



## **Rekomendacja nr 44/2018**

**z dnia 18 maja 2018 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka  
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine  
Crystalline, proszek à 1 g, we wskazaniach: acyduria glutarowa typu  
I, acyduria izowalerianowa, acyduria metylomalonowa, acyduria  
propionowa, 3-metylokrotonyloglicynuria, deficyt CACT, zespół  
MELAS**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline, proszek à 1 g, we wskazaniach: acyduria glutarowa typu I, acyduria izowalerianowa, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa, 3-metylokrotonyloglicynuria, deficyt CACT, zespół MELAS.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline, proszek à 1 g, we wskazaniach: acyduria glutarowa typu I, acyduria izowalerianowa, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa, 3-metylokrotonyloglicynuria, deficyt CACT, zespół MELAS.

Śspsz L-Carnitine Crystalline był przedmiotem oceny Agencji w 2017 r. we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria (MCC), acyduria glutarowa I (GA I), acyduria izowalerianowa (IVA), acyduria metylomalonowa (MMA), acyduria propionowa (PA), deficyt translokazy karnityny (CACT) oraz deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny; CUD). Uzyskał negatywną opinię zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji. W Rekomendacji Prezesa Agencji wskazano, że dostępne dowody nie uzasadniają wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline w ocenianych wskazaniach.



W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. Analogicznie, jak w przypadku uprzedniego przeglądu systematycznego dostępnych dowodów naukowych ocenę skuteczności i bezpieczeństwa L-karnityny przeprowadzono na podstawie badań niskiej jakości: 4 badań prospektywnych, 7 badań retrospektywnych, 10 serii opisów przypadków oraz 7 opisów przypadków.

W leczeniu 3-metylokrotonylo-glicynurii (MCC) stosowano przede wszystkim dietę niskoproteinową oraz suplementację L-karnityną. Wyniki badań niejednoznacznie wskazują na rzeczywistą skuteczność L-karnityny w normalizacji poziomu karnityny we krwi i w moczu. Jednak w niektórych przypadkach nie obserwowano zmian po jej podaniu (Lehnert 1996, Rutledge 1995).

Wnioski dotyczące postępowania w acydurii glutarowej typu 1 wskazują, że suplementacja karnityną zwiększa fizjologiczną detoksyfikację estru acyl-CoA i zapobiega wtórnemu niedoborowi karnityny.

W przypadku acydurii izowalerianowej badania wskazują na skuteczność suplementacji L-karnityną w podnoszeniu stężeń karnityny we krwi, aczkolwiek średnie wartości ocenianych parametrów nie zawsze osiągały granice wartości prawidłowych.

W opisanych przypadkach pacjentów z deficytem translokazy karnityny (CACT) zastosowanie diety bogatej w średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe i karnitynę było skuteczne w odwróceniu objawów klinicznych niedoboru CACT oraz znacznie poprawiło wynik badania profilu acylokarnityny.

Z odnalezionych opisów przypadków chorych z zespołem MELAS, u których stosowano L-karnitynę, wynika, że stosowanie suplementacji, m.in. L-karnityną może zapobiegać występowaniu epizodów udaropodobnych.

Pozostałe odnalezione publikacje dotyczą pacjentów, u których zdiagnozowano acydurię metylomalonową (MMA), acydurię propionową (PA) lub acydurię izowalerianową. W większości przypadków leczenie chorób polega na stosowaniu odpowiedniej diety i suplementacji L-karnityną, co wpływa na normalizację poziomu karnityny we krwi i zwiększenie wydalania szkodliwych metabolitów z organizmu.

W jednej publikacji (Walter 2003) przedstawiono wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy, zgodnie z którymi 94% respondentów odpowiedziało, iż rutynowo stosuje L-karnitynę w leczeniu pacjentów z PA i MMA, natomiast 6% tylko w przypadku stwierdzenia deficytu karnityny w organizmie chorego.

W ocenie profilu bezpieczeństwa L-karnityny nie obserwowano istotnych działań niepożądanych, a główne negatywne skutki związane z leczeniem jakie zareportowano w jednym z badań to: nieprzyjemny zapach, przyrost masy ciała i dolegliwości jelitowe (Thomsen 2014, dotyczącym MCC).

Większość uwzględnionych badań wskazywała na pozytywne skutki prowadzonej terapii z zastosowaniem karnityny. Niemniej jednak, jak wspomniano powyżej, analiza kliniczna została oparta na badaniach o niskiej jakości. Stanowi to ograniczenie przeprowadzonej oceny i nie pozwala na pełne wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii w omawianych wskazaniach.

Odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają L-karnitynę jako składnik diety w analizowanych wskazaniach mimo ograniczonych dowodów naukowych na jej skuteczność.

Uproszczona analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała, że koszty refundacji śsspż L-Carnitine Crystalline mogą wynieść niemal 2,7 mln zł rocznie. Należy jednak zwrócić uwagę, że rzeczywiste koszty refundacji produktu L-Carnitine Crystalline mogą znacząco różnić się od powyższych oszacowań ponieważ wysokość wydatków NFZ jest zależna od liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na jego refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji, a rzeczywiste zapotrzebowanie na lek uzależnione jest kilku czynników, m.in. od masy ciała pacjentów.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia w ocenianych wskazaniach w okresie 2016-marzec 2018 wydano łącznie 159 zgód na sprowadzenie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline (proszek á 1 g) w ramach importu docelowego, sprowadzając łącznie 832 opakowania, na łączną kwotę ponad 3,2 mln zł.

Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje francuskiego Haute Autorité de Santé (HAS) dotyczące finansowania L-karnityny (preparat Levocarnil) we wskazaniach: pierwotne systemowe lub mięśniowe niedobory karnityny, wtórne niedobory karnityny związane z kwasicą organiczną oraz niedobory beta-oksydacji kwasów tłuszczowych.

W ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, Prezes Agencji proponuje rozważenie umieszczenia L-karnityny na liście surowców farmaceutycznych.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline, proszek á 1 mg, we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2017 r. poz. 1938 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. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

3-metylokrotonylo-glicynuria (ang. 3-methylcrotonyl-Coenzyme A carboxylase deficiency, MCC/3-MCCD)

Jest to dziedziczne zaburzenie metabolizmu leucyny, jedna z najpowszechniejszych kwasów organicznych. Charakteryzuje się zmiennym obrazem klinicznym – w okresie niemowlęcym może występować przełom metaboliczny, natomiast u osób dorosłych możliwy jest brak objawów. Należy do chorób rzadkich, częstość występowania w Europie: 1:50 000-1:30 000. Warto zaznaczyć że w przypadku ocenianego wskazania oraz wskazań poniżej, z uwagi na fakt iż należą one do chorób rzadkich, brak jest dokładnych, oddzielnych danych epidemiologicznych dla Polski.

