



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

3-MCCD/MCC	3-metylokrotonyloglicynuria (ang. 3-methylcrotonyl-Coenzyme A carboxylase deficiency)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIMDG	British Inherited Metabolic Disease Group
CACT	deficyt translokazy karnityny (ang. carnitine-acylcarnitine translocase deficiency)
CHB	Cena hurtowa brutto
EAP	The Exceptional Access Program
EIMD	European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GA I	acyduria glutarowa typu I (ang. glutaric acidemia type-1)
GC-MS	chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas (ang. gaschromatography – mass spectrometry)
HAS	Haute Autorité de Santé
IVA	acyduria izowalerianowa (ang. isovaleric acidemia)
MCAD	niedobór dehydrogenazy acylokoenzymu A średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency)
MELAS	miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa i udar (ang. mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke)
MMA	acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria)
MMS	Mitochondrial Medicine Society
MMS CDWG	Mitochondrial Medicine Society Clinical Directors Working Group
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institute of Health
NORD	National Organization of Rare Disorders
OMH	Ontario Ministry of Health
PA	acyduria propionowa (ang. propionic acidemia)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBPN	Program Badań Przesiewowych Noworodków
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
SMC	Scottish Medicines Consortium
t.d.s	3 razy dziennie (ter die sumendum)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.1.1. 3-metylokrotonylo-glicynuria	8
3.1.2. Acyduria glutarowa typu I	9
3.1.3. Acyduria izowalerianowa	10
3.1.4. Acyduria metylomalonowa	11
3.1.5. Acyduria propionowa	12
3.1.6. Deficyt translokazy karnityny	14
3.1.7. Zespół MELAS	15
3.2. Liczebność populacji	16
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	20
4.1. Technologia oceniana – opis	20
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	20
5. Opinie ekspertów klinicznych	22
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	24
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	27
8. Alternatywne technologie medyczne	29
9. Wskazanie dowodów naukowych	30
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	30
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
9.2.1. 3-metylokrotonylo-glicynuria (MCC)	31
9.2.2. Acyduria glutarowa I (GA I).....	31
9.2.3. Acyduria izowalerianowa (IVA)	34
9.2.4. Deficyt translokazy karnityny (CACT)	35
9.2.5. Acyduria propionowa	35
9.2.6. Acyduria metylomalonowa	36
9.2.7. Zespół MELAS	36
9.2.8. Wyniki dla pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego	38
9.2.9. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	39
9.3. Ograniczenia badań i analizy	39
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	40
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	40

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	40
11. Kluczowe informacje i wnioski	43
12. Źródła.....	48
13. Załączniki.....	51
13.1. <i>Strategie wyszukiwania publikacji</i>	51
Diagram metodologii dotyczącej włączania badań.....	60

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	08.03.2018
i znak pisma zlecającego	PLD.46434.1245.2018.AK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

L-Carnitine Crystalline, proszek á 1 mg, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2017 r., poz. 149, z późn. zm.).

Typ zlecenia: 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. 2017 poz. 1844 z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- L-Carnitine Crystalline, proszek á 1 mg
-

Do finansowania 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
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 7.03.2018 r., znak PLD.46434.1245.2018.AK (data wpływu do AOTMiT: 8.03.2018 r.), Minister Zdrowia na podstawie 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego¹ L-Carnitine Crystalline sprowadzanego w trybie art. 29 ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2017 r. poz. 149, 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
- zespół MELAS.

Powyższy produkt nie znajduje się w obrocie na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

¹ w zleceniu MZ stosowana jest nieaktualna nomenklatura – zamiast nazwy żywność specjalnego przeznaczenia medycznego w zleceniu posłużono się nieaktualnym określeniem: środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Od dnia 20 lipca 2016 r. obowiązują przepisy rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 609/2013 z dnia 12 czerwca 2013 r. w sprawie żywności przeznaczonej dla niemowląt i małych dzieci oraz żywności specjalnego przeznaczenia medycznego i środków spożywczych zastępujących całodzienną dietę, do kontroli masy ciała oraz uchylające dyrektywę Rady 92/52/WE, dyrektywy Komisji 96/8/WE, 1999/21/WE, 2006/125/WE i 2006/141/WE, dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/39/WE oraz rozporządzenia Komisji (WE) nr 41/2009 i (WE) nr 953/2009.

