



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

Rada uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu L-Carn Trinklösungs ampułki 1 g/10 ml we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni rdzeniowy (Atrophia Muscularum Spinalis gr II).

Uzasadnienie

Rdzeniowy zanik mięśni to choroba uwarunkowana genetycznie, której przyczyną jest zanik neuronów ruchowych rogów przednich rdzenia kręgowego co powoduje zanik mięśni z następczym jej osłabieniem. Jak dotąd nie ma żadnych skutecznych leków hamujących tą chorobę. Brak jest dowodów naukowych, że L-Karnityna (L-Carn Trinklösungs) ma kliniczną skuteczność; jak również w światowym piśmiennictwie medycznym nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania L-karnityny u chorych na rdzeniowy zanik mięśni.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego L-Carnitine ampułki 1 g/10 ml, we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Zlecenie z 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.).

W trakcie prowadzonej oceny nie zidentyfikowano leku o nazwie L-Carnitine ampułki 1 g/10 ml, a zgodnie z podstawą prawną zlecenia 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 z zapytaniem do MZ i otrzymała akceptację postępowania polegającego na ocenie **leku L-Carn Trinklösungs ampułki 1 g/10 ml**.

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:



- 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;
- typ II (pośredni: choroba Dubowitz): 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.;
- 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;
- 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, co wynika z osłabienia mięśni oddechowych oraz skrzywienia kręgosłupa, niezbędne jest stosowanie odpowiednich ćwiczeń oddechowych. Obecnie prowadzone są eksperymentalne badania kliniczne nad terapią kompensacyjnego zwiększenia ekspresji genu SMN2 oraz próby z wykorzystaniem komórek macierzystych.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Na podstawie ulotki dla pacjenta produktu leczniczego L-Carn (lewokarnityna) (podmiot odpowiedzialny Sigma-Tau Arzneimittel GmbH) stwierdzono, że lewokarnityna dostępna jest na terenie europejskiego obszaru gospodarczego pod następującymi nazwami: L-Carn Trinklösung, Levocarnil 100 mg/ml, Superamin oral Sol. 10 x 10ml x 1gr, Carnitor (Wielka Brytania), Carnitene 1 g/10 ml, Carnitene Sigma, L-Carnitin "Fresenius", Disocor 1000 mg/10 ml, Carnitene Sigma-Tau Sol. pot. 1g oraz Carnicor.

Ze względu na nieodnalezienie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu L-Carnitine, poniższe informacje zebrano w oparciu o dane z angielskiej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego Carnitor ampułki 1 g/10 ml, roztwór doustny oraz informacje na temat lewokarnityny dostępne w publikacjach i na stronach internetowych.

Produkt Carnitor ampułki 1g/10 ml roztwór doustny (kod ATC: A 16 AA 01, grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, aminokwasy i ich pochodne) zawiera substancję czynną lewokarnitynę (synonimy: L-Carnitine, Levocarnitinum, Vitamin BT), która 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 spowodowane wewnątrzkomórkowym nagromadzeniem lipidów. L-karnityna odpowiada również za utrzymywanie odpowiedniego stężenia potasu w komórkach mięśni szkieletowych oraz serca.

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

Oceniana technologia medyczna nie jest zarejestrowana w procedurze centralnej (EMA).

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) 27 grudnia 1985 r. wydała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu zawierającego lewokarnitynę (Carnitor).

Alternatywne technologie medyczne

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

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 tak SMA typu I, jak i typu II i III. Wnioski te oparto o wyniki 7 badań dla następujących leków: riluzol, kreatyna, kwas fenylomasłowy, gabapentyna, hormon tyreotropowy, hydroksymocznik oraz terapia łączona kwasem walproinowym 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 jednym z dwóch pozostałych stosowano acetyl-L-karnitynę – samodzielnie w porównaniu do placebo, w drugim, stosowano acetyl-L-karnitynę w terapii łączonej z VPA, kwasem foliowym, wit. B12 oraz VPA i ACL.

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 ACL wydaje się poprawiać siłę mięśni u pacjentów ambulatoryjnych, natomiast w abstrakcie do badania Ghezzi 2007 zaznaczono, że po 6 miesiącach leczenia (VPA, ACL kwasem foliowym oraz witaminą B12 lub VPA i ACLC) 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 Kissel 2011 wystąpiło 4% zdarzeń niepożądanych sklasyfikowanych jako ciężkie lecz były one przemijające i nie powodowały wykluczenia z badania). W grupie leczonej występowały takie zdarzenia jak: ogólne schorzenia systemowe (np. zmęczenie, gorączka, objawy grypopodobne, drażliwość, ból), infekcje, odlekiowy 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.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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 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).

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania 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 brak 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.

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 chorym 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

Wnioskowana technologia medyczna nie była dotychczas finansowana ze środków publicznych w Polsce.

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

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



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o 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 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-OT-431-8/2013, „L-Carnitine ampułki 1 g/10 ml we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni rdzeniowy (Atrophia Muscularum Spinalis gr II)”, 18 kwietnia 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.