

Rekomendacja nr 7/2017

z dnia 7 marca 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine
Cristalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria - MCC;
acyduria glutarowa I - GA I; acyduria izowalerianowa - IVA; acyduria
metylomalonowa - MMA; acyduria propionowa - PA; deficyt
translokazy karnityny - CACT; deficyt transportera karnityny
(pierwotny deficyt karnityny) – CUD**

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Cristalline we wskazaniach:

- 3-metylokrotonylo-glicynuria - MCC;
- acyduria glutarowa I - GA I;
- acyduria izowalerianowa - IVA;
- acyduria metylomalonowa - MMA;
- acyduria propionowa - PA;
- deficyt translokazy karnityny - CACT;
- deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny) – CUD.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody nie uzasadniają wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Cristalline w wyżej wymienionych wskazaniach.

Dla żadnej jednostki chorobowej nie odnaleziono badań z najwyższych poziomów klasyfikacji dowodów naukowych. Prezes ma na uwadze, że dostępność tego rodzaju dowodów może być ograniczona, z uwagi na rzadkie rozpowszechnienie choroby w populacji, jednak dowody naukowe niższej rangi, tj. wyniki badań prospektywnych, retrospektywnych, opisów serii przypadków i opisów przypadków, są niskiej jakości i nie pozwalają na wiarygodne wnioskowanie o skuteczności ocenianej technologii.

Do najważniejszych ograniczeń można zaliczyć fakt, że w żadnym z badań nie podano informacji czy postać L-karnityny podawana pacjentom była postacią czystą krystalicznie. Ponadto, jej dawkowanie było zróżnicowane i zmienne w czasie zależnie od wieku, masy ciała, wskazania i stanu chorego. W odnalezionych badaniach L-karnityna była stosowana w terapii w połączeniu z innymi preparatami (także suplementacją aminokwasów), właściwą dietą eliminacyjną oraz leczeniem wspomagającym w przypadku wystąpienia innych dolegliwości (stosowano m.in. antybiotyki, suplementację biotyną i in. witaminami), stąd trudno wnioskować, że uzyskane wyniki były spowodowane wyłącznie suplementacją L-karnityny.

Tym niemniej większość badań wskazywała na pozytywne efekty zastosowanego postępowania terapeutycznego, wpływie na normalizację poziomu karnityny we krwi i zwiększenie wydalania szkodliwych metabolitów z organizmu.

W leczeniu 3-metylokrotonylo-glicynurii stosowano przede wszystkim dietę niskoproteinową oraz suplementację L-karnityną uzyskując często normalizację poziomu karnityny we krwi i w moczu, choć w niektórych przypadkach nie obserwowano zmian po jej podaniu.

Autorzy publikacji dotyczących suplementacji karnityną w acydurii glutarowej typu 1 podkreślali, że wczesna diagnoza i leczenie z udziałem L-karnityny może zapobiec rozwojowi zaburzeń dystoniczno-dyskinetycznych związanych z acydurią glutarową.

W przypadku acydurii izowalerianowej suplementacja L-karnityną podnosiła stężenia karnityny we krwi, aczkolwiek średnie wartości ocenianych parametrów nie zawsze osiągały granice wartości prawidłowych. Wskazywano, że wczesne rozpoczęcie terapii u chorych niemowląt bez powikłań umożliwia ich prawidłowy rozwój umysłowy.

W opisanych przypadkach pacjentów z deficytem translokazy karnityny zastosowanie diety bogatej w trójglicerydy średniołańcuchowe i karnityny u pacjentów odpowiadających na leczenie było skuteczne w odwróceniu objawów klinicznych niedoboru CACT.

Suplementacja L-karnityną w leczeniu deficytu transportera karnityny (CUD) wskazuje na skuteczność w podnoszeniu stężeń wolnej i całkowitej karnityny w osoczu. Pomimo wzrostu stężeń ocenianych parametrów biochemicznych u pacjentów nie osiągnięto granic wartości prawidłowych, tym niemniej suplementacja pozwala całkowicie wyeliminować objawy (kardiomiopatię, hepatopatię).

Stosowanie L-karnityny w acydurii metylomalonowej i acydurii propionowej normalizuje poziom karnityny we krwi, zwiększa wydalanie szkodliwych metabolitów z organizmu, m.in. hippurianu, acylokarnityny oraz propionylokarnityny (acyduria propionowa) oraz zmniejsza ilość wytwarzanych ciał ketonowych w odpowiedzi na głodzenie (acyduria metylomalonowa).

W badaniach, w których przedstawiono informacje o bezpieczeństwie stosowania L-karnityny główne negatywne skutki związane z leczeniem to: nieprzyjemny zapach, przyrost masy ciała i dolegliwości jelitowe. L-karnityna nie powodowała istotnych działań niepożądanych (zgłoszono jednak przypadek hiperglicynemii), a jej stosowanie jest przez większość pacjentów dobrze tolerowane. Tym samym profil bezpieczeństwa terapii jest zadowalający.

Wytyczne kliniczne zalecają zgodnie stosowanie L-karnityny w acydurii glutarowej I, acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej, deficycie transportera karnityny, przy czym podkreślana jest konieczność ciągłej suplementacji L-karnityną

w dawkach zapewniających prawidłowe stężenie wolnej L-karnityny w osoczu zależnie od wskazania i stanu pacjenta.

Nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia 3-metylokrotonylo-glicynurii i deficytu translokazy karnityny.

Przedstawione przez Ministerstwo Zdrowia dotychczasowe koszty refundacji importowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (L-Carnitine Cristalline) są wysokie w porównaniu z cenami dostępnych obecnie na rynku produktów o statusie suplementów diety, które jednak zgodnie z prawem, nie mogą być finansowane ze środków publicznych.

Wykaz surowców farmaceutycznych do receptury aptecznej dopuszczonych do obrotu nie zawiera w spisie wnioskowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego. L-karnityna nie jest dostępna w recepturze apteki otwartej, ani w aptece szpitalnej inaczej niż za zgodą MZ na import docelowy, a jej finansowanie odbywa się za zgodą MZ na refundację.

