



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 9/3/2010 z dnia 1 lutego 2010r. w sprawie zasadności  
zakwalifikowania świadczenia „leczenie ciężkich wrodzonych  
hiperhomocysteinemii (homocystynurii) przy wykorzystaniu  
produktu leczniczego betaina bezwodna (Cystadane®) w ramach  
terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu  
Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (homocystynurii) przy wykorzystaniu produktu leczniczego betaina bezwodna (Cystadane®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.

**Uzasadnienie stanowiska**

Nie przedstawiono bezpośrednich dowodów na efektywność kliniczną preparatu Cystadane® mierzoną twardymi punktami końcowymi. Dane dotyczące badań betainy wskazują, że istotnie obniża ona stężenie homocysteiny i podwyższa stężenie metioniny w surowicy, co powinno przekładać się na zmniejszenie częstości występowania powikłań sercowo naczyniowych i innych powikłań hiperhomocysteinemii. Biorąc pod uwagę status leku sierocego nadany przez EMA oraz brak dostępności innych preparatów stosowanych w leczeniu ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii dla polskich pacjentów, Rada uznała za zasadne finansowanie preparatu Cystadane® ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PL-460-8365-91/GB/09) z dnia 21 października 2009 r.

**Problem zdrowotny**

Homocystynuria - jest ciężką wrodzoną chorobą metaboliczną dotyczącą cyklu przemiany metioniny; dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Spowodowana jest defektem enzymu  $\beta$ -syntazy cystationinowej (CBS) lub reduktazy 5,10 - metylenotetrahydrofolanowej (MTHFR) lub też defektem metabolizmu koenzymu kobalaminy (cbl). Efektem jest gromadzenie się homocysteiny we krwi i w moczu. Do objawów klinicznych należą zakrzepica i zatory w naczyniach krwionośnych w ośrodkowym układzie nerwowym, naczyniach wieńcowych i/lub w naczyniach obwodowych, osteoporoza, podwichnięcie soczewki oka (ectopia lentis), cechy marfanoidalne, upośledzenie umysłowe.<sup>2</sup>

Choroba cechuje się wysoką umieralnością. Ryzyko wystąpienia epizodów naczyniowych u osób nieleczonych do 20 r. życia szacuje się na 30% a do 30 r. życia do 50%.<sup>3</sup>



Homocystynuria jest chorobą bardzo rzadką występującą z częstością 1:250 000 - 1:300 000. W chwili obecnej w ciągu 25 lat w Centrum Zdrowia Dziecka rozpoznano lub potwierdzono rozpoznanie postawione w innym ośrodku u 15 pacjentów z deficytem beta-syntazy cystationinowej (CBS), 1 pacjenta z defektem reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) oraz 1 pacjenta z deficytem metabolizmu koenzymu kobalaminy (cblG). W Polsce zapadalność szacuje się na ok. 1 przypadek rocznie.<sup>2,4</sup>

### **Obecny standard kliniczny**

W leczeniu ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (homocystynurii) stosuje się witaminę B6, B12 oraz kwas foliowy. Suplementacja witaminy B6, folianów i witaminy B12 optymalizuje proces remetylacji i transsulfuracji homocysteiny. Mimo to, nie zawsze udaje się dzięki temu przywrócić prawidłowe stężenie homocysteiny (< 12 μmol/l).<sup>4,5</sup>

Część przypadków jest oporna na leczenie witaminą B6. Brak obecnie alternatywnej metody leczenia. Zaleca się dietę polegającą na częściowej eliminacji metioniny z pokarmu. Na rynku polskim nie są dostępne suplementy diety bez metioniny.<sup>4,5</sup>

### **Opis świadczenia**

Wykazano, że betaina powoduje zwiększenie stężenia metioniny i S-adenozylometioniny (SAM) w osoczu u pacjentów z niedoborem MTHFR i innymi defektami cbl. U pacjentów z niedoborem CBS nieprzestrzegających diety ubogometioninowej obserwowano nadmierne nagromadzenie metioniny w ustroju. W pojedynczych przypadkach wykazano związek pomiędzy nadmiernym stężeniem metioniny w osoczu i obrzękiem mózgu.<sup>4</sup>

U dzieci w wieku poniżej 3 lat zwykle skuteczne jest dawkowanie 100 mg/kg mc./dobę w 2 dawkach podzielonych; zwiększenie częstości dawkowania ponad 2 razy na dobę i (lub) wielkości dawki ponad 150 mg/kg mc./dobę nie nasila działania zmniejszającego stężenie homocysteiny.<sup>4</sup>

Zalecana całkowita dawka dobową u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 10 lat wynosi 6g. Preparat podaje się doustnie, dwa razy na dobę, w dawkach podzielonych po 3 g. Niemniej jednak u dzieci i młodzieży korzystne może być indywidualne dostosowanie dawkowania.<sup>4</sup>