Acyduria glutarowa typu I (ang. glutaric acidemia type-1, GA I)

Jest zaburzeniem neurometabolicznym dziedziczonym autosomalnie recesywnie. Charakteryzuje się przełomami ostrej encefalopatii, które powodują uszkodzenia w prądkowiu oraz poważne zaburzenia ruchu o charakterze dystonii i dyskinezy. Należy do chorób rzadkich, częstość występowania szacuje się na 1:40 000-1:80 000.

#### Acyduria izowalerianowa (ang. isovaleric acidemia, IVA)

Jest acydurią organiczną, dziedziczną autosomalnie recesywnie, charakteryzującą się niedoborem dehydrogenazy izowalerylo-CoA i dużą zmiennością kliniczną. Choroba może być śmiertelna, jeśli leczenie nie zostanie wdrożone natychmiastowo. Częstość występowania acydurii izowalerianowej w Stanach Zjednoczonych szacuje się na 1:250 000.

#### Acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria, MMA)

Jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, należy do grupy chorób wrodzonych wad metabolizmu związanego ze zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu bez występowania hiperhomocysteinemii lub homocystynurii. Bez leczenia choroba może prowadzić do śpiączki i śmierci. Częstość występowania acydurii metylomalonowej szacuje się pomiędzy 1: 80 000 a 1: 100 000 urodzeń.

#### Acyduria propionowa (ang. propionic acidemia, PA)

Jest to organiczna kwasica spowodowana deficytem karboksylazy propionilo-koenzymu A. Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii. Częstość występowania choroby na świecie jest szacowana na 1:50 000 -1:100 000 żywych urodzeń.

#### Deficyt translokazy karnityny (ang. carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, CACT)

Jest to zagrażające życiu dziedziczne zaburzenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, objawiające się zwykle w okresie noworodkowym poprzez wystąpienie ciężkiej hipoglikemii hipoketotycznej, hiperamonemię, kardiomiopatię i zaburzeniem rytmu serca, zaburzeniem funkcji wątroby, osłabieniem mięśni szkieletowych i encefalopatią. Należy do chorób rzadkich, częstość występowania nie jest znana. Do początku 2014 r. opisano mniej niż 60 przypadków wystąpienia choroby na świecie. Rokowanie w przypadku ciężkiego niedoboru CACT jest niepomyślne, większość chorych umiera przed osiągnięciem wieku 3 miesięcy. Natomiast pacjenci z łagodnym fenotypem mają zazwyczaj dobre rokowanie pod warunkiem przestrzegania zasad postępowania terapeutycznego.

#### Zespół MELAS (ang. mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke)

Jest rzadkim postępującym zaburzeniem wielonarządowym, charakteryzującym się encefalomiopatią, kwasicą mleczanową i epizodami podobnymi do udaru mózgu. MELAS jest powodowany przez mutacje w mitochondrialnym DNA (mtDNA) i dlatego jest przenoszony przez dziedziczenie macierzyńskie (zwane również dziedziczeniem mitochondrialnym). Objawy MELAS występują często w dzieciństwie po okresie normalnego rozwoju. Wczesne objawy mogą obejmować osłabienie i ból mięśni, nawracające bóle głowy, utratę apetytu, wymioty i drgawki. To jeden z bardziej powszechnych stanów spośród chorób mitochondrialnych, które ujawniają się i występują przede wszystkim u dzieci. Częstość występowania zespołu MELAS na świecie wynosi 1-9/1 000 000.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Według odnalezionych wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych w analizowanych wskazaniach brak jest technologii alternatywnej dla L-karnityny.

Na rynku polskim L-karnityna jest dostępna w postaci środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Jednak, zgodnie z rejestrem GIS, skład żadnego z dostępnych preparatów nie odpowiada składowi preparatu L-Carnitine Crystalline, a większość z nich stanowią preparaty dla sportowców.

Zdaniem jednego z ekspertów klinicznych, tylko w przypadku zespołu MELAS, w którym długotrwała suplementacja L-karnityną nie jest niezbędna, można zastosować suplementy diety, ale krótkotrwałe i głównie u pacjentów dorosłych.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Zgodnie z ulotką informacyjną dla pacjenta śsspż L-Carnitine Crystalline ma postać krystalicznego proszku. W 100 g produktu znajduje się 100 g L-karnityny, a 100 g produktu dostarcza 356 kcal.

Według informacji w ulotce dla pacjenta oceniany produkt jest wskazany do stosowania w przypadku konieczności suplementacji L-karnityną.

Dawkowanie jest uzależnione od wieku, masy ciała i rodzaju schorzenia.

Produkt należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza. Nie można go stosować jako jedyne źródło pożywienia. Preparat nie nadaje się do podawania pozajelitowego.

## 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 klinicznej na potrzeby aktualnej oceny preparatu L-Carnitine Crystalline dokonano aktualizacji przeglądu systematycznego z 2017 r. dot. oceny ww. technologii medycznej we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria (MCC); acyduria glutarowa I (GA I); acyduria izowalerianowa (IVA); acyduria metylomalonowa (MMA); acyduria propionowa (PA); deficyt translokazy karnityny (CACT) (do analizy włączano doniesienia naukowe opublikowane po 2016 r.) Z kolei dla wskazania zespół MELAS włączano wszystkie publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono badania dla wskazań: acyduria izowalerianowa, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa oraz zespół MELAS. Natomiast w przypadku wskazań: 3-metylokrotonylo-glicynuria, acyduria glutarowa typu I oraz deficyt translokazy karnityny nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. W związku z powyższym w ww. przypadkach przedstawiono podsumowanie wyników badań z opracowania analitycznego Agencji z 2017 r.