L-karnityna, jako substancja sprowadzana indywidualnie z zagranicy, może uzyskać cenę wielokrotnie niższą od przedstawionej w materiałach MZ oraz ceny L-karnityny w produktach dostępnych obecnie na rynku.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Cristalline (...) przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria - MCC; acyduria glutarowa I - GA I; acyduria izowalerianowa - IVA; acyduria metylomalonowa - MMA; acyduria propionowa - PA; deficyt translokazy karnityny - CACT; deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny) - CUD, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793) i w zw. 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. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Wskazania będące przedmiotem wniosku obejmują grupę rzadkich chorób wywoływanych mutacjami genowymi, o na ogół dobrym rokowaniu, o ile na czas podjęto leczenie. Diagnostyka tych chorób jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

Acydurie organiczne, tj. 3-metylokrotonylo-glicynuria (MCC), acyduria glutarowa I (GA I), acyduria izowalerianowa (IVA), acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, są to wrodzone wady metabolizmu – bloki metaboliczne na szlaku przemian poszczególnych aminokwasów:

- w MMA i PA – metioniny, waliny, treoniny i izoleucyny;
- w MCC i IVA – leucyny;
- w GA I – lizyny i tryptofanu.

Deficyt translokazy karnityny (CACT) i deficyt transportera karnityny (CUD) są to wrodzone wady metabolizmu kwasów tłuszczowych - zaburzenia beta oksydacji kwasów tłuszczowych.

3-metylokrotonylo-glicynuria - MCC

3-metylokrotonylo-glicynuria (ang. *3-methylcrotonylglycinuria*, inaczej niedobór karboksylazy 3-metylokrotonyl-CoA, 3-MCCD), to dziedziczne zaburzenie metabolizmu leucyny o zmiennym obrazie klinicznym wywoływane mutacją genową, zaliczane do chorób rzadkich.

Zdecydowana większość pacjentów objawowych cechuje się prawidłowym rozwojem i wzrostem, aż do momentu pojawienia się ostrego przełomu metabolicznego, jednakże niektórzy chorzy pozostają bezobjawowi przez całe życie i nie wymagają leczenia.

Rokowanie dla osób chorych na MCC jest zazwyczaj dobre, jednakże w dużej mierze zależne od stopnia nasilenia występujących objawów choroby.

Szacuje się, że w Europie częstość urodzeń osób chorych na MCC wynosi od 1:50 000 do 1:30 000. Brak jest danych o częstości występowania w Polsce.

Acyduria glutarowa I - GA I

W przebiegu choroby dochodzi do nagromadzenia kwasu glutarowego (ang. *glutaric acidemia*, GA), kwasu 3-hydroksyglutarowego (3-OH-GA) i glutakonowego oraz glutarylkarnityny w płynach ustrojowych. Pierwszy przełom encefalopatyczny ma miejsce do 36. m-ca ż. i charakteryzuje się hipotonią, utratą zdolności motorycznych i drgawkami, które powodują obustronne uszkodzenia prądkowia z ciężką wtórną dystonią, a także czasem z krwotokiem podtwardówkowym i siatkówki. U 75% chorych na GA I w wieku niemowlęcym obserwuje się makrocefalię, hipotonię oraz drażliwość. Choroba może też mieć późny lub skryty początek. Acyduria glutarowa typu I może w niektórych przypadkach prowadzić do hipoglikemii i kwasicy.

Częstość występowania na świecie szacuje się na 1:40 000 – 1:80 000. Brak jest danych o częstości występowania w Polsce.

Acyduria izowalerianowa - IVA

Acyduria izowalerianowa (ang. *isovaleric acidemia*, IVA) jest kwasicą organiczną wywołaną niedoborem dehydrogenazy izowalerylo-CoA i charakteryzuje się dużą zmiennością kliniczną. Może ujawnić się w niemowlęctwie ostrymi objawami (wymioty, słaby przyrost masy ciała, drgawki, letarg, charakterystyczny zapach „spoconych stóp”, ostre zapalenie trzustki, łagodnie do ciężkiego opóźnienie rozwoju) lub w okresie dzieciństwa kwasicą metaboliczną. Istnieje ryzyko, że chory zapadnie w śpiączkę. Zwiększone jest także stężenie glicyny we krwi i w moczu (hiperglicynemia oraz hiperglicynuria), wysokie stężenie amoniaku we krwi (hiperamoniemia), a także obniżony poziom płytek krwi oraz białych krwinek (małopłytkowość oraz neutropenia).

Choroba może być śmiertelna, jeśli leczenie nie zostanie wdrożone natychmiastowo.

Częstość występowania acydurii izowalerianowej w Stanach Zjednoczonych szacuje się na 1:250 000. Brak jest danych o częstości występowania w Polsce.

Acyduria metylomalonowa - MMA

Acyduria metylomalonowa (ang. *methylmalonic aciduria*, MMA), jest to blok metaboliczny wywołany niedoborem enzymu odpowiedzialnego za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów. MMA należy do grupy chorób wrodzonych wad metabolizmu związanego ze zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu, bez występowania hiperhomocysteinemii lub homocystynurii. Stężenie kwasu metylomalonowego jest znacznie zwiększone także w płynie mózgowo-rdzeniowym u poważnie dotkniętych pacjentów.

Objawy pojawiają się już w pierwszych dniach życia: wymioty, odwodnienie, brak apetytu, brak przyrostu masy ciała, senność (zdarza się zapadanie w śpiączkę), zwiotczenie ciała, drgawki. W przypadku długotrwałych powikłań obserwuje się: niepełnosprawność intelektualną, choroby nerek, zapalenie trzustki.

Bez leczenia choroba może prowadzić do śpiączki i śmierci. Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby.

Częstość występowania acydurii metylomalonowej na świecie szacuje się pomiędzy 1: 80 000 a 1: 100 000 urodzeń. Brak jest danych o częstości występowania w Polsce. W opinii ekspertów szacowana wielkość populacji oscyluje wokół 8-10 osób rocznie.

