



Rekomendacja nr 46/2013

z dnia 22 kwietnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację
produktu leczniczego Citrate da Betaine Cisters, ampułki 2 g/5 ml,
we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni
(*Atrophia Muscularum Spinalis gr II*)

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Citrate da Betaine Cisters, ampułki 2 g/5 ml, we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (*Atrophia Muscularum Spinalis gr II*).

Uzasadnienie rekomendacji

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

Przedmiot wniosku

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



Wnioskowana technologia medyczna nie była dotychczas finansowana ze środków publicznych w Polsce. Nie odnaleziono wiarygodnych danych dotyczących refundacji cytrynianu betainy u chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ang. *spinal muscular atrophy, SMA*) w innych krajach.

Problem zdrowotny

Rdzeniowy zanik mięśni to choroba uwarunkowana genetycznie, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Jej przyczyną jest zanik neuronów ruchowych rogów przednich rdzenia kręgowego (w ciężkich przypadkach neuronów pnia mózgu i wzgórza). Do postaci SMA należą:

- typ I (choroba Werdniga i Hoffmanna), z początkiem 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), z pierwszymi objawami między 6 a 12 miesiącem życia; posadzone dziecko jest w stanie siedzieć samodzielnie, lecz nie jest w stanie chodzić; w tej postaci choroby ok. 70% chorych dożywa 25 roku życia;
- typ III (choroba Kugelberga i Welander): objawy choroby pojawiają 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.

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

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

W populacji polskiej współczynnik zachorowań na rdzeniowy zanik mięśni wynosi szacunkowo od 16 do 65 przypadków na rok. W Polsce choroba występuje z częstością 1/10 tys. urodzeń.

Opis wnioskowanego świadczenia

Lek należy do grupy farmakoterapeutycznej A16AA - Aminokwasy i ich pochodne. Bierze udział w syntezie fosfolipidów i pobudza motorykę przewodu pokarmowego oraz normalizację pH żołądka.

Betaina w organizmie wykazuje działanie osmoprotekcyjne, tj. chroni komórki przed odwodnieniem, będąc osmolitem akumulującym się w komórkach nerkowych dla zbalansowania hipertoniczności zewnątrzkomórkowej. Przeprowadzone badania wykazały, że suplementacja betainy obniża stężenie homocysteiny w osoczu i redukuje procesy zapalne.

Zastosowanie betainy w rdzeniowym zaniku mięśni sprowadza się do roli dawcy grup metylowych podczas reakcji przekształcania homocysteiny w metioninę, umożliwiając tym samym syntezę kreatyny w mięśniach szkieletowych.

Wskazania do stosowania betainy, zgodnie z publikacją Leków współczesnej terapii 2009, to: homocystynuria, leczenie poalkoholowego stłuszczenia wątroby w okresie abstynencji.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w uzasadnieniu do wniosku o sprowadzanie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, przyjmowanie produktu Citrate

de Betaine Cristers zalecane jest w dawce 1 amp. 2g/5ml 3 razy dziennie, co odpowiada w przybliżeniu 280 ampułkom (14 opakowań) leku pozwalającym na 3-miesięczną terapię.

Zgodnie z powyższymi założeniami koszt 3-miesięcznej terapii to ok. 526 PLN, a rocznej (przy założeniu utrzymania dawkowania) to ok. 2 106 PLN.

Odnaleziono także cenę innego produktu betainy występującego w tej samej postaci, opakowaniu, dawce, ale produkowanego przez inny podmiot, a mianowicie Citrate de Betaine Daxo, przy którym koszt 3-miesięcznej terapii to ok. ■■■ PLN, a rocznej (przy założeniu utrzymania dawkowania) to ok. ■■■ PLN.

Alternatywna technologia medyczna

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

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W trakcie przeszukiwania baz danych nie odnaleziono dowodów naukowych odnoszących się do zastosowania preparatu Citrate de Betaine lub ogólnie betainy w populacji pacjentów chorych na rdzeniowy zanik mięśni.

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne Cochrane Collaboration dotyczące stosowania terapii lekowych w SMA typu I, II oraz III nie odnoszą się do wnioskowanej technologii.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono badań dokumentujących bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii w populacji pacjentów z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni.

Ze względu na nieodnalezienie charakterystyki produktu leczniczego dla wnioskowanego produktu, informacje przedstawiono w oparciu o inne dostępne źródła.

Lek jest przeciwwskazany u chorych wykazujących nadwrażliwość na betainę. Betaina może powodować też wzrost stężenia metioniny we krwi.

Działania niepożądane powodowane przez betainę to: nudności, bóle brzucha, senność, bóle głowy. Wzrost stężenia metioniny we krwi, może prowadzić do obrzęku mózgu.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych dotyczących terapii z zastosowaniem cytrynianu betainy u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.03.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-18230-2/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Citrate da Betaine, ampułki 2 g/5 ml we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (*Atrophia Muscularum Spinalis gr II*), na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 210, poz. 1027, z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), skorygowanego pismami Ministra Zdrowia z dnia 19.04.2013 r. (MZ-PLD-460-18230-4/AL/13, MZ-PLD-460-18230-5/AL/13) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Citrate da Betaine Cisters, ampułki 2 g/5 ml we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni (*Atrophia Muscularum Spinalis gr II*), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 66/2013 z dnia 22 kwietnia 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Citrate da Betaine Cisters ampułki 2 g/5 ml, we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (*Atrophia Muscularum Spinalis gr II*).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2013 z dnia 22 kwietnia 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Citrate da Betaine Cisters ampułki 2 g/5 ml, we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (*Atrophia Muscularum Spinalis gr II*).
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-9/2013. Citrate de Betaine ampułki 2 g/5 ml, we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (*Atrophia Muscularum Spinalis gr II*). Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.