### 3-metylokrotonylo-glicynuria

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. Zatem przedstawiono podsumowanie wyników badań uwzględnionych w opracowaniu analitycznym Agencji z 2017 r.:

Thomsen 2014 - badanie prospektywne, jednoramienne oceniające odpowiedź na leczenie na leczenie L-karnityną poprzez ocenę wyników testów diagnostycznych u dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną 3-MCCD; interwencja: L-karnityna (1g) doustnie t.d.s w dawkach od 33 do 46 mg/kg/dzień; czas obserwacji: 3 m-ce; liczba pacjentów: 13;

Kaushal 2010 - opis jednego przypadku – niemowlę ze zdiagnozowaną 3-metylokrotonylo-glicynurią, u którego zastosowano leczenie wysokimi dawkami witaminy B12 i B1, biotyny i karnityny;

Lehnert 1996 - opis jednego przypadku – 3-miesięczne niemowlę z 3-metylokrotonylo-glicynurią oraz napadami drgawek leczone fenobarbitem, klonazepamem, glicyną, biotyną oraz L-karnityną z dietą niskoproteinową;

Rutledge 1995 - opis jednego przypadku – ośmioletnia pacjentka z 3-metylokrotonylo-glicynurią leczona L-karnityną (100 mg/kg na dobę) oraz glicyną (100, 175 oraz 250 mg/kg na dobę).

#### Acyduria glutarowa typu I

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. Zatem przedstawiono podsumowanie wyników badań uwzględnionych w opracowaniu analitycznym Agencji z 2017 r.:

Kölker 2012 - badanie prospektywne, jednoramienne: 38 pacjentów z GA-I, czworo zostało wykluczonych z analizy, ponieważ nie otrzymywało mieszanki aminokwasów z wykluczeniem lizyny (21 dziewczynek, 13 chłopców), zdiagnozowanych w okresie noworodkowym (badania przesiewowe). Mediana wieku: 7,43 lat (zakres 0,7–10,9 lat). 29 dzieci (85%) było starszych niż 3 lata, dwoje młodszych niż 2 lata (8 i 9 miesięcy), i troje w wieku pomiędzy 2-3 lat;

Boy 2013 - badanie prospektywne: 33 pacjentów z GA-I, 16 chłopców, 17 dziewczynek, wszyscy bezobjawowi w momencie diagnozy (29 bezobjawowych, 4 z dystonią, która pojawiła się w momencie choroby zakaźnej) zdiagnozowanych w okresie noworodkowym, obserwowani prospektywnie przez pierwsze sześć lat życia;

Heringer 2010 - badanie prospektywne 52 pacjentów z GA-I zdiagnozowanych na podstawie badań przesiewowych (32 kobiety, 23 mężczyzn). 51 bezobjawowych, 1 z przemijającą kwasicią mleczanową i drażliwością w ciągu 1 tygodnia życia;

Kölker 2006 - międzynarodowe badanie przekrojowe (ang. cross-sectional study), w 35 ośrodkach leczenia chorób metabolicznych na podstawie standaryzowanego kwestionariusza 279 pacjentów z GA-I: 160 mężczyzn, 116 kobiet. Pacjenci objawowi - 218, zdiagnozowani na podstawie badań przesiewowych – 23, badań wysokiego ryzyka 24, makrocefalii – 14. Europa 184 pacjentów, Ameryka 65 pacjentów, Azja 26 pacjentów, Afryka 5 pacjentów;

Kyllerman 2004 - badanie retrospektywne: 28 pacjentów z GA-I, 13 kobiet i 15 mężczyzn zdiagnozowanych pomiędzy 1975 i 2001 – analiza retrospektywna do 2001 roku. Mediana czasu obserwacji 14 lat;

Hoffmann 1996 - badanie retrospektywne, jednoramienne: 57 pacjentów z GA-I z nasileniem objawów neurologicznych w chwili rozpoznania, podwyższonym poziomem kwasu glutarowego w płynach ustrojowych, a także odmiennymi schematami leczenia (36 zdiagnozowanych po wystąpieniu objawów neurologicznych – z makrocefalią u 70% dzieci, dwudziestu jeden zdiagnozowanych w okresie noworodkowym). Poziom karnityny był obniżony u wszystkich zdiagnozowanych pacjentów. Badano parametry biochemiczne;

Wang 2013 - opis serii przypadków 23 pacjentów z Chin z GA-I (11 mężczyzn, 12 kobiet), zdiagnozowanych w wieku pomiędzy 1 mies. - 51 lat, bezobjawowi, zdiagnozowani na podstawie badań przesiewowych (3), objawowi (20);

Strauss 2011 - opis serii przypadków 12 pacjentów z GA-I (dziewczynek) zdiagnozowanych pomiędzy 2006-2011 w okresie noworodkowym. Średnia wieku wyniosła 30 mies. (zakres 8 do 61 mies.);

Bijarnia 2008 - opis serii przypadków 10 pacjentów z GA-I: 3 objawowych, 7 (zdiagnozowani na podstawie badań przesiewowych), diagnozę potwierdzono przez znacznie podwyższony poziom 3-hydroksymaślanu i glutaranu w moczu, podwyższony poziom glutarylkarnityny w osoczu;

Naughten 2004 - opis serii przypadków 21 pacjentów zdiagnozowanych w ciągu 16 lat z GA-I (10 - zdiagnozowani na podstawie badań przesiewowych, 11 – objawowi) 11 kobiet, 10 mężczyzn;

Kyllerman 1994 - opis serii przypadków 12-stu pacjentów w wieku od 9 miesięcy do 16 lat z acydurią glutarową typu I leczeni m.in. L-karnityną, dietą niskoproteinową, ryboflawiną oraz, zależnie od stanu chorego, otrzymujący leczenie wspomagające;

Hoffmann 1991 - opis serii przypadków 11 pacjentów z GA-I, 9 objawowych, 1 zdiagnozowany na podstawie badań przesiewowych, 1 zdiagnozowany przed wystąpieniem objawów choroby.

#### Acyduria izowalerianowa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie spełniające kryteria włączenia do analizy - Chinen 2017.

Opis przypadku acydemi izowalerianowej (pacjent lat 5) z dziesięcioletnim okresem obserwacji. Leczenie obejmowało zastosowanie glicyny w dawce 200 mg/kg/dzień oraz L-karnityny w dawce 100 mg/kg/dzień. W badaniu oceniono odpowiedź biochemiczną po 6 h od przeprowadzenia testu obciążenia leucyną. Chory otrzymał ponadto 4-dniową suplementację glicyną (250 mg/kg/dzień), L-karnityną (100 mg/kg/dzień) lub glicyną i L-karnityną. Zmierzono poziomy amoniaku, wolnej karnityny, acylokarnityny, IVC (*izowalerylokarnityna*) i IVG (*izowaleryloglicyna*) w we krwi i próbkach moczu. Suplementację kontynuowano (przeznaczając stałą dawkę) przez 10 lat. Monitorowanie pacjenta obejmowało MRI, echokardiografię oraz ocenę poziomu amoniaku, glicyny, wolnej karnityny oraz IVG we krwi.