Rozporządzenie (UE) nr 609/2013 z dniem 20 lipca 2016 r. uchyliło dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/39/WE z dnia 6 maja 2009 r. w sprawie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Oznacza to, że od 20 lipca 2016 r. te przepisy, które zostały przeniesione z dyrektywy 2009/39/WE do ustawy o bezpieczeństwie żywności i żywienia oraz rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, nie obowiązują.

Od dnia 20 lipca 2016 r. nie funkcjonuje określenie, definicja i kategoria „środek spożywczy (żywność) specjalnego przeznaczenia żywieniowego” oraz „żywność dietetyczna”.

<https://gis.gov.pl/zywnosc/suplementy-diety-zywnosc-wzbogacana-i-specjalnego-przeznaczenia/wymagania-szczegolowe/72-zywnosci-specjalnego-przeznaczenia>

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. 3-metylokrotonylo-glicynuria

Definicja

3-metylokrotonylo-glicynuria (ang. *3-methylcrotonylglycinuria*), ICD-10 E71.1, zwana także inaczej niedoborem karboksylazy 3-metylokrotonyl-CoA (ang. *3-methylcrotonyl-Coenzyme A carboxylase deficiency*, 3-MCCD) jest to dziedziczne zaburzenie metabolizmu leucyny. Należy ono do chorób rzadkich. Charakteryzuje się zmiennym obrazem klinicznym – w okresie niemowlęcym może występować przełom metaboliczny, natomiast u osób dorosłych możliwy jest brak objawów.

[Źródło: Orphanet 2014]

Epidemiologia

3-metylokrotonylo-glicynuria jest jedną z najpowszechniejszych kwasów organicznych. Wysoką częstość występowania zaburzenia potwierdzono dzięki wprowadzeniu przesiewowych programów badania noworodków w oparciu o tandemowy spektrometr mas. Szacuje się, że w Europie częstość urodzeń osób chorych na 3-MCCD wynosi od 1:50 000 do 1:30 000.

[Źródło: Orphanet 2014]

Etiologia i patogeneza

Za występowanie 3-MCCD odpowiedzialne są mutacje w genach *MCCC1* (3q27.1) lub *MCCC2* (5q12-q13). Oba powyższe geny są odpowiedzialne za kodowanie podjednostki alfa oraz beta MCCazy – podjednostki te katalizują czwarty etap w szlaku katabolicznym leucyny. Występowanie mutacji w tych genach skutkuje obniżeniem lub całkowitym brakiem aktywności 3-MCC, co umożliwia gromadzenie się toksycznych produktów ubocznych przetwarzania leucyny i powoduje wystąpienie objawów klinicznych. Stwierdzono, że pokrewieństwo skutkujące homozygotycznością dla patogennych mutacji w drugim genie chorób rzadkich może być związane z występowaniem niespecyficznych ciężkich fenotypów 3-metylokrotonylo-glicynurii.

[Źródło: Orphanet 2014]

Obraz kliniczny

Osoby chore na 3-MCCD charakteryzują się zmiennym fenotypem klinicznym. Zdecydowana większość osób chorych nie wykazuje objawów, jedynie u niektórych osób wskutek wystąpienia czynników wyzwalających obserwuje się występowanie kwasicy organicznej. Większość pacjentów objawowych cechuje się prawidłowym rozwojem i wzrostem, aż do momentu pojawienia się ostrego przełomu metabolicznego, występującego zazwyczaj po łagodnej infekcji, głodówce bądź po wprowadzenia diety wysokobiałkowej. Najczęściej ma to miejsce pomiędzy 2. a 33. miesiącem życia. Do objawów choroby należą wymioty, bezdech oraz śpiączka. Obserwuje się także rzadkie przypadki wystąpienia osłabienia, zmniejszenia napięcia mięśniowego, opóźnienia rozwojowego oraz zaburzeń neurologicznych, takich jak udar metaboliczny, niedowład połowiczny czy encefalopatia. Osoby chore zazwyczaj nie mają żadnych objawów pomiędzy poszczególnymi epizodami przełomu metabolicznego. U niektórych pacjentów możliwy jest także całkowity brak objawów aż do wieku dorosłego, w którym może pojawić się osłabienie i zmęczenie, jednakże niektórzy chorzy pozostają bezobjawowi przez całe życie.

