypadku jej pierwotnych niedoborów. Pomimo kontrowersji w zakresie efektywności leczenia lewokarnityną wtórnych niedoborów oraz zburzonego procesu beta-oksydacji, ze względu na ciężki stan kliniczny tych pacjentów oraz brak alternatywnych metod leczenia *Prescrire* zaleca stosowanie L-karnityny.

Rekomendacja PTAC 2012 zaleca stosowanie L-karnityny w leczeniu chorób metabolicznych. Rekomendacja NICE 2011 nie zaleca podawania karnityny jako suplementu diety w przypadku anemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W opinii międzynarodowego panelu ekspertów DMD-CCWG (ang. *Duchenne muscular dystrophy – Care Considerations Working Group*) z 2009 r. suplementacja karnityną chorych na dystrofię mięśniową Duchenne'a (DMD) nie została potwierdzona wiarygodnymi dowodami naukowymi. Jednocześnie, panel ekspertów nie osiągnął konsensusu w sprawie podawania karnityny u chorych na DMD, w związku z czym nie wydano rekomendacji w tym zakresie.

Tabela 2. Zestawienie rekomendacji klinicznych dla L-karnityny

Organizacja, Kraj	Konflikt interesów	Podstawa rekomendacji	Treść rekomendacji
PTAC 2012, Nowa Zelandia	brak informacji	informacje zebrane ze szpitali i stanowisko Agencji PHARMAC	zaleca się stosowanie L-karnityny w leczeniu chorób metabolicznych
NICE 2011, Wielka Brytania	brak informacji	opinia ekspertów na podstawie dostępnych dowodów naukowych	nie zaleca się podawania L-karnityny w przypadku anemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek
DMD-CCWG 2009, międzynarodowy panel ekspertów	część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów	Systematyczny przegląd literatury i opinia ekspertów	brak rekomendacji w zakresie stosowania suplementacji karnityną u chorych na DMD z powodu niewystarczających danych naukowych i braku konsensusu ekspertów
Prescrire 1991, Francja	brak informacji	przegląd literatury	zaleca się podawanie L-karnityny w przypadku jej niedoborów oraz zaburzonego procesu beta-oksydacji

Źródło: ICC 2007, CADTH 2010, PTAC 2012, NICE 2011, DMD-CCWG 2009, *Prescrire* 1991

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniach 9-11 kwietnia 2013 r. analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. Zastosowano następujące słowa kluczowe: *SMA, spinal muscular atrophy i carnitine*.

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania karnityny w opiece nad pacjentami z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA).

Odnaleziono informację 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.

Zgodnie z danymi z 2012 r. przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia w Kanadzie lewokarnityna refundowana jest w ramach programu leczenia dziedzicznych chorób metabolicznych (OPDP ang. *Ontario Public Drug Programs Ministry of Health and Long-Term Care*).

Tabela 3. Zestawienie rekomendacji refundacyjnych dla L-karnityny

Organizacja, Kraj	Przedmiot dokumentu	Zagadnienia dotyczące finansowania
PHARMAC 2013, Nowa Zelandia	lista leków refundowanych od 1 lipca 2013	refundacja karnityny w leczeniu chorób metabolicznych, neurologicznych i układu pokarmowego
OPDP 2012, Kanada	program leczenia dziedzicznych chorób metabolicznych	refundacja L-karnityny u chorych z zaburzeniami oksydacji kwasów tłuszczowych oraz innymi zaburzeniami metabolicznymi w zakresie niedoborów karnityny

Źródło: PHARMAC 2013, OPDP 2012

4.3. Podsumowanie rekomendacji

W wyniku wyszukiwania Agencji nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania L-karnityny u chorych na rdzeniowy zanik mięśni. Odnaleziono natomiast ogólne wytyczne opieki nad chorymi z SMA (ICC 2007) oraz skrócony raport HTA (CADTH 2010), w którym stwierdzono brak wiarygodnych danych w zakresie skutecznych metod leczenia jak również wytycznych i rekomendacji w zakresie postępowania terapeutycznego u dorosłych pacjentów 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 L-karnityny w chorobach metabolicznych (PTAC 2012), a także 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 (NICE 2011), a w zakresie podawania leku u chorych na DMD nie osiągnięto konsensusu ekspertów (DMD-CCWG 2009).

Odszukano również dane wskazujące, że L-karnityna refundowana jest w Kanadzie (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 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.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ sprowadzanie leku L-Carnitine następuje zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Jednocześnie, wg danych przekazanych przez Departament Polityki Lekowej i Farmacji dla produktu L-Carnitine nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 4 ust 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. nie wydano decyzji o odmowie wydania pozwolenia, odmowie przedłużenia okresu ważności pozwolenia, cofnięciu pozwolenia, a także brak jest na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej produktów leczniczych zawierających tę samą dawkę i postać. Tym samym, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Jednocześnie, w piśmie z dnia 15.04.2013 r. znak MZ-PLD-460-18230-3/AL/13 Departament Polityki Lekowej i Farmacji przekazał informację o odmowach wydawania zgód na refundację wnioskowanego produktu L-Carnitine zarówno w decyzji Prezesa NFZ jak i MZ. Należy przy tym również zaznaczyć, iż rozpatrywane zlecenie dotyczy jednego (indywidualnego) pacjenta. Mając na uwadze powyższe można stwierdzić, że brak jest jakichkolwiek danych wskazujących na dotychczasowe finansowanie wnioskowanej technologii w Polsce.

Źródło: korespondencja MZ

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

W trakcie prac nad analizą analitycy Agencji nie zidentyfikowali żadnych oficjalnych danych na temat zakresu i sposobu finansowania L-karnityny ze środków publicznych w innych krajach.

Cenę leku L-Carn[®] (lewokarnityna) roztwór doustny 1g/10 ml (podmiot odpowiedzialny Sigma-Tau Arzneimittel GmbH 40212 Düsseldorf) określono na poziomie od ok. 15,78 € do 23,74 € za opakowanie 10 ampułek po 10 ml (wielkość opakowania określono na podstawie zapotrzebowania dołączonego do wniosku do MZ). Zgodnie z danymi przedstawionymi w uzasadnieniu do wniosku o sprowadzanie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, przyjmowanie produktu L-Carnitine zalecane jest w dawce 1 ampułka 1 g/10 ml 3 razy dziennie, co odpowiada w przybliżeniu 280 ampułkom leku pozwalającym na 3-miesięczną terapię. W przybliżeniu można zatem oszacować, że koszt 3-miesięcznej terapii chorego na SMA z zastosowaniem produktu L-Carn[®] (lewokarnityna) wyniesie od ok. 1 816 do 2 732 PLN², a odpowiadający mu roczny koszt terapii L-karnityną równy będzie od ok. 7 102 do 10 684 PLN³. Dane te przedstawiono również w poniższej tabeli.