U dzieci w wieku poniżej 10 lat zwykle skuteczne jest dawkowanie 100 mg/kg mc./dobę w 2 dawkach podzielonych; zwiększenie częstości dawkowania ponad 2 razy na dobę i (lub) wielkości dawki ponad 150 mg/kg mc./dobę nie nasila działania zmniejszającego stężenie homocysteiny.<sup>4</sup>

Preparat Cystadane należy stosować w udowodnionej pierwotnej hiperhomocysteinemii w przypadkach opornych na inne metody leczenia (dietetyczne, witaminą B6, B12, folianami).<sup>2</sup>

Decyzją Komisji Europejskiej z dnia 9 lipca 2001 preparat Cystadane uzyskał status leku sierocznego.<sup>8</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Stężenie homocysteiny jest akceptowanym markerem postępu homocysteinemii/homocystynurii.<sup>7</sup>

Preparat Cystadane należy stosować jako uzupełnienie innych metod leczenia, np. witaminą B6, witaminą B12, folianami i leczenia dietetycznego. Ze względu na skojarzone leczenie istnieje ryzyko przeszacowania efektu klinicznego betainy.<sup>7</sup>

W długim okresie czasu betaina obniża poziom homocysteiny w osoczu i moczu, jednak stężenie Hcy nie osiąga prawidłowej wartości.<sup>7</sup>

Badania molekularne u kilku pacjentów polskich wykazały mutacje genetyczne charakteryzujące się opornością na leczenie witaminą B6.

U pacjentów, u których poziom homocysteiny był kontrolowany przez leczenie standardowe (vit B6, B12, foliany) nie zaobserwowano korzyści ze stosowania betainy.<sup>7</sup>

Włączone do analizy efektywności klinicznej badania nie dostarczają danych umożliwiających wiarygodne porównanie leczenia betaainą z leczeniem standardowym w zakresie śmiertelności i częstości incydentów zakrzepowo-zatorowych.<sup>7</sup>

## Bezpieczeństwo stosowania

Betaina powoduje głównie żołądkowo-jelitowe działania niepożądane. Bardzo często podczas kuracji betainą obserwowano wzrost stężenia metioniny w osoczu. Zaobserwowano kilka przypadków ciężkiego obrzęku mózgu najprawdopodobniej związanego z hipermetioninemią. Po przerwaniu leczenia uzyskano całkowite ustąpienie objawów. Zaleca się monitorowanie stężenia metioniny w osoczu, zwłaszcza pacjentów z deficytem CBS, ze względu na możliwość korelacji między podwyższonym stężeniem metioniny a występowaniem obrzęku mózgu.<sup>6</sup>

## Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Podstawowa analiza ekonomiczna wskazuje, że koszt zyskania dodatkowego roku życia przy wprowadzeniu leczenia preparatem Cystadane pacjentów z homocystynurią B6-niezależną powyżej 10 r. ż., w skojarzeniu z leczeniem standardowym wynosi ok. 300 tys. zł.<sup>7</sup>

Zyskanie dodatkowego roku życia bez powikłań, przy zastąpieniu braku leczenia terapią betainą kosztuje ok. 123 tys. zł.<sup>7</sup>

Wprowadzenie i refundacja preparatu Cystadane w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych zwiększy wydatki płatnika publicznego odpowiednio o ok. 404 tys. zł w pierwszym oraz ok. 413 tys. zł. w drugim roku finansowania w porównaniu do scenariusza „istniejącego”.<sup>7</sup>

Biorąc pod uwagę brak alternatywnej terapii w Polsce oraz status leku sierocego przyjęła stanowisko jak na wstępie.<sup>8</sup>

## Piśmiennictwo:

1. Marek P. Nowacki, Krzysztof Bujko, Maciej Krzakowski, Dorota Nowakowska, Andrzej Rutkowski. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, część I. Via Medica - Wydawnictwo Medyczne. 2009
2. Projekt programu terapeutycznego – Leczenie ciężkich, wrodzonych hiperhomocysteinemii (homocystynurii) produktem leczniczym CYSTADANE
3. Linnebank i wsp.: The cystathionine Beta-synthase mutation c.1224-2A>C in Central Europe: Vitamin B6 nonresponsiveness and a common ancestral haplotype. Human Mutation (in Brief 751 (2004) online.
4. Opinia prof. dr hab. Anny Dobrzańskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Pediatrii z dnia 15.12.2009r.
5. Analiza weryfikacyjna Betaina bezwodna (Cystadane®) w leczeniu ciężkich, wrodzonych hiperhomocysteinemii (homocystynurii)
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego – Cystadane
7. Materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny
8. Analiza weryfikacyjna: Betaina bezwodna (Cystadane®) w leczeniu ciężkich, wrodzonych hiperhomocysteinemii (homocystynurii)