#### Acyduria metylomalonowa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie spełniające kryteria włączenia do analizy - Wang 2018.

W publikacji przedstawiono retrospektywną analizę ośmiu przypadków chorych z wrodzoną wadą metabolizmu witaminy B12 (kobalamina), charakteryzującą się występowaniem acydurii metylomalonowej z homocystynurią. Po rozpoznaniu wszyscy pacjenci otrzymywali cyjanokobalaminę, metylokobalaminę kwas foliowy, L-karnitynę, betainę i witaminy z grupy B (w dawkach jak ww.). W stanie stabilnym wszyscy pacjenci otrzymywali cyjanokobalaminę domięśniowo (w dawce 1-2 mg tygodniowo), doustnie metylokobalaminę (w dawce 1-1,5 mg dziennie), kwas foliowy, betainę, L-karnitynę i witaminy z grupy B (w dawkach jak ww.). U zdiagnozowanych chorych średnie stężenie homocysteiny w surowicy wynosiło 109,4 (zakres 69,5-138  $\mu\text{mol/l}$ ), średni poziom kwasu metylomalonowego w moczu wynosił 103,7  $\mu\text{mol/l}$  (zakres 26,7-15,8,8  $\mu\text{mol/l}$ ), stężenia folacyny i witaminy B12 w surowicy były prawidłowe. U większości pacjentów odnotowano występowanie nieprawidłowości neurologicznych.

#### Acyduria propionowa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie spełniające kryteria włączenia do analizy - Bernheim 2017.

W publikacji opisano przypadek chłopca z obustronną nefromegalią i zmianami hiperchogennymi w nerkach, a także z ostrym uszkodzeniem nerek zdiagnozowanymi w okresie prenatalnym; w pierwszych miesiącach życia nie było możliwe ustalenie ich etiologii. Po 3 miesiącach życia zaobserwowano przyspieszony oddech i zmieniony stan psychiczny, co doprowadziło do zdiagnozowania acydurii propionowej (PA, ang. propionic aciduria). U pacjenta wprowadzono dietę niskobiałkową oraz zastosowano suplementację L-karnityną (150 mg/kg/dzień) i biotyną (1 mg/kg/dzień).

#### Deficyt translokazy karnityny

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. Zatem przedstawiono podsumowanie wyników badań uwzględnionych w opracowaniu analitycznym Agencji z 2017 r.:

Vitoria 2014 - opis jednego przypadku – noworodek z potwierdzonym deficytem translokazy karnityny (CACT). W badaniu oceniano odpowiedź na leczenie składające się z diety niskotłuszczowej i L-karnityny w dawkach od 200 do 300 mg/kg/dzień ;

Iacobazzi 2004 - opis serii przypadków – 4 noworodków z deficytem translokazy karnityny, u których zastosowano m.in. odpowiednią dietę, suplementację L-karnityną oraz leczenie wspomagające (dawkowanie różniło się między poszczególnymi przypadkami i zależne było od stanu zdrowia pacjenta: stosowano od 30 do 150 mg/kg/dzień L-karnityny).

#### Zespół MELAS

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do analizy:

Campos 1995 - Opis jednego przypadku 5-letniej dziewczynki z zespołem MELAS i zespołem Fanconiego, leczonej karnityną (200 mg / kg / dobę), ryboflawiną (100 mg / dzień), tiaminą (100 mg / dzień) i koenzymem Q10 (100 mg / dzień). Nie podano czasu leczenia.

Kremer 1993 - Opis przypadków dwóch wcześniej zdrowych kobiet w wieku 37 i 38 lat, u których występowały epizody udaropodobne. Badania wykazały podwyższoną aktywność kinazy kreatynowej, kwasicę mleczanową, hipertrójglicerydemię i poszarpane czerwone włókna w próbkach biopsji mięśniowej. L-karnitynę stosowano jedynie u młodszej pacjentki (razem z tiaminą i ryboflawiną). Druga pacjentka leczona była karbamazepiną, a po niepowodzeniu leczenia – witaminą C w dawce 1 g. Nie podano czasu leczenia, ani stosowanych dawek.

#### *Skuteczność*

#### 3-metylokrotonylo-glicynuria

W leczeniu 3-metylokrotonylo-glicynurii stosowano przede wszystkim dietę niskoproteinową oraz suplementację L-karnityną. Powyższe badania wskazują niejednoznacznie na rzeczywistą skuteczność L-karnityny w normalizacji poziomu karnityny we krwi i w moczu. W niektórych przypadkach nie obserwowano zmian po jej podaniu (Lehnert 1996, Rutledge 1995). Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż są to badania niskiej jakości, toteż wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone, zwłaszcza w zakresie istotności klinicznej odnotowanych zmian.

#### Acyduria glutarowa typu I

Suplementacja karnityną zwiększała fizjologiczną detoksyfikację estru acyl-CoA i zapobiegała wtórnemu niedoborowi karnityny. Autorzy wszystkich publikacji zwracają uwagę na fakt, iż wczesna diagnoza i leczenie m.in. z udziałem L-karnityny może zapobiec rozwojowi zaburzeń dystoniczno-dyskinetycznych związanych z acydurią glutarową. Odpowiedź biochemiczna na leczenie była podobna w obu grupach pacjentów: zarówno zdiagnozowanych w trakcie badań przesiewowych jak i zdiagnozowanych po wystąpieniu objawów choroby i wykazała zredukowane wydzielanie kwasu glutarowego.

#### Acyduria izowalerianowa

W opisie przypadku Chinen 2017 wskazano, że po połączeniu suplementacji glicyny/L-karnityny z ograniczeniem spożycia białka do 50 g dziennie (1,6 g/kg) odnotowano zmniejszenie u chorego senności w ciągu dnia (w wieku 5 lat i 7 m-cy). Zareportowano trzykrotną hospitalizację z powodu grypy, wówczas podawano L-karnitynę dożylnie w dawce 100 mg/kg/doba. Wyleczenie następowało



bez wystąpienia kwasicy metabolicznej, hiperamonemii i innych, podobnych następstw metabolicznych. Na przestrzeni lat odnotowano u pacjenta łagodne upośledzenie umysłowe. Wyniki rezonansu magnetycznego i echokardiografii były prawidłowe.