Acyduria propionowa - PA

Acyduria propionowa (ang. *propionic acidemia*, PA), zwana także kwasicą propionową, jest to kwasica organiczna charakteryzująca się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii.

Acyduria propionowa występuje w następujących postaciach:

- ciężkiej rozpoczynającej się w okresie noworodkowym;
- przerywanej o późnym początku;
- przewlekłej postępującej.

Do powikłań występujących w przebiegu acydurii propionowej należą: niepełnosprawność intelektualna, neuropatia wzrokowa, kardiomiopatia, zespół wydłużonego QT, zapalenie trzustki, zapalenie skóry oraz zaburzenia immunologiczne.

Częstość występowania choroby na świecie jest szacowana na 1:50 000 – 1:100 000 żywych urodzeń. Brak jest danych o częstości występowania w Polsce.

Deficyt translokazy karnityny – deficyt CACT

Deficyt translokazy karnityny, zwany także niedoborem translokazy karnitynoacylokarnitynowej (ang. *carnitine-acylcarnitine translocase deficiency*, *CACT deficiency*), jest to zagrażające życiu zaburzenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, objawiające się zwykle w okresie noworodkowym, niemowlęcym, wczesnym dzieciństwie poprzez wystąpienie ciężkiej hipoglikemii hipoketotycznej, hiperamonemię, kardiomiopatię i zaburzeniem rytmu serca, zaburzeniem funkcji wątroby, osłabieniem mięśni szkieletowych i encefalopatią.

Rokowanie w przypadku ciężkiego niedoboru CACT jest niepomyślne, większość chorych umiera przed osiągnięciem wieku 3 miesięcy. Pacjenci z łagodnym fenotypem mają zazwyczaj dobre rokowanie pod warunkiem przestrzegania zasad postępowania.

Częstość występowania niedoboru CACT nie jest znana. Do początku roku 2014 opisano mniej niż 60 przypadków wystąpienia choroby na świecie. Brak jest danych o częstości występowania w Polsce.

Deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny) – CUD

Deficyt transportera karnityny, zwany także układowym pierwotnym niedoborem karnityny (ang. *systemic primary carnitine deficiency*, SPCD), jest to potencjalnie letalne zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych, którego objawami są kardiomiopatia, która ma początek we wczesnym dzieciństwie, często występuje także słabość i hipotonia, opóźnienie wzrastania oraz nawracające hipoglikemiczne i hipoketotyczne drgawki, a także śpiączka.

Rokowanie jest bardzo dobre, pod warunkiem utrzymywania suplementacji karnityną.

Szacuje się, że częstość występowania w Europie i Stanach Zjednoczonych wynosi od 1:20 000 do 1:70 000. Brak jest danych o częstości występowania w Polsce.

Alternatywna technologia medyczna

W wyżej wymienionych wskazaniach brak jest technologii alternatywnych dla stosowania L-karnityny. Zgodnie ze zleceniem L-karnityna miałyby być stosowana przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Podkreślenia jednak wymaga fakt, że na rynku polskim dostępnych jest 10 produktów z L-karnityną o statusie suplementu diety. Nie odnaleziono natomiast zarejestrowanych w Polsce produktów leczniczych ani preparatów o statusie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierających tę substancję.

Zgodnie z ustawą o bezpieczeństwie żywności i żywienia z 25 sierpnia 2006 roku, czynnikiem różnicującym suplement diety oraz śsspż jest zarejestrowane wskazanie do zastosowania: śsspż w przeciwieństwie do suplementu diety może być stosowany u „(...) osób, u których procesy trawienia i metabolizmu są zachwiane lub osób, które ze względu na specjalny stan fizjologiczny mogą odnieść szczególne korzyści z kontrolowanego spożycia określonych substancji zawartych w żywności (...)”.

Zgodnie z art. 10 ustawy o refundacji leków (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.) nie przewiduje się refundacji suplementów diety.

Opis wnioskowanego świadczenia

L-Carnitine Cristalline to środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ) przeznaczony do stosowania w przypadku konieczności suplementacji L-karnityną do podawania dojelitowego w postaci rozpuszczonej w wodzie.

Ww. ŚSSPŻ nie znajduje się w obrocie na terytorium Polski.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa odnaleziono badania prospektywne i retrospektywne oraz opisy serii przypadków i opisy przypadków dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa karnityny w leczeniu:

- 3-metylokrotonylo-glicynurii (MCC):
 - 1 badanie prospektywne, jednoramienne (*Thomsen 2014*) dla 13 pacjentów z czasem obserwacji wynoszącym 3 m-ce;
 - 3 opisy przypadków (*Kaushal 2010, Rutledge 1995*, brak danych okresie obserwacji; *Lehnert 1996*, okres obserwacji ponad 4 lata);
- acydurii glutarowej typu I:
 - 3 badania prospektywne:
 - *Boy 2013* - populacja 33 pacjentów, średni okres obserwacji wyniósł 5,37 lat (zakres 2,37-6,93 lat);
 - *Kölker 2012* - badanie jednoramienne, populacja 34 pacjentów; brak danych o okresie obserwacji;