Tabela 4. Zestawienie kosztów 3- i 12- miesięcznej terapii

Wariant	Cena za opakowanie [EUR]	Koszt 3 miesięcznej terapii [PLN]	Koszt rocznej terapii [PLN]
Minimalny	15,78	1 816	7 102
Maksymalny	23,74	2 732	10 684

Źródło: Korespondencja MZ, cena minimalna L-Carn[®] <http://www.juvalis.de/3951003/l-carn-trinkloesung> (data dostępu: 17.04.2013 r.), cena maksymalna produktu L-Carn[®] <http://www.zurrose.de/l-carn-trinkloesung.html> (data dostępu: 17.04.2013 r.)

² Przyjęto zgodnie z Zapotrzebowaniem, że 3-miesięczna terapia odpowiadać będzie zużyciu ok 280 ampułek, a w przypadku rocznej terapii uwzględniono czas leczenia równy 365 dniom, tj. zużyciu 1 095 ampułek leku.

³ Przyjęto średni kurs € w dniu 17.04.2013 r. na poziomie 4,11 PLN, zgodnie z danymi NBP <http://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html>

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM w dniu 9 kwietnia 2013 r. przeprowadzili wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library z użyciem słów kluczowych: *carnitine*, *betaine*, *spinal muscular atrophy*, *SMA*. W wyniku przeglądu abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 12 publikacji. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach w celu wyszukania publikacji powiązanych z tematyką.

Dodatkowo, analitycy AOTM w dniu 16 kwietnia 2013 r. przeprowadzili wyszukiwanie w bazach ClinicalTrials oraz Current Controlled Trials z użyciem słów kluczowych *carnitine*, *betaine*, *spinal muscular atrophy*, *SMA*. W bazach tych odnaleziono następujące badania kliniczne:

1. *Valproate and Levocarnitine in Children With Spinal Muscular Atrophy* – sponsorowane przez *All India Institute of Medical Sciences, New Delhi*. Nie rozpoczęto rekrutacji uczestników.
Źródło: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01671384?term=carnitine&cond=%22Atrophy%22&rank=2> (data dostępu 16.04.2013 r.)
2. *Valproic Acid in Ambulant Adults With Spinal Muscular Atrophy (VALIANTSMA)* – sponsorowane przez *University of Utah* – badanie zakończone, jednakże nie opublikowano wyników
Źródło: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00481013?term=carnitine&cond=%22Atrophy%22&rank=4> (data dostępu 16.04.2013 r.)

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) 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 wyniki 6 badań klinicznych: Swoboda 2013 i 2012, Kissel 2011, Darbar 2011, Swoboda 2010, Merlini 2007, Ghezzi 2007.

Wśród włączonych do analizy publikacji żadna nie odnosiła się bezpośrednio do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania L-karnityny u chorych na SMA. Z wyjątkiem publikacji Merlini 2007 (badającej skuteczność terapii acetyl-L-karnityną w porównaniu z placebo), we wszystkich badaniach L-karnityna (lub acetyl-L-karnityna w badaniu Ghezzi 2007) stosowana była łącznie z kwasem walproinowym.

W związku z powyższym należy mieć na uwadze, że wyniki odnalezionych badań obrazują skuteczność i bezpieczeństwo terapii łączonej VPA z L-karnityną (z wyjątkiem publikacji Merlini 2007). L-karnityna była stosowana w celu uzupełnienia poziomu w organizmie ze względu na możliwość zmniejszenia jej stężenia w wyniku stosowania VPA.

We wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci z SMA II i III typu, z wyjątkiem badania Swoboda 2013 i 2012, w którym brali udział chorzy na SMA I typu.

3 badania Swoboda 2013 i 2012, Kissel 2011 oraz Darbar 2011 były jednoramienne, a pozostałe 2-ramienne w tym z placebo Swoboda 2010, Merlini 2007. Z kolei w badaniu Ghezzi 2007 jednej grupie chorych podawano łączoną terapię VPA z ALC, kwasem foliowym i witaminą B12, a drugiej grupie chorych wyłącznie VPA i ALC.

Spośród włączonych badań publikacje: Swoboda 2013, Swoboda 2012, Merlini 2007, Ghezzi 2007 dostępne były jedynie w formie abstraktów.

Poniżej opisano publikacje włączone do analizy.

Przeglądy systematyczne:

- **Wadman 2012a – Cochrane Review SMA typ I**

Celem przeglądu było zweryfikowanie, czy terapia lekowa może spowolnić lub zatrzymać progresję SMA typu I oraz czy taka terapia jest bezpieczna.

Metodyka: przeszukano bazy the Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE oraz ISIWeb of Knowledge. Przeszukano także the Clinical Trials Registry of the U.S. National Institute of Health. Kryteria włączenia obejmowały badania randomizowane lub quasi-randomizowane badające skuteczność terapii lekowej w SMA typu I. Uczestnicy powinni spełnić kliniczne kryteria włączenia i mieć potwierdzoną genetycznie delecję lub mutację genu SMN1.

Wyniki: Odnaleziono jedno randomizowane badanie kontrolowane porównujące riluzol z placebo. W odniesieniu do karnityny odnaleziono jedno toczące się wieloośrodkowe, otwarte, niekontrolowane badanie I/II fazy, w którym stosowano walproinian z karnityną u niemowląt z SMA typu I (patrz poniżej opis abstraktów Swoboda 2012 i 2013).

Wnioski autorów: nie wykazano znaczącej skuteczności jakiegokolwiek terapii lekowej w leczeniu SMA typu I.

- **Wadman 2012b – Cochrane Review SMA typ II i III**

Celem przeglądu było zweryfikowanie, czy terapia lekowa może spowolnić lub zatrzymać progresję SMA typu II i III oraz czy taka terapia jest bezpieczna.

Metodyka: przeszukano bazy: the Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE oraz ISIWeb of Knowledge. Przeszukano także the Clinical Trials Registry of the U.S. National Institute of Health. Kryteria włączenia: badania randomizowane lub quasi-randomizowane badające skuteczność terapii lekowej w SMA typu II i III. Uczestnicy powinni spełnić kliniczne kryteria włączenia i mieć potwierdzoną genetycznie delecję lub mutację genu SMN1.

