



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Cristalline, fiolki á 1 g, sprowadzanego z zagranicy 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.), 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),*

przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Uzasadnienie

Przedmiotem oceny jest leczenie chorób rzadkich będących wrodzonymi uwarunkowanymi genetycznie wadami metabolizmu. Diagnostyka tych chorób w Polsce dostępna jest w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018. Liczba chorych w Polsce szacowana jest przez ekspertów na około 50 pacjentów, a orientacyjna roczna liczba nowych zachorowań na 10-15 przypadków.



W opinii ekspertów i na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych nie ma technologii alternatywnej w tych wskazaniach dla L-karnityny.

Istotą leczenia metabolicznego jest terapia złożona (acydurie organiczne) oparta na postępowaniu dietetycznym, suplementacji karnityny, ewentualnie innych aminokwasów w zależności od choroby oraz leczeniu objawowym powikłań.

Pierwotny deficyt karnityny (CUD) wymaga podawania karnityny, ponieważ suplementacja całkowicie eliminuje objawy (kardiomiopatia, hepatopatia).

W pozostałych jednostkach chorobowych suplementacja karnityną zapobiega wystąpieniu wtórnego niedoboru, którego skutki – hipoglikemia, stłuszczenie narządów wewnętrznych (wątroba), zaburzenia detoksykacji nieprawidłowych metabolitów – stanowią powikłanie choroby podstawowej.

3-metylokrotonylo-glicynuria – Nie wszyscy pacjenci mają objawy choroby i wymagają leczenia, ale u niektórych chorych może być konieczna suplementacja doustną L-karnityną.

Nie odnaleziono badań wysokiej jakości. Badania wskazują niejednoznacznie na rzeczywistą skuteczność L-karnityny w normalizacji poziomu L-karnityny we krwi i moczu. W niektórych przypadkach nie obserwowano zmian po jej podaniu (Lehnert 1996, Rutledge 1995). Ze względu na niską jakość badań wnioskowanie na ich podstawie jest niepewne, zwłaszcza w zakresie istotności klinicznej.

Acyduria glutarowa typu I – terapia tej neurometabolicznej choroby obejmuje stosowanie diety o niskiej zawartości lizyny oraz suplementację karnityną, której dawkę należy podwoić w przypadku ostrych epizodów.

We wszystkich odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej – 4 rekomendacje N. Boy i inni 2016, BIMDG 2013 (Wielka Brytania), Kölker 2011 (Niemcy), EIMD (Europa) – podkreślono konieczność ciągłej suplementacji L-karnityną w dawkach zapewniających prawidłowe stężenie wolnej L-karnityny w osoczu. Podczas ostrych epizodów choroby dawkę L-karnityny należy zwiększać.

Odnaleziono 3 badania prospektywne, 3 retrospektywne i 6 opisów przypadków. Wskazano, że suplementacja karnityną zwiększała fizjologiczną detoksyfikację estru acyl-CoA i zapobiegała wtórnemu niedoborowi karnityny. Postępowanie dietetyczne i suplementacja L-karnityną ma działanie neuroprotekcyjne u pacjentów bezobjawowych. Autorzy zwracali uwagę, że wczesna diagnoza i leczenie, w tym podawanie L-karnityny, może zapobiec rozwojowi zaburzeń dystoniczno-dyskinetycznych związanych z chorobą.

Acyduria izowalerianowa – w leczeniu stosuje się suplementację L-karnityną oraz dietę ograniczającą spożycie leucyny. Terapią ratującą życie jest podawanie glicyny. Pozostałe formy leczenia są terapią objawową oraz podtrzymującą.

W wytycznych praktyki klinicznej – 1 rekomendacja BIMDG 2008(a) (Wielka Brytania) – podkreślono konieczność podawania glicyny i L-karnityny.

Odnalezione badania niskiej jakości wskazują na skuteczność suplementacji L-karnityną w podnoszeniu stężeń wolnej i całkowitej karnityny w osoczu oraz stężenia karnityny w krwinkach czerwonych. Wykazano, że wczesne rozpoczęcie terapii u chorych niemowląt bez powikłań umożliwia ich prawidłowy rozwój umysłowy.

Acyduria metylomalonowa – terapia obejmuje specjalną dietę ubogą w białko. Uzupełnieniem leczenia jest antybiotykoterapia, suplementacja karnityną i biotyną.

W wytycznych praktyki klinicznej – 2 rekomendacje Baumgartner 2014, BIMDG 2008(b) (Wielka Brytania) – zaleca się suplementację L-karnityną, podkreślając, że pełni ona ważną rolę w usuwaniu szkodliwych metabolitów organicznych.

Acyduria propionowa – Podstawę leczenia stanowi odwrócenie katabolizmu. W leczeniu hiperamonemii stosuje się benzoesan sodu, karbamylloglutaminian lub hemodializę. Ważne jest leczenie żywieniowe, w tym ograniczenie podaży białka. W detoksyfikacji stosuje się suplementację karnityną.

W wytycznych praktyki klinicznej Baumgartner 2014, BIMDG 2008(c)(Wielka Brytania) – wskazuje się na konieczność stosowania suplementacji L-karnityną. Zwraca się także uwagę na duże znaczenie leczenia L-karnityną, hydroksykobalaminą, benzoesanem sodu i doustną biotyną od momentu wystąpienia objawów do momentu pełnej diagnozy.

Deficyt translokazy karnityny – obok specjalnej diety o niskiej zawartości długołańcuchowych kwasów tłuszczowych uzupełnionej średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi oraz przestrzegania zakazu długiego przebywania na czczo zalecana jest suplementacja karnityną.

W odnalezionych opisach przypadków opisano, że stosowanie odpowiedniej diety i L-karnityny było skuteczne w odwracaniu objawów klinicznych niedoboru CACT oraz znacznie poprawiło profil acylokarnityny u 4 chorych na 5. Dwóch pacjentów zmarło w wyniku powikłań choroby.

Deficyt transportera karnityny – standardowym postępowaniem jest suplementacja L-karnityną. Doustne przyjmowanie L-karnityny jest konieczne przez całe życie chorego.

Odnalezione badania niskiej jakości wskazują na skuteczność suplementacji L-karnityną w podnoszeniu stężeń wolnej i całkowitej karnityny w osoczu.

W wytycznych praktyki klinicznej – BIMDG 2008(d) (Wielka Brytania), Angelini 2006 – podkreślono, że suplementacja L-karnityną jest standardowym postępowaniem i że doustne przyjmowanie L-karnityny jest konieczne przez całe życie pacjenta.

Odnaleziono pozytywną rekomendację finansową PHARMAC 2016 (Nowa Zelandia) dotyczącą stosowania L-karnityny w wybranych chorobach metabolicznych. Odnaleziono informację, że OMH w Kanadzie refunduje L-

karnitynę w ramach programu Inherited Metabolic Diseases w acyduriach organicznych, zaburzeniach utleniania kwasów tłuszczowych, deficycie transportera L-karnityny oraz wtórnym deficycie L-karnityny.

Negatywne stanowisko Rady wynika głównie z faktu, że polscy pacjenci mogą nabyć krystaliczną L-karnitynę po znacznie niższej cenie niż wnioskowany produkt. Rada proponuje rozważenie zwiększenia dostępności L-karnityny poprzez umieszczenie jej na liście surowców farmaceutycznych stosowanych w aptekach.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 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.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr OT.431.4.2016 „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”, 26 stycznia 2017 r.