- *Heringer 2010* - populacja 52 pacjentów; mediana czasu obserwacji dla pojedynczego pacjenta wyniosła 5,5 roku (zakres 8 mies.–11,5 roku);
- 3 badania retrospektywne:
 - *Hoffmann 1996* - badanie jednoramienne, populacja 57 pacjentów; brak danych o okresie obserwacji;
 - *Kyllerman 2004* - populacja 28 pacjentów, mediana czasu obserwacji 14 lat;
 - *Kölker 2006* - międzynarodowe badanie przekrojowe (ang. *cross-sectional study*), populacja 279 pacjentów; brak danych o okresie obserwacji;
- 6 opisów serii przypadków:
 - *Wang 2013* - populacja 23 pacjentów; okres obserwacji wyniósł od 8 mies. do 10 lat;
 - *Strauss 2011* - populacja 12 pacjentów; okres obserwacji wyniósł 10 lat;
 - *Bijarnia 2008* - populacja 10 pacjentów; średni okres obserwacji (dzieci, które przeżyły): 55 mies. (zakres 9 mies. – 9,9 lat)
 - *Naughten 2004* - populacja 21 pacjentów; okres obserwacji wyniósł 16 lat;
 - *Kyllerman 1994* - populacja 12 pacjentów; roczny czas suplementacji;
 - *Hoffmann 1991* - populacja 11 pacjentów; brak danych o okresie obserwacji.
- acydurii izowalerianowej (IVA) - 2 opisy serii przypadków:
 - *Berry 1988* - populacja 9 pacjentów, karnitynę dodano do terapii u czterech pacjentów; brak danych o okresie obserwacji;
 - *Schwenk 1988* - populacja 5 pacjentów, w tym 1 pacjent z acydurią izowalerianową; brak danych o okresie obserwacji;
- deficyt translokazy karnityny (CACT):
 - 1 opis serii przypadków (*Vitoria 2014*) - – populacja 4 pacjentów; 16-letni okres obserwacji;
 - 1 opis przypadku (*Iacobazzi 2004*); brak danych o okresie obserwacji;
- deficyt transportera karnityny (CUD) - 2 opisy serii przypadków:
 - *Mamedow 2015* - opis leczenia 102 pacjentów w dwóch grupach (zależnie od wyjściowego poziomu karnityny) o dwóch dawkach karnityny; dwuletni okres obserwacji;
 - *Rasmussen 2014* - opis stanu zdrowia 76 pacjentów; okres obserwacji: 50 dni;
- pozostałe publikacje dla populacji mieszanej (pacjenci z różnymi rodzajami acydurii):
 - *Narayanan 2012* - badanie retrospektywne dla acydurii metylomalonowej (MMA), acydurii propionowej (PA) oraz acydurii izowalerianowej (IVA), populacja 45 pacjentów, 3-letni okres *follow-up*;
 - *Walter 2003* - wyniki kwestionariusza z 31 klinik na świecie dotyczącego stosowania L-karnityny przez lekarzy w leczeniu acydurii propionowej (PA), acydurii metylomalonowej (MMA). Dodatkowo przedstawiono wyniki z odnalezionych publikacji dotyczące stosowania L-karnityny w leczeniu m. in. PA, MMA.

Dla żadnej z poszczególnych jednostek chorobowych nie odnaleziono badań z najwyższych poziomów hierarchii dowodów naukowych. W niniejszej rekomendacji odniesiono się wyłącznie do wybranych spośród odnalezionych dowodów naukowych. Wyboru dokonano na podstawie hierarchii dowodów i istotności wyników w kontekście ocenianego problemu zdrowotnego.

Skuteczność

3-METYLOKROTONYLO-GLICYNURIA

Thomsen 2014

- suplementacja L-karnityny istotnie statystycznie zwiększyła poziom L-karnityny do dolnej granicy normy, zarówno w osoczu (z - 6,9 (SD 1,4) $\mu\text{mol/l}$ do - 25,5 (SD 10,9) $\mu\text{mol/l}$), jak i w mokrej masie mięśniowej (z - 785 (SD 301) nmol/g do - 1 827 (SD 523) nmol/g ($p < 0,01$));
- stężenie kwasu 3-hydroksyzowalerianowego oraz poziom całkowitej karnityny wzrósł względem wartości początkowych ($p < 0,01$);
 - sześciu pacjentów zgłosiło złagodzenie przewlekłego uczucia zmęczenia po zastosowaniu L-karnityny,
 - jeden pacjent, u którego nie występowały objawy przemęczenia, odczuł fizyczne i psychiczne polepszenie samopoczucia (oryg. „more fit”).
 - czterech pacjentów zgłosiło występowanie palpacji serca.
- raportowano silniejszą niż zazwyczaj potrzebę spożywania mięsa (czterech pacjentów); jeden pacjent zgłosił przyrost wagi i rozwinięcie się nieprzyjemnego zapachu ciała.

ACYDURIA GLUTAROWA TYPU 1

Kyllerman 1994

- siedmiu pacjentów z wczesną suplementacją L-karnityną w dawce od 50 do 100 mg/kg/dzień oraz czterech chorych z późną suplementacją, u których po wykonaniu testów diagnostycznych wykryto odbiegający od normy poziom karnityny w surowicy (4 chorych) oraz niski poziom karnityny w mięśniach (3 chorych);
- w trakcie jednego roku suplementacji L-karnityną u pacjentów nie zaobserwowano klinicznej poprawy.

Hoffmann 1996

W publikacji przedstawiono wyniki dla pacjentów z objawami neurologicznymi i dla takich, u których one nie wystąpiły.

Pacjenci zdiagnozowani po wystąpieniu objawów neurologicznych:

- leczenie metaboliczne nie spowodowało znaczącej poprawy chorób neurologicznych (choć mogło zapobiec dalszemu pogorszeniu); w wieku średnio 2-37 miesięcy 75% pacjentów doznało ostrej encefalopatii, głównie związanej z infekcjami górnych dróg oddechowych i/lub zakażeniami przewodu pokarmowego; u dwójki dzieci po przerwaniu suplementacji karnityną wystąpiły szkodliwe kryzysy encefalopatyczne; u innych pomimo diety i suplementacji karnityną zaobserwowano m.in. dekompensacje metaboliczne lub inne poważne choroby.
- żadna z zastosowanych terapii nie była efektywna, większość pacjentów pozostała poważnie upośledzona i 20% zmarło przed ukończeniem 5 lat (5 z 36).