Wyniki: odnaleziono sześć randomizowanych badań kontrolnych z placebo, dotyczących leczenia SMA typu II i III. Leki stosowane w badaniach to: kreatyna, kwas fenylomasłowy, gabapentyna, hormon tyreotropowy, hydroksymocznik oraz terapia łączona VPA z acetyl-L-karnityną (ACL). Żadne z badań nie było pozbawione błędów i ograniczeń. Wszystkie badania miały prawidłowe zaślepienie oraz raportowanie punktów końcowych.

W żadnym z włączonych badań nie wykazano istotnych statystycznie efektów w wśród obserwowanych punktów końcowych u pacjentów z SMA typu II i III.

W odniesieniu do karnityny odnaleziono jedno badanie Swoboda 2010, opisane poniżej.

Bezpieczeństwo: Jeden pacjent zmarł z powodu duszności w badaniu z zastosowaniem hydroksymocznika oraz jeden w badaniu z kreatyną. W pozostałych 4 badaniach żaden z pacjentów nie zmarł. Poważne działania niepożądane były rzadkie.

Wnioski autorów: nie wykazano znaczącej skuteczności jakiegokolwiek terapii lekowej w leczeniu SMA typu II i III.

Badania kliniczne:

- **Swoboda 2013 oraz Swoboda 2012** (dostępne jedynie abstrakty)

Cel badania: zbadanie możliwości przeprowadzenia otwartego badania wieloośrodkowego II fazy, badającego potencjalne efekty stosowania kwasu walproinowego (VPA) w połączeniu z L-karnityną u niemowląt z SMA typu I oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa tej terapii.

Metodyka: otwarte, jednoramienne obserwacyjne badanie II fazy, wieloośrodkowe. Badanie obejmowało 4 wizyty w ciągu 6 miesięcy, następnie 6 miesięcy obserwacji telefonicznej.

Wyniki: do badania włączono 40 niemowląt z 8 ośrodków w Ameryce Płn. i Europie (USA, Kanada, Niemcy) w ciągu 18 miesięcy, dwóch pacjentów zostało wykluczonych z badania. Ostatecznie populacja obejmowała 38 pacjentów. Średni wiek chorych wynosił 5,5 miesiąca.

Podczas 6 miesięcy leczenia, funkcje motoryczne mierzone skalą TIMPSI⁴ (ang. *Test of Infant Motor Performance Screening Inventory*) zmniejszyły się o 4,75%, średnia amplituda w badaniu elektromiograficznym pomiaru potencjału ruchowego włókien mięśniowych CMAPs⁵ (ang. *compound muscle*

⁴ Test of Infant Motor Performance Screening Inventory (TIMPSI) - skrócona wersja the Test of Infant Motor Performance (TIMP), używana jest do badań przesiewowych opóźnionego rozwoju ruchowego.

Źródło: Campbell 2008

⁵ badanie elektromiograficzne, pomiar potencjału ruchowego włókien mięśniowych danego obszaru, zazwyczaj wywołanych stymulacją nerwu motorycznego; pacjenci z osłabionymi mięśniami mają zazwyczaj wydłużony potencjał ruchowy.

Źródło: Goodman 2009

action potentials) zmniejszyła się o więcej niż 50%. Wyniki kwestionariuszy wypełnionych przez opiekunów wzrosły o 11 pkt wskazując na pogorszenie ogólne stanu pacjentów.

Bezpieczeństwo: podczas badania wystąpiło 261 zdarzeń niepożądanych, w tym 83 ciężkich zdarzeń niepożądanych. 13 pacjentów (34.2%) zmarło.

Wnioski autorów: wykazano możliwość włączenia niemowląt z SMA typu I w wieloośrodkowe badanie kliniczne. W badaniu nie wykazano skuteczności leczenia SMA z użyciem VPA w połączeniu z L-karnityną.

- **Kissel 2011**

Publikacja opisuje II część badania SMA CARNIVAL – 12 miesięczne otwarte badanie VPA i L-karnityny u dzieci z SMA.

Cel badania: ocena bezpieczeństwa, tolerancji oraz skuteczności łączonej terapii VPA i L-karnityny.

Metodyka: wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, jednoramienne badanie II fazy dotyczące zastosowania VPA i L-karnityny u pacjentów z SMA.

Populacja: do badania włączono 33 dzieci „siedzących” oraz „chodzących”, w wieku 3-17 lat z genetycznie potwierdzonym SMA typu II i III z 6 ośrodków w Ameryce Płn.

Interwencja: pacjenci otrzymywali leczenie przez 12 miesięcy. VPA było podawane w podzielonych dawkach 2-3 razy dziennie, L-karnityna (Carnitor[®]) w płynie 100 mg/ml była stosowana w dawce 50 mg/kg/dzień do osiągnięcia maksymalnej dawki 1000 mg.

Wyniki: badanie ukończyło 28 pacjentów. Pięciu pacjentów przerwało udział w badaniu. Nie zidentyfikowano istotnej różnicy w pierwszorzędnym punkcie końcowym po 6 oraz 12 miesiącach terapii – oceniano funkcje motoryczne za pomocą skali *the Modified Hammersmith Functional Motor Scale-Extend* (MHFMS-Extend)⁶, *timed tests of function* (TTF)⁷ oraz *fine motor modules* (FMM)⁸.

Bezpieczeństwo: według autorów badania VPA i karnityna były ogólnie dobrze tolerowane. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 84,8% pacjentów i były zazwyczaj łagodne i przemijające. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (36,5% wszystkich zdarzeń niepożądanych) były ogólne schorzenia systemowe (np. zmęczenie, gorączka, objawy grypopodobne, drażliwość, ból). Drugimi co do częstości były infekcje (24,2% wszystkich zdarzeń niepożądanych). Jedynie 4% zdarzeń niepożądanych było sklasyfikowanych jako ciężkie – były przemijające i nie były powodem wykluczenia z badania. Wzrost wagi ciała powyżej 20% początkowej wagi wystąpił u 17% pacjentów. U jednego pacjenta wystąpił wzrost wagi o 49% wagi początkowej.

Wnioski autorów: terapia łączona VPA i L-karnityną nie prowadzi do poprawy pierwszorzędnego punktu końcowego (MHFMS-Extend) w populacji dzieci z SMA. Pośród drugorzędowych punktów końcowych, takich jak siła mięśni mierzona miometrem czy jakość życia, również nie wykazano skuteczności terapii. Leczenie łączone uznano za bezpieczne w stosowanych dawkach. Autorzy uznali, że pozytywne wyniki mogły być zamaskowane przez wzrost wagi.