Przez 10 lat prowadzono monitorowanie poziomu amoniaku we krwi podczas wizyt ambulatoryjnych. Ocena po 3 godzinach od przyjęcia posiłku wykazywała stężenia zbliżone do prawidłowych, za wyjątkiem sytuacji nieprzyjęcia suplementów z posiłkiem. Nie stwierdzono istotnych korelacji między stężeniami amoniaku i glicyny, amoniaku i wolnej karnityny lub amoniaku i izowalerylokarnityny we krwi (IVC).

W publikacji podkreślono, że podczas ostrej dekompensacji metabolicznej leczenie L-karnityną może zmniejszać poziom wolnego kwasu izowalerynianowego, a tym samym skuteczniej zmniejszać poziom amoniaku we krwi. W stabilnym stanie pacjenta przed testem obciążenia leucyną suplementacja łącząca glicynę i L-karnitynę prowadziła do uzyskania najniższych stężeń amoniaku w surowicy.

#### Acyduria metylomalonowa

Retrospektywna analiza Wang 2018 ośmiu przypadków chorych z wrodzoną wadą metabolizmu witamy B12 (kobalaminą), charakteryzującą się występowaniem acydurii metylomalonowej z homocystynurią wykazała, że po leczeniu przez 2-4 tygodnie, a także w ciągu trwania 1-3 letniej obserwacji, złagodzeniu uległy objawy psychiatryczne i objawy motoryczne (wzrost siły kończyn).

W publikacji wskazano, że większość pacjentów z wrodzoną wadą metabolizmu kobalaminy o późnym początku dobrze zareagowała na leczenie poprzez poprawę parametrów biochemicznych oraz objawów klinicznych. Podkreślono jednak, że wciąż nie ma odpowiednio wiarygodnych dowodów potwierdzających korzystne efekty zastosowania kwasu foliowego i karnityny.

#### Acyduria propionowa

W opisie przypadku Bernheim 2017 odnotowano, że badanie ultrasonograficzne przeprowadzone w 8. miesiącu życia, po stosowanym wcześniej leczeniu PA, wykazało regresję zaburzeń czynności nerek.

#### Deficyt translokazy karnityny

W opisanych przypadkach zastosowanie diety bogatej w średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. Medium Chain Triglicerydes MCT) i karnityny było skuteczne w odwróceniu objawów klinicznych niedoboru CACT oraz znacznie poprawiło profil acylokarnityny u 4 pacjentów na 5, jednakże 1 pacjent, u którego odnotowano poprawę, zmarł w wyniku toczącego się procesu gorączkowego spowodowanego przez jednoczesne występowanie zapalenia płuc, miokardiopatii oraz stłuszczenia wątroby. Jeden pacjent z nasilonymi objawami choroby nie odpowiadał na leczenie i również zmarł w wyniku licznych komplikacji.

#### Zespół MELAS

Opisany przypadek w publikacji Campos 1995 to dziewczynka z zespołem MELAS, która w wieku 20 miesięcy została przyjęta do szpitala po długotrwałych epizodach nudności i wymiotów związanych z napadami padaczkowymi i umiarkowaną hipoglikemią. W ciągu kolejnych 6 miesięcy miała nawracające napady padaczkowe niezwiązane z hipoglikemią. W wieku 2 lat i 4 miesięcy, po epizodzie nudności, biegunki i wymiotów, u dziewczynki wystąpiły drgawki, letarg, niewielka hipoglikemia i uogólniony zespół Fanconiego z hipokaliemią, ciężką hipofosfatemią, hiperkalcemią i kwasicą mleczanową. Badanie w wieku 5 lat ujawniło łagodne opóźnienie intelektualne. Dziewczynka miała również pigmentowe zaburzenia skórne. Wzrost i masa ciała były poniżej trzeciego centyla. Do nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych należały m. in.: niewielka hipoglikemia, fosfaturia, hiperlaktaturia i niewielkie zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej. Całkowita karnityna w surowicy i wolna karnityna były poniżej normy. Pacjentka była leczona karnityną (200 mg / kg / dobę), ryboflawiną (100 mg / dzień), tiaminą (100 mg / dzień) i koenzymem Q10 (100 mg / dzień).

Obecnie odnotowano, że stan pacjentki jest stosunkowo dobry, chociaż rozwinęła się niewydolność nerek.

Opisany w publikacji Kremer 1993 przypadek to 37-letnia kobieta z zespołem MELAS, u której rozwinęły się nawracające bóle czołowe i ciemieniowe, często związane z wymiotami, czasami z nagłą utratą napięcia mięśni nóg, powodującą upadki. Następne epizody pojawiły się po kolejnych 9 i 15 miesiącach. Pacjentka nigdy nie straciła przytomności. Podczas trzeciego epizodu pojawiły się m. in. problemy z doborem słów i podwójne widzenie. Po 18 miesiącach wystąpił czwarty epizod, z powodu którego została przyjęta do szpitala. W tym czasie skarżyła się na osłabienie obu rąk, niespodziewane upuszczenia głowy i postępujące zaburzenia pamięci i koncentracji w ciągu ostatnich 6 miesięcy. W ciągu 2 tygodni od przyjęcia zaobserwowano postępującą dysfagję, rozwinął się prawostronny niedowład połowiczny wraz z zespołem rzekomoopuszczkowym oraz wystąpiły epizody przymusowego sprzężonego odchylenia głowy i oczu w lewo. Wszystkie te objawy trwały kilka dni. Do nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych należały m. in.: hipertrójglicerynemia, podwyższony poziom kinazy kreatynowej w surowicy, podwyższony poziom wydzielania kwasu  $\beta$ -hydroksymastłowego, podwyższony poziom mleczanu i pirogronianu. Wolna karnityna i całkowita karnityna w surowicy były w normie. Pacjentka rozpoczęła leczenie tiaminą, ryboflawiną i L-karnityną, ale poziom mleczanu i pirogronianu nie zmniejszył się. Epizody udaropodobne nie pojawiły się ponownie w ciągu 18 miesięcy po wypisaniu ze szpitala, ale ze względu na nadmierną męczliwość pacjentka ograniczyła swoją codzienną aktywność życiową.

Podsumowując wyniki powyższych badań, w leczeniu zespołu MELAS stosowano suplementację m. in. L-karnityną, przy czym nie podano czasu leczenia, a w publikacji Kremer 1993 nie podano również dawkowania. Powyższe opisy przypadków nie wskazują jednoznacznie na jej skuteczność w łagodzeniu objawów zespołu MELAS. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż są to doniesienia naukowe niskiej jakości, toteż wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone, zwłaszcza w zakresie istotności klinicznej.