Pacjenci zdiagnozowani przed wystąpieniem objawów neurologicznych:

- 13 pacjentów leczono dietą z ograniczeniem lizyny lub lizyny i tryptofanu; 8 pacjentów nie otrzymało żadnych zaleceń dietetycznych; 3 pacjentów otrzymywało także baklofen do trzeciego roku życia; u dwójga pacjentów niezwłocznie rozpoczęto leczenie (elektrolyty, glukoza we wlewie i suplementacja karnityny) co poskutkowało całkowitym wyzdrowieniem;
- 20 z 21 leczonych pacjentów rozwijało się normalnie, bez znaczących deficytów we wzroście czy rozwoju motorycznym (średnia wieku 6,3 roku, zakres 6 mies. – 14,8 lat);

- w opinii autorów wczesna diagnoza i terapia może zapobiec rozwojowi zaburzeń dystoniczno-dyskinezyjnych związanych z acydurią glutarową.

Kölker 2012

- oceniano wpływ suplementacji argininy na dzieci (w wieku pomiędzy 0-36 mies.); pacjenci otrzymywali leczenie zgodne z wytycznymi (mieszanki aminokwasów) i L-karnitynę (śr. 99 mg/kg na dzień; SD: 14 mg/kg/ na dzień);
- w opinii autorów dieta uboga w lizynę, suplementacja karnityną i szybka interwencja zapobiegająca uszkodzeniom mózgu u 92-100% pacjentów potwierdziła skuteczność terapii.

Boy 2013

- oceniano wpływ postępowania dietetycznego na antropometryczne i biochemiczne parametry u dzieci od 0,3 miesiąca (zakres 0,16-1,08), (u 3 osób w wieku 2,3,8 mies.);
- suplementacja karnityną zależała od poziomu wolnej karnityny w osoczu; pacjenci otrzymywali dietę ubogą w lizynę, suplementy aminokwasów; u pacjentów bezobjawowych poziom karnityny wyniósł średnio 92 % wartości zalecanej w wytycznych (mediana 97%, SD 25%) u pacjentów z dystonią średnio 102 % wartości zalecanej w wytycznych (mediana 103%, SD 20%);
- średnie spożycie lizyny, suplementów, substratów energetycznych i karnityny u pacjentów było zgodne z zaleceniami; pacjenci leczeni zgodnie z zaleceniami nie wykazali odchyień w odczycie paramentów biochemicznych.

Kölker 2006

- badano początek i neurologiczne następstwa ostrych kryzysów encefalopatycznych;
- 49 pacjentów zmarło - mediana wieku 79 mies. (zakres 5-490 mies.), zgon był spowodowany w większości zachłystowym zapaleniem płuc; dzieci, które zmarły otrzymywały suplementację L-karnityną i dietę rzadziej (62%) niż pozostałe (92%); wiek wystąpienia pierwszego kryzysu choroby u dzieci, które zmarły był niższy niż u tych co przeżyły;
- większość pacjentów objawowych (185) miało kryzys encefalopatyczny, powodujący uszkodzenia prążkowania dwustronne i dystonię, wtórne powikłania i obniżoną średnią długość życia; u pacjentów objawowych suplementacja L-karnityną była uznana za przynoszącą korzyści, natomiast dieta była mniej efektywna;
- w ocenie autorów suplementacja karnityną:
 - zwiększa fizjologiczną detoksyfikację estru acyl-CoA i zapobiega wtórnemu niedoborowi karnityny;
 - wraz z dietą ma działanie neuroprotekcjne u pacjentów bezobjawowych;
 - pełni rolę ochronną, podczas gdy skuteczność postępowania dietetycznego pozostaje niejasna;
 - wraz z dietą zapobiega powikłaniom, które pojawiają się zanim wystąpi kryzys encefalopatyczny choroby;
 - tylko wczesne rozpoznanie choroby zapobiega objawom neurologicznym w GD-1.

Heringer 2010

- oceniano wpływ podawania karnityny, na neurologiczne punkty końcowe (ostry kryzys encefalopatyczny i zaburzenia poruszania się)

- ostry kryzys encefalopatyczny wystąpił u 6 pacjentów i rozwinęły się też poważne zaburzenia poruszania się, które utrudniały codzienne życie.
- najlepsze rezultaty były u pacjentów leczonych zgodnie z wytycznymi (37 pacjentów, 5% zaburzenia ruchu); poprawa wyników występowała także, jeśli chory był pod opieką ośrodka leczenia chorób metabolicznych (18% vs 57% zaburzeń ruchu; OR=6,17 (95% CI: 1,15 - 33,11); schematy leczenia odbiegające od zaleceń powodowały znaczny wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń ruchu i ostrych kryzysów encefalopatycznych.

ACYDURIA IZOWALERIANOWA (IVA)

Berry 1988

- seria dziewięciu przypadków acydemii izowalerianowej u dzieci w wieku od 1 do 10 lat leczonych dietą niskobiałkową oraz glicyną w dawkach od 250 mg/kg/dzień do 500 mg/kg/dzień; karnitynę dodano do terapii u czterech pacjentów (u trzech z nich w dawce 50 mg/kg/dzień);
- nie odnotowano różnic w liczbie występujących ataków kwasicy ketonowej rocznie u czterech pacjentów stosujących karnitynę, glicynę i dietę niskobiałkową ($0,30 \pm 0,13$) w porównaniu do pięciu pacjentów stosujących wyłącznie glicynę i niskobiałkową dietę ($0,46 \pm 0,28$);
- suplementacja karnityną unormowała u chorych poziom wolnej karnityny w osoczu (51 ± 5 $\mu\text{mol/L}$ z poziomu 23 ± 4 $\mu\text{mol/L}$), natomiast poziom karnityny w postaci zestryfikowanej pozostał podwyższony (25 ± 3 $\mu\text{mol/L}$);
- zastosowane leczenie było dobrze tolerowane, nie odnotowano występowania istotnych działań niepożądanych, za wyjątkiem hiperglicynemii; w badaniu nie zaraportowano wystąpienia przypadków śmiertelnych w wyniku zastosowanego leczenia;

Schwenk 1988

- opisano pięć przypadków (wiek pacjentów od 22 do 73 miesięcy) występowania niedoboru karnityny z różnych przyczyn; acydemia izowalerianowa prawdopodobnie w jednym przypadku;
- leczenie obejmowało L-karnitynę w średniej dawce dobowej 80 ± 7 mg x kg⁻¹/dzień;
- u pacjenta z acydemią izowalerianową stężenie karnityny pozostało na poziomie niższym w porównaniu do stężeń prawidłowych;
- w badaniu nie odnotowano występowania istotnych działań niepożądanych w okresie leczenia L-karnityną, natomiast zaraportowano zgon jednego pacjenta.