⁶ the Hammersmith Functional Motor Scale (MHFS) – skala przeznaczona do stosowania u pacjentów nieambulatoryjnych z SMA; polega na przeprowadzeniu przez instruktora oceny funkcji motorycznych u pacjenta w danym dniu; skala odnosi się do czynności, takich jak wstawanie, siadanie, przywodzenie rąk do głowy. Instruktor ocenia wykonanie czynności w skali punktowej na podstawie klucza do oceny.

the Modified Hammersmith Functional Motor Scale-Extend (MHFMS-Extended) – rozwinięta forma skali MHFS, poszerzona o elementy the Gross Motor Function Measure (GMFM), pozwalające rozróżnić funkcje motoryczne wśród pacjentów z SMA typu II i III.

Źródło: <http://www.columbiasma.org/docs/cme-2010/Hammersmith%20Functional%20Motor%20Scale%20Expanded%20for%20SMA%20Type%20II%20and%20III%20-%20Manual%20of%20Procedures.pdf> ,

<http://www.columbiasma.org/docs/cme-2010/Hammersmith%20Functional%20Motor%20Scale%20Expanded%20for%20SMA%20Type%20II%20and%20III%20-%20Manual%20of%20Procedures.pdf> (data dostępu 18.04.2013)

⁷ Timed Tests of Function (TTF) – test oparty na 4 zagadnieniach: czasie potrzebnym do przejścia 30 stóp, czasie do wejścia na 4 schody, czasie do wstania z pozycji leżącej oraz czasie do usunięcia 9 kółków z tablicy z kółkami. Punktacja oparta jest na czasie potrzebnym do wykonania czynności.

Źródło: http://smaoutcomes.org/hammersmith_manual/pdf/timed_motor.pdf (data dostępu 18.04.2013 r.)

⁸ Fine Motor Modules (FMM) – test oparty na ocenie stopnia wykonania czynności motorycznych, takich jak uniesienie rąk, otwarcie zamka błyskawicznego, przerywanie kartki papieru itp., punktacja 0-2 (2 maksymalna).

Źródło: http://smaoutcomes.org/hammersmith_manual/pdf/fine_motor.pdf (data dostępu 18.04.2013 r.)

- **Darbar 2011**

Metodyka i populacja: badanie otwarte, jednoramienne. Do badania włączono 35 pacjentów, przy czym badanie ukończyło 22 pacjentów z SMA typu II i III w wieku 2-18 lat. Efekty oceniano pięciokrotnie w ciągu 1 roku z użyciem testu oceniającego funkcje motoryczne i siłę mięśni *the Manual Muscle Test (MMT)*⁹ oraz skali do oceny funkcji motorycznych *the Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS)*.

Interwencja: wszyscy pacjenci otrzymywali VPA w dawce 20 mg/kg/dzień w 2-3 dawkach podzielonych, L-karnitynę w dawce 100 mg/kg/dzień oraz suplementy witaminowe.

Wyniki: Po 12 miesiącach leczenia nie wystąpiła poprawa siły mięśniowej. W grupie dzieci z SMA typu II wystąpiła istotna statystycznie poprawa w punktacji HFMS (funkcji motorycznych) w porównaniu do pierwszego pomiaru ($p=0,031$). Różnica w grupie pacjentów z SMA typu III w punktacji HFMS nie była istotna statystycznie ($p=0,961$).

Bezpieczeństwo: u 5 pacjentów wystąpiło pogorszenie w początkowym drzeniu rąk, u 3 pacjentów wzrósł wskaźnik BMI (ang. *body mass index*), jednakże nie osiągnął poziomu wskazującego na nadwagę.

Wnioski autorów: terapia VPA z L-karnityną u pacjentów z SMA może potencjalnie złagodzić progresję choroby.

- **Swoboda 2010**

Cel badania: ocena potencjalnych korzyści w zakresie poprawy funkcji motorycznych w nieambulatoryjnej kohorcie dzieci z SMA.

Metodyka: wielośrodkowe, randomizowane badanie II fazy, podwójnie zaślepienie, z placebo, protokół ITT (ang. *intention to treat*).

Populacja: nieambulatoryjni pacjenci siedzący („sitters”) z SMA typu II i III w wieku 2-8 lat. Do badania włączono 61 pacjentów z 6 ośrodków w Ameryce Płn. w latach 2005-2008.

Badana interwencja był kwas walproinowy w połączeniu z L-karnityną w porównaniu do placebo (placebo zapewniono zarówno dla VPA jak i L-karnityny). Badane leki podawane były przez 6 miesięcy w grupie badanej, następnie przez kolejne 6 miesięcy badane leki otrzymywali wszyscy pacjenci (z grupy kontrolnej i badanej). L-karnityna była podawana w postaci płynu 100 mg/ml w dawkach 50 mg/kg/dzień, maksymalna dawka wynosiła 1000 mg podzielonych na dwie dzienne dawki.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były: funkcje motoryczne mierzone za pomocą skali *Modified Hammersmith Functional Motor Scale (MHFMS)*, zdarzenia niepożądane.

Ocena leczenia była przeprowadzana po 3, 6 oraz 12 miesiącach.

Wyniki: po 6 miesiącach leczenia nie zaobserwowano różnicy w zmianie wskaźnika MHFMS – skali funkcji motorycznych pomiędzy grupami przyjmującymi aktywne leczenie oraz placebo ($p=0.492$).

Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane wystąpiły u 58% pacjentów w grupie placebo oraz u 77% w grupie badanej w trakcie 6 miesięcznej fazy randomizowanej. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie badanej były zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz układu oddechowego. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem był przyrost wagi.

Wnioski autorów: wyniki badania wskazują na brak korzyści z leczenia z użyciem VPA oraz L-karnityny po 6 miesiącach u dzieci z SMA (w czasie trwania fazy porównawczej z placebo). Czynniki, takie jak wzrost wagi, wiek oraz czas leczenia powinny być brane pod uwagę przy przeprowadzaniu kolejnych badań.

- **Merlini 2007** (dostępny jedynie abstrakt)

Metodyka: randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z grupą kontrolną placebo. Interwencją badaną była acetyl-L-karnityna (ALC) stosowana u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśniowym typu II i III. Pacjentów obserwowano co 3 miesiące terapii przez rok. Na każdej wizycie oceniano siłę mięśni rąk za pomocą dynamometru oraz siłę mięśni nóg. Oceniano także czas potrzebny do przejścia 10 m oraz do wstania z podłogi. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy SF-36 lub CHAQ (ang. *Childhood*

⁹ the Manual Muscle Test (MMT) – badanie oceniające funkcje motoryczne, siłę indywidualnych mięśni oraz grup mięśni, oparte na efektywnym wykonaniu ruchu w oporze do siły grawitacji lub innej sił. Ocena oparta jest na skali procentowej (0%-100%) lub stopniowanej (0-normal).