#### *Bezpieczeństwo*

W badaniu Thomsen 2014 oraz badaniach uwzględnionych w uprzednim opracowaniu Agencji (opisy serii przypadków - Berry 1988, Schwenk 1988), w których odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania L-karnityny, nie obserwowano istotnych działań niepożądanych. Główne negatywne skutki związane z leczeniem jakie zaraportowano w jednym z ww. badań to: nieprzyjemny zapach, przyrost masy ciała i dolegliwości jelitowe (Thomsen 2014, dotyczącym MCC).

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia również nie odnaleziono dokumentów dotyczących bezpieczeństwa stosowania śsspż L-karnitine (przeszukiwano m.in. strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejskiej Agencji Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencji ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA).

Natomiast zgodnie z dodatkowymi informacjami o działaniach niepożądanych wskazanymi w ulotce dla pacjenta produktu leczniczego Carnitor (lewokarnityna) - dopuszczonego do obrotu przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration (FDA):

- Podczas długotrwałego stosowania doustnej L- lub D,L-karnityny zgłaszano różne, łagodne dolegliwości żołądkowo-jelitowe, które obejmowały przemijające nudności i wymioty, skurcze brzucha oraz biegunkę. U pacjentów z uremią stosujących D,L-karnitynę występowała łagodna miastenia;

- Zgłaszano przypadki napadów drgawek u pacjentów, otrzymujących L-karnitynę doustnie lub dożylnie, z lub bez wcześniej występujących napadów drgawkowych. U pacjentów z wcześniej występującymi napadami zgłaszano zwiększenie częstości i/lub ciężkości napadów;
- Zmniejszenie dawki często zmniejsza lub eliminuje związany z lekiem zapach ciała lub objawy żołądkowo-jelitowe (o ile występują). Tolerancja leczenia powinna być ściśle monitorowana podczas pierwszego tygodnia stosowania oraz po zwiększeniu dawki.

#### *Ograniczenia analizy klinicznej*

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości dowodów naukowych, które pozwoliłyby na wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu.

Ocenę skuteczności L-karnityny przeprowadzono w oparciu o badania niższej jakości: prospektywne i retrospektywne oraz opisy przypadków/serie opisów przypadków.

W żadnym z badań nie podano informacji czy postać L-karnityny podawana pacjentom była postacią czystą krystalicznie. Dawkowanie preparatu 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). Ponadto nie we wszystkich badaniach wskazano jak długo trwało leczenie.

Reasumując, na podstawie odnalezionych badań nie jest możliwe jednoznaczne potwierdzenie korzystnego efektu terapeutycznego płynącego z zastosowania karnityny. Trudno także wnioskować, czy uzyskane wyniki były spowodowane wyłącznie suplementacją L-karnityny.

Niepewność co do wnioskowania na temat ocenianej technologii potwierdza przegląd systematyczny Cochrane Collaboration z 2009 roku (Nasser 2009), w którym wyszukiwano badania RCT porównujące wyniki zdrowotne w populacji pacjentów stosujących L-karnitynę w leczeniu wrodzonych błędów metabolizmu z pacjentami stosującymi placebo. Nie odnaleziono żadnych badań spełniających powyższe kryterium, w związku z czym zarekomendowano uzależnienie decyzji lekarza o wdrożeniu suplementacji karnityny od stanu i preferencji chorego oraz na podstawie doświadczenia w praktyce klinicznej.

Ponadto w odnalezionej publikacji Buist 2016 opisano historię badań nad L-karnityną u dzieci i dorosłych w chorobach metabolicznych (Historical perspective on clinical trials carnitine in children and adults). Zgodnie z powyższą publikacją L-karnityna została zatwierdzona przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w 1985 r. w leczeniu pierwotnego niedoboru karnityny, a później w 1992 r. w leczeniu wtórnego niedoboru karnityny, co obejmuje większość istotnych zaburzeń metabolicznych związanych z niskim lub nieprawidłowym poziomem karnityny w osoczu. Podkreślono, iż obecnie leczenie wrodzonych zaburzeń metabolizmu L karnityną jest bezpieczną i integralną częścią postępowania leczniczego, aczkolwiek wciąż brakuje danych z randomizowanych badań klinicznych (dla części chorób przeprowadzenie badań RCT byłoby nieetyczne).

#### **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 wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

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.

Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby w sposób wiarygodny przeprowadzić ocenę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia. W związku z powyższym ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym produktem leczniczym.

Na podstawie danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia szacunkowa średnia cena 1 opakowania, sprowadzonego w latach 2016 – marzec 2018 wyniosła 3 921,51 zł netto.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia w ocenianych wskazaniach w okresie 2016-marzec 2018 wydano łącznie 159 zgód na sprowadzenie żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline (proszek á 1 g) w ramach importu docelowego, sprowadzając łącznie 832 opakowania, na łączną kwotę ponad 3,2 mln zł, w tym w poszczególnych wskazaniach:

- 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC - 39 opakowań o łącznej wartości 951 950 PLN netto;
- acyduria glutarowa I – GA I - 241 opakowań na kwotę 418 700 PLN netto;
- acyduria izowalerianowa – IVA - 106 opakowań na kwotę 450 300 PLN netto;
- acyduria metylomalonowa – MMA - 114 opakowań na kwotę 829 500 PLN netto;
- acyduria propionowa – PA - 210 opakowań na kwotę 154 050 PLN netto;
- deficyt translokazy karnityny – CACT - 116 opakowań na kwotę 458 200 PLN netto;
- zespół MELAS - 6 opakowań na kwotę 0 PLN netto (we wskazaniu zespół MELAS Minister Zdrowia nie wydał decyzji dotyczącej refundacji).

#### *Ograniczenia analizy*

Cena produktu nie zawiera marży detalicznej produktu ani dopłaty świadczeniobiorców. W związku z powyższym kwota refundacji poniesiona przez płatnika publicznego będzie prawdopodobnie wyższa niż to wynika z udostępnionych danych i jednocześnie trudna do dokładnego oszacowania, ze względu na fakt, iż śsspż w ramach importu docelowego mogą być sprowadzane zarówno za pośrednictwem aptek ogólnodostępnych, jak i aptek szpitalnych. Sposób sprowadzenia produktu warunkuje natomiast sposób finansowania danego produktu, a tym samym ostateczną wielkość wydatków płatnika publicznego poniesionych na refundację.