DEFICYT TRANSLOKAZY KARNITYNY (CACT)

Iacobazzi 2004

- opisany przypadek noworodka z potwierdzonym deficytem translokazy karnityny – CACT (stwierdzono także występowanie innych zaburzeń, w tym m.in.: tachykardia i bradykardia, hipoglikemia, hipotermia; wymagana była intubacja pacjenta);
- oceniano odpowiedź na leczenie, składające się z diety niskotłuszczowej, bogatej w MCT (tryglicerydy średniołańcuchowe) i L-karnityny w dawkach od 200 do 300 mg/kg;
- zastosowanie diety bogatej w MCT i karnityny było skuteczne w odwróceniu objawów klinicznych niedoboru CACT oraz znacznie poprawiło profil acylokarnityny.

Vitoria 2014

- czwórka dzieci (2 chłopców i 2 dziewczynki), u których we wczesnym etapie życia wystąpiły objawy hipoglikemii oraz hipotermii, hipotonii, hepatomegalii, miokardiopatii przerostowej oraz hiperamonemii;
- zastosowano dietę suplementacyjną wzbogaconą o średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe oraz karnitynę;
- chłopcy zmarli po kilku miesiącach; dziewczynki w wieku 4 i 16 lat rozwijają się prawidłowo i objawy nie występują.

DEFICYT TRANSPORTERA KARNITYNY (CUD)

Mamedow 2015

- opisano ocenę poziomu karnityny całkowitej, wolnej karnityny oraz acylokarnityny u 1270 dzieci z opóźnieniem psychoruchowym, niską wagą i wzrostem;
- u jednego chłopca z deficytem transportera karnityny (ang. *primary systemic carnitine deficiency* - PCD) długofalowe leczenie (2 lata) spowodowało poprawę stanu zdrowia i osiągnięcie prawidłowego rozwoju fizycznego;
- oceniane parametry dotyczące stężenia karnityny zwiększyły się znacznie, aczkolwiek nadal nie osiągnęły przedstawionych w publikacji najniższych granic normy (stężenia odpowiednio >19 $\mu\text{mol/l}$ i $\geq 26 \mu\text{mol/l}$).

Rasmussen 2014

- opisano stan zdrowia 76 pacjentów w wieku 15-80 lat, u których za pomocą badań skryningowych zdiagnozowano występowanie PCD;
- 50 dni suplementacji L-karnityną w średniej dawce 46 mg/dzień, spowodowało wzrost średniego stężenia wolnej karnityny w osoczu z poziomu 6,1 $\mu\text{mol/l}$ do 15,1 $\mu\text{mol/l}$;
- po średnio 351 dniach (SD = 141) rzadziej występowały: zmęczenie i kołatanie serca na skutek leczenia L-karnityną (43% vs 12%, $p < 0,001$); 94% pacjentów zadeklarowało brak występowania istotnych ograniczeń w codziennym życiu, 46% z nich doświadczyło działań niepożądanych związanych z leczeniem L-karnityną (głównie: rybi zapach, przyrost masy ciała i dolegliwości jelitowe).

SKUTECZNOŚĆ W POPULACJI MIESZANEJ PACJENTÓW Z ACYDURIĄ

Narayanan 2012

- w acydurii metylomalonowej (15 pacjentów) stosowano wysokokaloryczną dietę ubogą w aminokwasowe prekursor metylomalonianu, podawaniu hydroksykobalaminy domięśniowo (1-2 mg/dzień przez kilka dni), suplementację karnityną (50-100 mg/kg/dzień), antybiotyki (np. neomycyna lub metronidazol w celu zredukowania produkcji propionianów z flory jelitowej),
- w przypadku acydurii propionowej (n=16) u pacjentów stosowano dietę niskoproteinową (0,5-1,5 g/kg/dzień), natomiast u części chorych podawano biotynę oraz l-karnitynę oraz metronidazol (10 mg/dzień).
- wczesna diagnoza oraz zastosowane terapie spowodowały znaczną poprawę objawów choroby u 20 pacjentów (44%), natomiast u 10 (22%) umiarkowaną poprawę.

Walter 2003

- o wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy wskazały, że 94% respondentów rutynowo stosuje L-karnitynę w leczeniu pacjentów z PA i MMA, natomiast 6% tylko w przypadku stwierdzenia deficytu karnityny w organizmie chorego;
- o u chorych na acydurię propionową, u których zastosowano L-karnitynę odnotowywano zwiększone wydzielanie hippurianu, acylokarnityny oraz propionylokarnityny;
- o u chorych na acydurię metylomalonową stosujących L-karnitynę stwierdzono stłumienie epizodów ketozy oraz zmniejszenie ilości wytwarzanych ciał ketonowych w odpowiedzi na głodzenie (oryg. „*reduced ketogenic response to fasting stress*”).

Bezpieczeństwo

W większości odnalezionych publikacji badań nie raportowano działań niepożądanych związanych z leczeniem L-karnityną. Jako istotne wymieniono wystąpienie hiperglicynemii (Berry 1988); u niektórych pacjentów zaobserwowano zaburzenia czynności wątroby (Hoffmann 1996). Ponadto głównie wskazywano na przyrost masy ciała i dolegliwości jelitowe oraz przykry zapach ciała (Rasmussen 2014).

W dostępnych publikacjach wskazywano, że odnotowane przypadki śmiertelne pacjentów wynikały z licznych komplikacji w wyniku toczącego się procesu gorączkowego spowodowanego w większości zachłystowym zapaleniem płuc oraz przez jednoczesne występowanie zapalenia płuc, miokardiopatii oraz stłuszczenia wątroby; jeden pacjent zmarł z powodu ciężkiego odwodnienia spowodowanego ostrą biegunką i problemami z odżywianiem. Brak jest informacji na ile stany te związane były z podawaniem L-karnityny, a na ile ze stanem ogólnym pacjenta i pozostałą (poza L-Karnityną) stosowaną terapią.