Źródło http://highered.mcgraw-hill.com/sites/0071474013/student_view0/chapter8/manuaul_muscle_testing.html (data dostępu 18.04.2013 r.)

Health Assessment Questionnaire – kwestionariusz oceniający zdolność do funkcjonowania w codziennym życiu poprzez analizę możliwości wykonywania zwykłych czynności w ciągu ostatniego tygodnia) na początku badania oraz w 9 miesiącu terapii.

Populacja: do badania włączono 110 pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśniowym typu II i III w wieku od 4 lat i starszych, leczonych w 6 ośrodkach badawczych.

Interwencja: pacjenci otrzymywali acetyl-L-karnitynę w dawce 50mg/kg/dzień (maksymalnie 3g/dzień) lub placebo przez 9 miesięcy.

Wyniki: badanie ukończyło 96 pacjentów. Analiza ITT nie wykazała znaczącej różnicy pomiędzy grupą badaną i kontrolną w pomiarach dotyczących siły ręki. Wśród pacjentów ambulatoryjnych (12 otrzymywało ALC, a 21 placebo) wykazano istotną różnicę w pomiarach siły ręki na korzyść terapii acetylo-L-karnityną ($p=0,0124$).

Bezpieczeństwo: wśród pacjentów nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane.

Wnioski autorów: ACL wydaje się poprawiać siłę mięśni u pacjentów ambulatoryjnych. Niezbędne są kolejne badania w celu zbadania skuteczności ALC u pacjentów z SMA.

- **Ghezzo 2007** (dostępny jedynie abstrakt).

Cel: ocena tolerancji oraz skuteczności leczenia kwasu walproinowego, acetylo-L-karnityny, kwasu foliowego oraz witaminy B12 u dzieci z SMA typu II i III w otwartym, dwuramiennym badaniu klinicznym z czasem obserwacji 1 roku.

Metodyka: do badania włączono 15 pacjentów w wieku 3-12 lat z SMA typu II i III. Wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie kwas walproinowy oraz doustnie acetylo-L-karnitynę w dawce 1g/dzień. 8 pacjentów otrzymywało również doustnie kwas foliowy oraz witaminę B12.

Wyniki: po 6 miesiącach terapii obserwowano wzrost siły mięśni oraz poprawę funkcji motorycznych bez wystąpienia znaczących zdarzeń niepożądanych (w badaniu nie sprecyzowano w której grupie, tj. leczonej VPA, ALC, kwasem foliowym oraz witaminą B12 czy stosującej jedynie VPA, ALC). Wyniki badania sugerują również, że długotrwała terapia z zastosowaniem VPA, ALC, kwasu foliowego i wit. B12 może mieć korzystny wpływ na leczenie pacjentów z SMA.

Podsumowanie wyników analizy klinicznej:

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, Ghezzo 2007.

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 VPA oraz acetyl-L-karnityną.

Wśród włączonych do analizy badań pierwotnych żadne nie odnosiło się bezpośrednio do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania L-karnityny u chorych na SMA. Z wyjątkiem publikacji Merlini 2007 (badającej skuteczność terapii acetyl-L-karnityną w porównaniu z placebo), we wszystkich badaniach L-karnityna (lub acetyl-L-karnityna w badaniu Ghezzo 2007) stosowana była łącznie z kwasem walproinowym (VPA).

W związku z powyższym należy mieć na uwadze, że wyniki odnalezionych badań obrazują skuteczność i bezpieczeństwo terapii łączonej VPA z L-karnityną (z wyjątkiem publikacji Merlini 2007), przy czym L-karnityna podawana była w celu uzupełnienia poziomu w organizmie ze względu na możliwość zmniejszenia jej stężenia w wyniku stosowania VPA. 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. W czterech badaniach interwencją badaną była terapia łączona VPA i L-karnityną, w tym w jednym w porównaniu do placebo (PLC). 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 (z zastosowaniem VPA, ALC, kwasu foliowego oraz witaminy B12 lub VPA i ALC) u pacjentów wzrosła siła mięśni oraz funkcje motoryczne.

Podsumowanie wyników analizy klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Podsumowanie wyników analizy klinicznej

Badanie	Populacja	Interwencja	Wyniki
Swoboda 2013 i 2012	niemowlęta z SMA typu I, n=38	VPA + L-karnityna	nie wykazano skuteczności leczenia SMA z użyciem VPA w połączeniu z L-karnityną
Kissel 2011	dzieci w wieku 3-17 lat z SMA typu II i III, n=33	VPA + L-karnityna	nie wykazano skuteczności leczenia SMA z użyciem VPA w połączeniu z L-karnityną
Darbar 2011	dzieci w wieku 2-18 lat z SMA typu II i III, n=33	VPA + L-karnityna	istotna statystycznie poprawa w punktacji HFMS (skala do oceny funkcji motorycznych) w porównaniu do pierwszego pomiaru wystąpiła jedynie u dzieci z SMA typu II, nie wystąpiła poprawa siły mięśniowej
Swoboda 2010	dzieci w wieku 2-8 lat z SMA typu II i III, n=61	VPA + L-karnityna vs PLC	nie wykazano skuteczności leczenia SMA z użyciem VPA w połączeniu z L-karnityną
Merlini 2007	dzieci w wieku >4 lat z SMA typu II i III, n=96	acetyl-L-karnityna (ALC) vs PLC	analiza ITT nie wykazała znaczącej różnicy pomiędzy grupą badaną i kontrolną w pomiarach siły ręki. Wśród pacjentów ambulatoryjnych wykazano istotną różnicę w pomiarach siły ręki na korzyść terapii acetylo-L-karnityną (p=0,0124)
Ghezzi 2007	dzieci w wieku 3-12 lat z SMA typu II i III, n=15	VPA + ACL+ kwas foliowy + wit. B12 lub VPA + ACL	po 6 miesiącach leczenia obserwowano wzrost siły mięśni oraz poprawę funkcji motorycznych

6.1.2.2. Bezpieczeństwo

W odnalezionych przeglądach systematycznych oraz badaniach opisano wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowanych terapii lekowych u chorych na SMA. Należy przy tym zaznaczyć, że wyniki większości badań, z wyjątkiem publikacji Merlini 2007, dotyczącej stosowania ALC, odnoszą się do terapii łączonej VPA i L-karnityny.