Ponadto brak jest dokładnych informacji odnoszących się do dawkowania ocenianego śsspż, wobec czego nie jest możliwe porównanie kosztów terapii ocenianym produktem i innymi opcjonalnymi do zastosowania np. w rocznym horyzoncie czasowym.

**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 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.*

Na podstawie danych otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia szacunkowa średnia cena 1 opakowania, sprowadzonego w latach 2016 – marzec 2018 wyniosła 4 350 zł netto. Zgodnie z art. 39 ust.1 ustawy o refundacji śsspż, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę odpłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

W celu oszacowania wielkości rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych produktu L-Carnitine Crystalline:

- porównano dane dotyczące liczby pacjentów w każdym z analizowanych wskazań. Do ww. obliczeń, stosując podejście konserwatywne, wybrano najwyższą wartość dla każdego ze wskazań. Analizowano liczbę chorych w Polsce wskazaną w opinii eksperta klinicznego, liczbę chorych, dla których sprowadzono L-Carnitine Crystalline oraz średnią liczbę noworodków, u których stwierdzono wystąpienie rzadkich wad metabolicznych;
- przeprowadzono na podstawie informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia, dotyczących liczby sprowadzonych w okresie 2016-marzec 2018 opakowań produktu L-Carnitine Crystalline. Nie wykorzystano w tym celu zalecanego dawkowania L-karnityny, gdyż dawka

wyznaczana jest m.in. na podstawie masy ciała pacjenta. Oszacowanie średniej masy ciała jest bardzo utrudnione ze względu na liczbę ocenianych jednostek chorobowych oraz zakres wieku pacjentów.

Reasumując, koszty refundacji żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline mogą wynieść niemal 2,7 mln zł rocznie.

Należy jednak zwrócić uwagę, że rzeczywiste koszty refundacji produktu L-Carnitine Crystalline mogą znacząco różnić się od powyższych oszacowań. Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego obarczona jest niepewnością, na którą mają wpływ następujące aspekty:

- wysokość wydatków NFZ jest zależna od liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na jego refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym w poszczególnych latach wyniosła:

- E71.1 (inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach, w tym 3 metylokrotonyloglicynuria, kwasica metylomalonowa, kwasica propionowa, kwasica izowalerianowa): 2015 r. – 129, 2016 r. – 121, 2017 r. – 131;
- E71.3 (zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych, w tym deficyt translokazy karnityny): 2015 r. – 244, 2016 r. - 239, 2017 – 262;
- E72.3 (zaburzenia przemian lizyny i hydroksylizyny, w tym acyduria glutarowa): 2015 r. – 16, 2016 r. – 21, 2017 r. – 15;
- G71.3 (miopatia mitochondrialna niesklasyfikowana gdzie indziej, w tym zespół MELAS): 2015 r. – 121, 2016 r. – 144, 2017 r. – 164.

Należy wskazać na nieścisłości związane z przypisaniem kodu wg klasyfikacji ICD-10 do rozpoznania: deficyt translokazy karnityny. Zgodnie z informacjami odnalezionymi na stronie Orpha.net, kod ICD-10 przypisany CACT to E71.4. Wg danych NFZ w latach 2015-2017 nie odnotowano pacjentów z rozpoznaniem E71.4. Jednakże na podstawie informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia, w okresie 2016-marzec 2018 L-Carnitine Crystalline zrefundowano w ramach importu docelowego u 5 pacjentów z deficytem translokazy karnityny. Z informacji odnalezionych na stronie newbornscreeningcodes.nlm.nih.gov wynika, że CACT określa się kodem E71.3. Zatem zgodnie z otrzymanymi danymi, deficyt translokazy karnityny najprawdopodobniej jest w Polsce określany kodem E71.3.

Biorąc pod uwagę, że wymienione powyżej kody ICD-10 zawierają również wskazania nie będące przedmiotem niniejszej oceny, rzeczywista liczba pacjentów z ocenianymi wskazaniami może być niższa niż przedstawiono powyżej.

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia w okresie 2016-marzec 2018 Minister Zdrowia rozpatrzył pozytywnie 159 wniosków o refundację śsspż L-Carnitine Crystalline w analizowanych wskazaniach – ogółem 52 unikalne numery PESEL, osoby w wieku od 1 do 33 lat (z czego pacjenci <18 r.ż. stanowili 88,5%).

Ww. odsetek pacjentów jest zbliżony do odsetka pacjentów <18 r.ż. z rozpoznaniem, w których mieszczą się analizowane jednostki chorobowe, oszacowanego na podstawie danych przekazanych przez NFZ.

Ponadto zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w latach 2015-2017 w ramach realizowanego programu badań przesiewowych, rzadkie wady metaboliczne, obejmujące analizowane wskazania rozpoznano u 76 noworodków.

Podsumowując powyższe informacje w zakresie liczebności populacji należy wskazać, że oszacowanie rzeczywistej liczby pacjentów z ocenianymi wskazaniami jest obciążone dużą niepewnością. Rzeczywista liczba pacjentów może wynosić od ok. 50 chorych rocznie do kilkuset pacjentów rocznie, przy czym dane NFZ nie pozwalają na określenie dokładnej liczby chorych, gdyż rozpoznania wg ICD-10 obejmują większą liczbę wskazań niż oceniane.

- rzeczywiste zapotrzebowanie na lek uzależnione jest m.in. od masy ciała pacjentów.

#### **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 toku wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne następujących organizacji:

- Mitochondrial Medicine Society MMS 2014 (USA);
- Mitochondrial Medicine Society Clinical Directors Working Group MMS CDWG 2013 (USA);
- Koenig 2016 (USA).

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do zespołu MELAS. Natomiast dla pozostałych wskazań nie odnaleziono wytycznych aktualniejszych od przedstawionych w Rekomendacji Prezesa z 2017 r.:

- British Inherited Metabolic Disease Group BIMDG 2013 (Wielka Brytania);
- National Institutes of Health NIH 2012 (USA);
- Illinois Department of Public Health IDPH 2012 (USA);
- European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases EIMD 2011 (Europa);
- Delphi-based consensus 2008 (USA);
- publikacja N. Boy 2016;
- publikacja Baumgartner 2014;
- publikacja Reid Sutton 2012;
- publikacja Kölker 2011;

- publikacja Spiekerkoetter 2009.