Nie odnaleziono ostrzeżeń lub komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania L-karnityny.

Ograniczenia analizy

Należy podkreślić, że wiarygodność oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania suplementacji L-karnityną we wnioskowanych wskazaniach jest ograniczona:

- dla żadnej z poszczególnych jednostek chorobowych nie odnaleziono badań z najwyższych poziomów klasyfikacji dowodów naukowych; wykorzystano badania prospektywne, retrospektywne, oraz opisy serii przypadków i opisy przypadków dotyczące stosowania L-karnityny;
- populacje chorych dla poszczególnych rozpoznań są niewielkie oraz bardzo heterogeniczne z uwagi na rzadkość występowania schorzeń, co ogranicza wiarygodność wnioskowania w oparciu o przedstawione dowody;
- w odnalezionych badaniach L-karnityna była stosowana w terapii w połączeniu z innymi preparatami (także suplementacją aminokwasów), właściwą dietą eliminacyjną oraz leczeniem wspomagającym w przypadku wystąpienia innych dolegliwości (stosowano m.in. antybiotyki, suplementację biotyną i in. witaminami), stąd trudno wnioskować, że uzyskane wyniki były spowodowane wyłącznie suplementacją L-karnityny;
- w żadnym z badań nie podano informacji, czy stosowana L-karnityna była postacią czystą krystalicznie;
- dawkowanie L-karnityny było zróżnicowane i zmienne w czasie zależnie od wieku, masy ciała, wskazania i stanu chorego, natomiast może się to wiązać z wielkością generowanego przez terapię efektu zdrowotnego;

- nie odnaleziono publikacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania L-karnityny, a w większości odnalezionych publikacji badań nie raportowano działań niepożądanych związanych z leczeniem L-karnityną; nie odnaleziono informacji dotyczących oceny toksyczności L-karnityny w długoterminowym stosowaniu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Przeprowadzona analiza kliniczna nie wskazuje precyzyjnie jakich efektów można się spodziewać w wyniku zastosowania ocenianej substancji we wskazaniach określonych zleceniem Ministra Zdrowia, wobec czego niemożliwe jest przeprowadzenie modelowania. Wobec powyższego przedstawiono wyłącznie koszty związane z nabyciem ocenianej substancji.

Z danych dot. produktu L-Carnitine Cristalline uzyskanych z Ministerstwa Zdrowia wynika, że:

- w 2015 r. sprowadzono łącznie 89 opakowań za kwotę 364 900 zł netto,
- w 2016 r. sprowadzono łącznie 270 opakowań za kwotę 1 107 000 zł netto.

Średnia cena za opakowanie karnityny wyniosła zatem ok. 4 100 PLN (za 1 gram 82 PLN).

Na stronie internetowej Głównego Inspektora Sanitarnego znajduje się wykaz produktów o statusie suplementu diety zawierających L-karnitynę, podlegających ustawowemu zgłoszeniu do GIS.

Z tego powodu zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń dodatkowych. Ponieważ finansowanie ze środków publicznych nie jest możliwe w przypadku suplementów diety, obliczenia przedstawiają perspektywę pacjenta.

Jak wynika z obliczeń Agencji średnia cena za 1 gram substancji dostępnej w postaci suplementu diety waha się od 1,23 do 2,35 PLN, jest więc zatem około 40-krotnie niższa od ceny produktu sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego.

Jednocześnie Agencja odnalazła produkt dostępny w ramach sprzedaży internetowej 100% Pure Acetyl L-Carnitine (ALCAR) Powder Pharmaceutical Grade w ilości 1000 g w cenie \$ 49.95¹ za opakowanie. Kurs dolara w NBP w tym dniu wynosił 4,0071 PLN. Po doliczeniu kosztów przesyłki (około 35 \$), cena za 1 gram L-karnityny wyniosła około 0,35 PLN, jest więc wielokrotnie niższa niż karnityny dostępnej w Polsce w postaci suplementu diety, a także sprowadzanej w ramach importu docelowego.

Ograniczenia analizy

Na niepewność oszacowań wpływają następujące czynniki:

- w odniesieniu do kosztów ocenianego śspz podkreślenia wymaga to, że sposób dystrybucji i tym samym sposób rozliczania, a także fakt uzyskania zgody na refundację lub jej braku, warunkują wysokość finansowania ze środków publicznych oraz alokację w budżecie płatnika publicznego kosztów związanych z nabyciem tego śspz. Tym samym brak jest pełnych danych o rzeczywistych kosztach omawianej technologii;
- nie odnaleziono analiz wskazujących na próby oszacowania kosztów i efektów terapii we wnioskowanych wskazaniach;
- dawkowanie L-karnityny jest ściśle związane z rozpoznaniem oraz zróżnicowane i zmienne w czasie zależnie od wieku, masy ciała, wskazania i stanu chorego co jest źródłem trudności w oszacowaniach jednostkowego kosztu terapii;
- ceny do wyliczeń Agencji pochodzą z niesystematycznego przeszukiwania krajowych i zagranicznych stron internetowych sklepów i aptek, co nie wyczerpuje spektrum możliwych kosztów zakupu opakowania L-karnityny;
- ceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzanego z zagranicy są uzależnione od kursu waluty, kosztów transportu, i in. w związku z czym mogą ulegać zmianom;
- w obliczeniach nie uwzględniano kosztów leczenia ewentualnych działań niepożądanych ocenianej substancji; są to wyłącznie koszty nabycia.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej

¹<https://www.nutrivitashop.com/products/100-pure-acetyl-l-carnitine-alcar-powder-pharmaceutical-grade?variant=1957871553> (dostęp 8.02.2017)

podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Przyjmując za wskazaniem ekspertów, że liczebność populacji obejmującej wnioskowane wskazania to około 50 osób w Polsce, można założyć, że kwota refundacji preparatu L-Carnitine Crystalline wyniosłaby rocznie około 2 200 000 zł netto (przy cenie za opakowanie na poziomie 4 100 PLN, za 1 gram 82 PLN).