- **Swoboda 2013** oraz **Swoboda 2012**: podczas badania z zastosowaniem VPA i L-karnityny wystąpiło 261 zdarzeń niepożądanych, w tym 83 ciężkich zdarzeń niepożądanych. 13 pacjentów (34,2%) zmarło.
- **Kissel 2011**: według autorów badania VPA i karnityna były ogólnie dobrze tolerowane. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 84,8% pacjentów i były zazwyczaj łagodne i przemijające. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (36,5% wszystkich zdarzeń niepożądanych) były ogólne schorzenia systemowe (np. zmęczenie, gorączka, objawy grypopodobne, drażliwość, ból). Drugimi co do częstości były infekcje (24,2% wszystkich zdarzeń niepożądanych). Jedynie 4% zdarzeń niepożądanych było sklasyfikowanych jako ciężkie lecz były przemijające i nie były powodem wykluczenia z badania. Wzrost wagi ciała powyżej 20% początkowej wagi wystąpił u 17% pacjentów. U jednego pacjenta wystąpił wzrost wagi o 49% względem wagi początkowej.
- **Darbar 2011**: u 5 pacjentów leczonych VPA i L-karnityną wystąpiło pogorszenie w początkowym drżeniu rąk, u 3 pacjentów wzrósł wskaźnik BMI, jednakże nie osiągnął poziomu wskazującego na nadwagę.
- **Swoboda 2010**: zdarzenia niepożądane wystąpiły u 58% pacjentów w grupie placebo oraz u 77% w grupie badanej (VPA z L-karnityną) w trakcie 6 miesięcznej fazy randomizowanej. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie badanej były zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz układu oddechowego. Najczęstszym odlekowym zdarzeniem niepożądanym był przyrost wagi.
- **Merlini 2007**: wśród pacjentów leczonych ALC nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane.

6.1.2.2.1. Inne odnalezione informacje

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w pozycji *Leki współczesnej terapii 2009*, w czasie stosowania lewokarnityny mogą wystąpić działania niepożądane takie jak: nudności, wymioty, biegunki, skurcze w jamie brzusznej, a u chorych przewlekle dializowanych może wystąpić miastenia.

Dodatkowo, w anglojęzycznej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego Carnitor® przedstawiono następujące informacje:

1. działania niepożądane:
 - podczas długotrwałego stosowania doustnej L-karnityny pacjenci zgłaszali różnorodne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, m.in. nudności, wymioty, skurcze w obrębie jamy brzusznej oraz biegunki,
 - zmniejszenie dawki zazwyczaj ogranicza lub eliminuje odlegowy zapach ciała lub zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Tolerowanie leku przez pacjenta powinno być monitorowane szczególnie podczas I tygodnia przyjmowania oraz po zmianach dawki leku.
2. specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:
 - stosowanie L-karnityny u pacjentów z cukrzycą otrzymujących insulinę lub leczenie obniżające poziom cukru we krwi może prowadzić do hipoglikemii, w związku z czym stężenie glukozy we krwi musi być regularnie monitorowane,
 - bezpieczeństwo i skuteczność doustnej L-Karnityny nie były oceniane u pacjentów z niewydolnością nerek. Przewlekle podawanie wysokich dawek doustnej L-karnityny u pacjentów z chorobami nerek poddawanych dializom może prowadzić do kumulacji potencjalnie toksycznych metabolitów,
3. ciąża i laktacja:
 - biorąc pod uwagę poważne konsekwencje zaprzestania terapii L-karnitiną u kobiet ciężarnych cierpiących na niedobory L-karnityny, ryzyko związane z rezygnacją z terapii przewyższa potencjalne ryzyko zaburzeń płodu wynikających z kontynuacji terapii,
 - L-karnityna jest fizjologicznym składnikiem mleka ludzkiego, stosowanie L-karnityny u kobiet karmiących nie było badane.

Źródło: *Leki współczesnej terapii 2009* str. 449, ChPL Carnitor®

Podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa:

Wśród odnalezionych badań pierwotnych badających bezpieczeństwo łącznej terapii kwasem walproinowym i L-karnitiną u chorych na SMA typu II i III zazwyczaj nie raportowano występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (jedynie w badaniu Kiessel 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, odlegowy wzrost wagi, pogorszenie w początkowym drzeniu rąk, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz układu oddechowego ogółem. W opisie badania Merlini 2007, w którym stosowana była jedynie ACL 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.

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

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

W uzasadnieniu do zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta wnioskodawca wskazał, że „*Dzięki podjęciu wczesnego leczenia produktem leczniczym L-Carnitine 1g/10ml choroba postępuje wolniej; wstrzymanie podawania produktu leczniczego L-Carnitine amp. 1g/10ml przyspieszy fazę narastania kalectwa w dystrofii mięśniowej*”.

Źródło: korespondencja MZ

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

W trakcie prac nad analizą Agencja otrzymała jedynie skróconą opinię prof. Ryglewicz w zakresie zasadności finansowania wnioskowanej technologii. Prof. Ryglewicz stwierdziła, że nie ma żadnych wiarygodnych danych medycznych potwierdzających skuteczność L-karnityny we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni. „*Pacjenci oczywiście mogą przyjmować zalecane leki, ale uważam, że nie ma merytorycznych podstaw do ich refundacji*”.

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego L-Carnitine ampułki 1g/10 ml we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni.

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) 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.).

Dodatkowe informacje: w korespondencji z dnia 27 marca 2013 roku, pismem znak MZ-PLD-460-18230-2/AL/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego L-Carnitine sprowadzanego zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2001 nr 126 poz.1381).

AOTM wystąpiła do MZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących zleconego produktu leczniczego oraz wyrażenia zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 15.04. 2013 pismem znak MZ-PLD-460-18230-3/AL/13.