Podsumowując, odnalezione rekomendacje kliniczne wymieniają L-karnitynę jako składnik diety w analizowanych wskazaniach:

#### 3-metylokrotonylo-glicynuria (3-MCC)

Odnaleziono 1 rekomendację (amerykańską Delphi-based consensus 2008), w której panel ekspertów zaleca suplementację L-karnityną zarówno u noworodków/dzieci z 3-MCC, jak ich matek, w przypadku stwierdzenia we krwi obniżonego poziomu wolnej karnityny. Suplementację L-karnityną zaleca się także u dzieci z objawami choroby i ich matek niezależnie od poziomu wolnej karnityny we krwi, ze względu na podatność dzieci z 3-MCC na wystąpienie niedoborów tej substancji. W rekomendacji zwrócono uwagę, że taka suplementacja w części przypadków opisanych w literaturze zwiększała wydalanie acylokarnityny, natomiast nie skutkowała kliniczną poprawą poza wyrównaniem niedoboru karnityny.

#### Acyduria glutarowa typu I

Odnaleziono 4 rekomendacje (N. Boy 2016, BIMDG 2013, Kölker 2011 oraz EIMD 2011) – 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). Ponadto zwraca się także uwagę na konieczność stosowania diety bezlizynowej oraz podawania ekwiwalentu białka w postaci preparatów nie zawierających w swoim składzie lizyny. Podczas ostrych epizodów choroby należy zwiększyć dawkę karnityny. W publikacji Kölker z 2011 roku opisana jest także konieczność ograniczenia zawartości tryptofanu w spożywanych pokarmach.

#### Acyduria izowalerianowa

Odnaleziono 1 rekomendację (BIMDG 2008a), w której podkreślono konieczność podawania glicyny oraz L-karnityny. Glicynę rekomenduje się podawać w 4 dawkach – dawka dobową powinna wynosić 300 mg/kg, natomiast L-karnitynę należy podawać w dawce dobowej wynoszącej 100 mg/kg.

#### Acyduria metylomalonowa

Odnaleziono 2 rekomendacje (Baumgartner 2014, BIMDG 2008b), w których podkreślono konieczność stosowania diety wysokokalorycznej w celu zapobiegnięcia katabolizmu endogennych białek. Jednocześnie podkreśla się, że dieta powinna być uboga w aminokwasy: izoleucynę, treoninę, metioninę i walinę. Ponadto rekomenduje się podawanie witaminy B12 (hydroksykobalaminy) oraz antybiotyków, takich jak neomycyna i metronidazol, w celu zmniejszenia wytwarzania kwasu propionowego z flory jelitowej. Zaleca się także 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

Odnaleziono 4 rekomendacje (Baumgartner 2014, NIH 2012, Reid Sutton 2012 oraz BIMDG 2008c), w których podkreśla się konieczność zaprzestania, bądź ograniczenia spożycia białek. W celu zapobiegnięcia katabolizmowi endogennych białek należy podawać dożylnie płyny zawierające niebiałkowe źródła kalorii. Wskazuje się na konieczność stosowania suplementacji L-karnityną. Ponadto, w publikacji Baumgartner 2014 rekomenduje się doustną suplementację L-izoleucyną oraz podawanie antybiotyków, np. metronidazolu oraz witaminy B12. Leczenie L-karnityną uważa się za bezpieczne. Podkreśla się również, iż duże znaczenie ma leczenie L-karnityną, hydroksykobalamina, benzoesanem sodu oraz doustną biotyną od momentu wystąpienia objawów do momentu pełnej diagnozy. Biotyna pełni ważną rolę w metabolizmie kwasów tłuszczowych oraz aminokwasów.

#### Deficyt translokazy karnityny (CACT)



Odnaleziono 2 rekomendacje (IDPH 2012 i Spiekerkoetter 2009). Według rekomendacji IDPH 2012 w przypadku zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych (do których zalicza się m.in. CACT, występujący niezmiernie rzadko) może być stosowana suplementacja L-karnityną w zależności od danego schorzenia. Z kolei według europejskiej rekomendacji dotyczącej zaburzeń oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych taka suplementacja jest kontrowersyjna ze względu na brak opublikowanych dowodów naukowych potwierdzających korzyści z jej długoterminowego stosowania. W rekomendacji nie odniesiono się bezpośrednio do CACT.

### Zespół MELAS

Odnaleziono 3 rekomendacje (MMS 2014, MMS CDWG 2013, Koenig 2016) odnoszą się do postępowania w przypadku wystąpienia epizodu udaropodobnego. W tej sytuacji zalecane jest podawanie L-argininy. Należy również rozważyć profilaktyczną suplementację L-argininą w celu zapobieżenia występowaniu epizodów udaropodobnych. W rekomendacji MMS 2014, odnoszącej się do leczenia chorób mitochondrialnych, stosowanie L-karnityny jest zalecane u pacjentów z udokumentowanym niedoborem.

### Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania L-karnityny. Haute Autorité de Santé (HAS) w 2005, 2013 oraz 2015 r. rekomendowała stosowanie preparatu Levocarnil (L-karnityna, 100 mg/ml roztwór doustny, roztwór do iniekcji 1 g/5 ml) we wskazaniach: pierwotne systemowe lub mięśniowe niedobory karnityny, wtórne niedobory karnityny związane z kwasicą organiczną oraz niedobory beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. W uzasadnieniu wskazano, że niedobory karnityny są poważnym problemem zdrowotnym mogącym wpływać na przeżycie pacjentów. Oceniany produkt stanowi element terapii substytucyjnej. Levocarnil jest leczeniem pierwszego wyboru i brak jest opcji alternatywnych.

Ponadto odnaleziono informację z 2017 r. wydaną przez Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC), dotyczącą zgód na refundację L-karnityny dla indywidualnych pacjentów w Nowej Zelandii w leczeniu chorób metabolicznych w okresie 1 marca 2012-31 sierpnia 2017, a także informację, że Ontario Ministry of Health (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.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 07.03.2018 r. (znak pisma: PLD.46434.1245.2018.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: L-Carnitine Crystalline, proszek á 1 mg, we wskazaniach 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2017 r. poz. 1938 z późn. zm.) 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 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 45/2018 z dnia 7 maja 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline w różnych wskazaniach.

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2018 z dnia 7 maja 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline w różnych wskazaniach.
2. L-Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.18.2018. Data ukończenia: 26 kwietnia 2018 r.