Z uwagi na dostępność tańszych preparatów zawierających L-karnitynę (suplementy diety) Agencja przeprowadziła obliczenia dodatkowe. Ponieważ finansowanie ze środków publicznych nie jest możliwe w przypadku suplementów diety, obliczenia przedstawiają perspektywę pacjenta.

Przy uwzględnieniu ceny za 1 gram substancji w suplementach diety (od 1,23 do 2,35 PLN), wydatki na leczenie oszacowanej przez ekspertów populacji wyniosłyby od ok. 33 000 PLN do ok. 63 049 PLN.

Przy uwzględnieniu ceny za 1 gram substancji w produkcie Alcar i kosztów jego wysyłki, wydatki na leczenie oszacowanej przez ekspertów populacji wyniosłyby około 9 400 PLN.

Ograniczenia analizy

Z uwagi na oparciu oszacowań na danych wykorzystywanych w analizie ekonomicznej, zastosowanie mają tu ograniczenia wskazane w dotyczącym jej rozdziale.

Ponadto, na niepewność oszacowań wpływu na budżet wpływają następujące czynniki:

- brak jest danych epidemiologicznych umożliwiających oszacowanie rozpowszechnienia chorób objętych zleceniem Ministra Zdrowia w populacji polskiej i tym samym zweryfikowania liczebności populacji docelowej wskazanej przez ekspertów klinicznych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono łącznie 13 rekomendacji i wytycznych klinicznych dot. ocenianej substancji. W zależności od wskazania były to:

- acyduria glutarowa typu I - 4 rekomendacje: N. Boy i inni 2016, British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG) 2013 (Wielka Brytania), Kölker 2011 (Niemcy), European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (EIMD) (Europa):
 - we wszystkich jest podkreślana konieczność ciągłej suplementacji L-karnityną w dawkach zapewniających prawidłowe stężenie wolnej L-karnityny w osoczu (50-300 mg/kg masy ciała na dzień);
 - podczas ostrych epizodów choroby należy zwiększyć dawkę karnityny;
- acyduria izowalerianowa - 1 rekomendację: British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG) 2008 (Wielka Brytania):
 - podkreślono konieczność podawania glicyny oraz L-karnityny;
 - dawka dobową L-karnityny powinna wynosić 100 mg/kg;
- acyduria metylomalonowa - 2 rekomendacje: Baumgartner 2014, British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG) 2008 (Wielka Brytania):
 - zaleca się suplementację L-karnityną w dawce 50-300 mg/kg m.c. dziennie, ponieważ duże dawki L-karnityny podanej doustnie pełnią ważną rolę w usuwaniu szkodliwych metabolitów organicznych;
- acyduria propionowa - 4 rekomendacje: Baumgartner 2014, National Institutes of Health (NIH) 2012 (USA), British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG) 2008 (Wielka Brytania) oraz Reid Sutton 2012;
 - wskazuje się na konieczność stosowania suplementacji L-karnityną. Leczenie L-karnityną uważa się za bezpieczne;
 - podkreśla się również, iż duże znaczenie ma leczenie L-karnityną, hydroksykobalaminą, benzoanem sodu oraz doustną biotyną od momentu wystąpienia objawów do momentu pełnej diagnozy;
- deficyt transportera karnityny - 2 rekomendacje: British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG) 2008 (Wielka Brytania), Angelini 2006:
 - podkreśla się, iż standardowym postępowaniem jest suplementacja L-karnityną w dawce wynoszącej od 50 do 400 mg/kg m.c. dziennie;
 - doustne przyjmowanie karnityny jest konieczne przez całe życie pacjenta;
 - dokładną dawkę L-karnityny należy określić poprzez pomiary stężenia L-karnityny w osoczu.

Nie odnaleziono wytycznych dotyczących 3-metylokrotonylo-glicynurii (MCC) i deficytu translokazy karnityny (CACT).

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych odnoszących się do omawianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Odnaleziono natomiast informacje odnoszące się do refundacji preparatów zawierających L-karnitynę.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono informację wydaną przez The Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) 2016, dotyczącą zgody na refundację L-karnityny w Nowej Zelandii w leczeniu chorób metabolicznych.

Odnaleziono również informację, że Ontario-Ministry of Health and Long-Term Care (OMH) w Kanadzie refunduje L-karnitynę w ramach programu *Inherited Metabolic Diseases* w acyduriach organicznych, zaburzeniach utleniania kwasów tłuszczowych, deficycie transportera karnityny oraz wtórnym

deficycie karnityny. Wniosek o refundację rozpatrywany jest przez Naczelnika Publicznych Programów Lekowych w Ontario na podstawie opinii udzielanej przez ekspertów. Nie odnaleziono pełnej treści uzasadnienia dla rekomendacji.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5.12.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5262.2016.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Cristalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria - MCC; acyduria glutarowa I - GA I; acyduria izowalerianowa - IVA; acyduria metylomalonowa - MMA; acyduria propionowa - PA; deficyt translokazy karnityny - CACT; deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny) - CUD, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793) oraz 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. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 13/2017 z dnia 30 stycznia 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Cristalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria (MCC), acyduria glutarowa I (GA I), acyduria izowalerianowa (IVA), acyduria metylomalonowa (MMA), acyduria propionowa (PA), deficyt translokazy karnityny (CACT), deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny; CUD).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2017 z dnia 30 stycznia 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Cristalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria (MCC), acyduria glutarowa I (GA I), acyduria izowalerianowa (IVA), acyduria metylomalonowa (MMA), acyduria propionowa (PA), deficyt translokazy karnityny (CACT), deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny; CUD).
2. L-Carnitine Cristalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny) – CUD. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Nr: OT.431.4.2016.