Ponieważ w trakcie przeprowadzanej oceny nie zidentyfikowano leku o nazwie L-Carnitine ampułki 1 g/10ml, a zgodnie z podstawą prawną zlecenia (tj. art 39 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych), zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację dotyczy leku nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, czyli produktu leczniczego wprowadzonego do obrotu pod określoną nazwą i w określonym opakowaniu (art. 2 pkt 11 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne) Agencja wystąpiła do MZ o akceptację postępowania polegającego na ocenie leku L-Carn[®] ampułki 1 g/10 ml (podmiot odpowiedzialny Sigma-Tau Arzneimittel GmbH 40212 Düsseldorf) wskazanego w przedstawionym w dokumentacji druku Zapotrzebowania. W związku z powyższym informacje dotyczące podmiotu odpowiedzialnego oraz ceny produktu w niniejszym opracowaniu będą odnosiły się właśnie do tego leku

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 jej osłabieniem. Wyróżnia się cztery postaci SMA:

1. typ I (choroba Werdniga i Hoffmanna): choroba ma początek w pierwszych 6 miesiącach życia; dziecko dotknięte chorobą nie jest w stanie samodzielnie siedzieć; przeżycie na ogół nie przekracza 2 lat.
2. Typ II (pośredni: choroba Dubowitza): pierwsze objawy choroby pojawiają się 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 r.ż.;
3. Typ III (choroba Kugelberga i Welander): objawy choroby ujawniają się 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;
4. Typ IV: objawy choroby ujawniają się w wieku dorosłym, choroba ma podobny przebieg jak w III typie.

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. Mając na uwadze pogarszającą się z czasem wydolność oddechową, która wynika z osłabienia mięśni oddechowych oraz skrzywienia kręgosłupa, niezbędne jest stosowanie odpowiednich ćwiczeń oddechowych. Należy ponadto chronić dzieci przed zakażeniem.

Obecnie prowadzone są eksperymentalne badania kliniczne nad terapią kompensacyjnego zwiększenia ekspresji genu *SMN2* oraz próby z wykorzystaniem komórek macierzystych.

Alternatywne technologie medyczne

W oparciu o wytyczne kliniczne oraz dane pochodzące z dowodów naukowych odnalezionych w przeglądzie systematycznym, jako komparatory do stosowania lewokarnityny w rdzeniowym zaniku mięśni można wskazać brak leczenia. U chorych stosowana jest rehabilitacja i najlepsze leczenie objawowe.

Stanowisko ekspertów

Prof. dr hab. n med. D. Ryglewicz Konsultant Krajowy ds. Neurologii nie przekazała opinii zgodnie z formularzem przygotowanym przez AOTM, natomiast odniosła się krótko w piśmie do przedmiotowego zagadnienia. Zdaniem prof. Ryglewicz „nie ma żadnych wiarygodnych danych medycznych potwierdzających skuteczność w/w produktów leczniczych [tj. Citrate de Betaine 2g/5 ml i L-Carnitine 1g/10 ml – przypis analityka]. Pacjenci oczywiście mogą przyjmować zalecane leki, ale uważam, że nie ma merytorycznych podstaw do ich refundacji.”

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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.

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 VPA oraz acetyl-L-karnityną.

Wśród włączonych do niniejszej analizy badań pierwotnych żadne nie odnosiło się bezpośrednio do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania L-karnityny u chorych na SMA. Z wyjątkiem publikacji Merlini 2007 (badającej skuteczność terapii acetyl-L-karnityną w porównaniu z placebo), we wszystkich badaniach L-karnityna (lub acetyl-L-karnityna w badaniu Ghezzi 2007) stosowana była łącznie z kwasem walproinowym (VPA).

W związku z powyższym należy mieć na uwadze, że wyniki odnalezionych badań obrazują skuteczność i bezpieczeństwo terapii łączonej VPA z L-karnityną (z wyjątkiem publikacji Merlini 2007), przy czym L-karnityna podawana była w celu uzupełnienia poziomu w organizmie ze względu na możliwość zmniejszenia jej stężenia w wyniku stosowania VPA. 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. W czterech badaniach interwencją badaną była terapia łączona VPA i L-karnityną, 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.

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 Kiessel 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, odlekowy 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 ACL 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.

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

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W wyniku wyszukiwania Agencji nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania L-karnityny u chorych na rdzeniowy zanik mięśni. Odnaleziono natomiast ogólne wytyczne opieki nad chorymi z SMA (ICC 2007) oraz skrócony raport HTA (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 L-karnityny w chorobach metabolicznych (PTAC 2012), a także 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 (NICE 2011), a w zakresie podawania leku u chorych na DMD nie osiągnięto konsensusu ekspertów (DMD-CCWG 2009).

Odszukano również dane wskazujące, że L-karnityna refundowana jest w Kanadzie (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 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.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ sprowadzanie leku L-Carnitine następuje na podstawie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Jednocześnie, wg danych przekazanych przez Departament Polityki Lekowej i Farmacji dla produktu L-Carnitine 1 g/10 ml nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 4 ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. nie wydano decyzji o odmowie wydania pozwolenia, odmowie przedłużenia okresu ważności pozwolenia, cofnięciu pozwolenia, a także brak jest na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej produktów leczniczych zawierających tę samą dawkę i postać. Tym samym, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Jednocześnie, w piśmie z dnia 15.04.2013 r. znak MZ-PLD-460-18230-3/AL/13 Departament Polityki Lekowej i Farmacji przekazał informację o odmowach wydawania zgód na refundację wnioskowanego produktu L-Carnitine zarówno w decyzji Prezesa NFZ jak i MZ. Należy przy tym również zaznaczyć, iż rozpatrywane zlecenie dotyczy jednego (indywidualnego) pacjenta. Mając na uwadze powyższe można stwierdzić, że brak jest jakichkolwiek danych wskazujących na dotychczasowe finansowanie wnioskowanej technologii w Polsce.

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

Koszt terapii L-karnityną

Zgodnie z danymi przedstawionymi w Uzasadnieniu do wniosku o sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, przyjmowanie produktu L-Carnitine zalecane jest w dawce 1 amp. 1 g/10 ml 3 razy dziennie, co odpowiada w przybliżeniu 280 ampułkom przypadającym na 3-miesięczną terapię. W przybliżeniu można zatem oszacować, że koszt 3-miesięcznej terapii chorego na SMA z zastosowaniem produktu L-Carn[®] (lewokarnityna) wyniesie od ok. **1 816 do 2 732 PLN**, a odpowiadający mu roczny koszt terapii równy będzie od ok. **7 102 do 10 684 PLN** (w zależności od wariantu ceny produktu).

8. Piśmiennictwo

Bresolin 1984	Bresolin N ; Freddo L ; Tegazzin V ; Bet L ; Armani M ; Angelini C, <i>Carnitine and acyltransferase in experimental neurogenic atrophies: changes with treatment</i> , Journal Of Neurology 1984; Vol. 231 (4), pp. 170-5
CADTH 2010	Health Technology Inquiry Service CADTH, <i>Treatment for Adult Onset Distal Spinal Muscular Atrophy: Clinical Effectiveness and Guidelines</i>
Campbell 2008	I Campbell SK, Swanlund A, Smith E, Liao PJ, Zawacki L., <i>Validity of the TIMPSI for estimating concurrent performance on the test of infant motor performance</i> , <i>Pediatr Phys Ther.</i> 2008 Spring;20(1):3-10
ChPL Carnitor®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Carnitor® http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/10362 (data dostępu 15.04.2013 r.)
Darbar 2011	Darbar, I.A.P. (1936): <i>Evaluation of muscle strength and motor abilities in children with type II and III spinal muscle atrophy treated with valproic acid.</i> <i>BMC Neurology</i> , 11, 2011. Article Number:36
DMD-CCWG 2009	Bushby K., R. Finkel et al., <i>Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management</i> , <i>Lancet Neurology</i> 2010 Jan;9(1):77-93 (published on-line 2009) http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails (data dostępu: 11.04.2013 r.)
FDA Carnitor®	
Fuller 2010	Fuller, H.R.B. <i>Treatment strategies for spinal muscular atrophy.</i> <i>Translational Neuroscience</i> , 2010: 1:308-321
Ghezzi 2007	Ghezzi A., Tiziano D., Lodi R., Tomon C., Brahe C., Pini A. (2007): <i>Valproate, acetylcarnitine, folic acid and vitamin B12 in spinal muscular atrophy: preliminary data of an open-label study in children.</i> <i>Neuromuscular Disorders : NMD.</i> , 17:781, Abstract
Goodman 2009	Goodman 2009 BP, Harper CM, Boon AJ, <i>Prolonged compound muscle action potential duration in critical illness myopathy</i> , <i>Muscle Nerve.</i> 2009 Dec;40(6):1040-2
GUS 2013	Główny Urząd Statystyczny Departament Badań Demograficznych i Rynku Pracy, Podstawowe informacje o rozwoju demograficznym Polski do 2012 roku, Materiał na konferencję prasową w dniu 29 stycznia 2013 r.
ICC 2007	Wang C., R. Finkel et al., <i>Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy</i> , <i>Journal of Child Neurology</i> 2007 Vol. 22 No. 8: 1027-1049
Kissel 2011	Kissel, J.T., Scott, C.B., Reyna, S.P., Crawford, T.O., Simard, L.R., Krosschell, K.J., Acsadi, G., Elsheik, B., Schroth, M.K., D'Anjou, G., LaSalle, B., Prior, T.W., Sorenson, S., Maczulski, J.A., Bromberg, M.B., Chan, G.M., and Swoboda, K.J. (2011): <i>SMA CARNIVAL TRIAL PART II: a prospective, single-armed trial of L-carnitine and valproic acid in ambulatory children with spinal muscular atrophy.</i> <i>PLoS ONE</i> , 6:e21296
Kubicka 2008	Czochońska J. <i>Choroby układu nerwowego i zaburzenia psychiczne.</i> [w] Kubicka K. et al. <i>Pediatrics t. 2.</i> Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2008, str. 502-503
Leki współczesnej terapii 2009	Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlowska A., <i>Leki współczesnej terapii, Encyklopedia dla Lekarzy i Farmaceutów</i> , Warszawa 2009
Markowitz 2012	Markowitz J.A., Singh P., Darras B.T., <i>Spinal Muscular Atrophy: a clinical and Research Update</i> , <i>Pediatric Neurology</i> 2012, 46: 1-12
Merlini 2007	Merlini, L., Basoglu, B., Dohna, S.C., Febrer, A., Hausmanova, P., I, and Jedrzejowska, M. (2007): <i>EUROSMART : European Spinal Muscular Atrophy Randomised Placebo-Controlled Trial of acetyl-L-carnitine in spinal muscular atrophy.</i> <i>Neuromuscular Disorders : NMD.</i> , 17:780-781, Abstract
NICE 2011	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Anaemia management in people with chronic kidney disease</i>
OPDP 2012	Ontario Public Drug Programs MHLTC, <i>Inherited Metabolic Diseases (IMD) Program</i> , 2012
PHARMAC 2013	Pharmaceutical Management Agency, <i>Funding decisions relating to hospital pharmaceuticals, March 2013</i>
Prescrire 1991	Prescrire, <i>L-carnitine</i> , <i>Rev Prescrire</i> 1991: 11 (106): 175-177
PTAC 2012	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, <i>Hospital Pharmaceuticals Review, PTAC, Hospital Pharmaceuticals Subcommittee, Gastrointestinal Subcommittee and Diabetes Subcommittee minutes for web publishing, Alimentary Tract and Metabolism therapeutic group</i> , 2011-2012
Rowland 2008	Pascual JM et al. <i>Zespół wiotkiego dziecka.</i> [w] Rowland LP (red.) <i>Neurologia Merritta.</i> Tom 2. Elsevier Urban & Partner Wrocław 2008
Swoboda 2010	Swoboda, K.J.S. (2010): <i>SMA CARNI-VAL trial part I: Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy.</i> <i>PLoS ONE</i> , 5: Issue 8, e12140
Swoboda 2012	Swoboda, K.J.K. <i>A multicenter phase II open-label trial of valproic acid and L-carnitine in infants with SMA type I.</i> <i>Annals of Neurology</i> Vol 72, Conference: 2012
Swoboda 2013	Swoboda, K.J.K. et al. <i>A Multicenter Phase II Open-Label Trial of L-Carnitine and Valproic Acid in Infants with Spinal Muscular Atrophy Type I</i> , <i>Neurology.</i> 2013; 79(1_MeetingAbstracts): p. P03.045
Szczeklik 2012	<i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych</i> , Medycyna Praktyczna Kraków 2012
ulotka dla pacjenta L-Carn® Sigma-tau	Sigma-tau L-Carn Trinklösung (oral solution), 1 g levocarnitine / 10 ml, liquid for internal use, package leaflet: information for the user
Wadman 2012a	Wadman RI, Bosboom WMJ, van der Pol WL, van den Berg LH, Wokke JHJ, Iannaccone ST, Vrancken AFJE. <i>Drug treatment for spinal muscular atrophy type I.</i> <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2012, Issue 4. Art. No: CD006281
Wadman 2012b	Wadman RI, Bosboom WMJ, van der Pol WL, van den Berg LH, Wokke JHJ, Iannaccone ST, Vrancken AFJE. <i>Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III.</i> <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2012, Issue 4. Art. No: CD006282
WHO DDD	http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu: 09.04.2013 r.)