[Źródło: Orphanet 2014]

Rozpoznanie

Dzięki wykonywanym badaniom przesiewowym noworodków przy wykorzystaniu tandemowego spektrometru mas możliwe jest stwierdzenie zwiększenia poziomu C5-hydroksyacylokarnityny w kropki krwi. Badania kwasów organicznych w moczu wykazują podniesiony poziom kwasu 3-hydroksyzowalerianowego oraz 3-metylokrotonyloglicyny. Poziom karnityny w surowicy może być obniżony. Pomiar w limfocytach i fibroblastach wykazują niską aktywność 3-MCC lub całkowity brak aktywności, przy jednoczesnym zachowaniu prawidłowej aktywności pozostałych enzymów karboksylazy. Badania laboratoryjne wykonywane w trakcie ostrego kryzysu metabolicznego wykazują występowanie kwasicy metabolicznej, hipoglikemii, a czasem także łagodnej formy

hiperamoniemii. Potwierdzenie rozpoznania jest możliwe dzięki przeprowadzeniu molekularnych badań genetycznych, które identyfikują dwa allele powodujące chorobę. Zaleca się korzystanie z poradnictwa genetycznego, gdyż 3-MCCD jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Ponadto w rodzinach, w których stwierdzono występowanie mutacji powodujących chorobę dostępna jest także diagnostyka prenatalna.

Diagnostyka 3-metylokrotonylo-glicynurii jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

[Źródło: Orphanet 2014, PBPN 2015]

Rokowanie

Rokowanie dla osób chorych na 3-MCCD jest zazwyczaj dobre, jednakże w dużej mierze zależne od stopnia nasilenia występujących objawów choroby.

[Źródło: Orphanet 2014]

Leczenie i cele leczenia

W leczeniu 3-metylokrotonylo-glicynurii bardzo ważna jest wczesna diagnoza, która może zmniejszyć ryzyko wystąpienia ciężkiego przełomu metabolicznego. Pacjenci, którzy nie mają objawów choroby często nie wymagają leczenia. U niektórych osób chorych może być konieczne stosowanie doustnej suplementacji L-karnityną. Dieta mająca na celu ograniczenie spożycia leucyny zazwyczaj jest nieuzasadniona. Zaleca się unikania poszczenia oraz sytuacji wywołujących stres, w szczególności w przypadku niemowląt i małych dzieci, a także regularne monitorowanie stężenia wolnej karnityny. W przypadku istnienia choroby współtowarzyszącej, należy wdrożyć schemat leczenia polegający na podaniu dożylnie glukozy oraz korekcie acydozy.

[Źródło: Orphanet 2014]

3.1.2. Acyduria glutarowa typu I

Definicja

Acyduria glutarowa typu I (ang. *glutaric acidemia type-1*, GA I), ICD-10 E71.3, zwana także inaczej niedoborem dehydrogenazy glutarylo-CoA (ang. *glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency*, GDD) jest zaburzeniem neurometabolicznym dziedziczonym autosomalnie recesywnie, należącem do chorób rzadkich. Charakteryzuje się przełomami ostrej encefalopatii, które powodują uszkodzenia w prążkowie oraz poważne zaburzenia ruchu o charakterze dystonii i dyskinezy.

[Źródło: Orphanet 2013]

Epidemiologia

Acyduria glutarowa typu I występuje najczęściej u rdzennej ludności w Kanadzie, Podróżników Irlandzkich oraz w plemienu Lumbee w Ameryce Północnej. Częstość występowania szacuje się na 1:40 000 – 1:80 000.

[Źródło: Orphanet 2013, PBPN 2015]

Etiologia i patogenez

Choroba jest spowodowana mutacjami w genie *GCDH*, który znajduje się na chromosomie 19p13.2, zaangażowanym w szlaki kataboliczne L-lizyny, L-hydroksylizyny i L-tryptofanu. W genie *GCDH* odnotowano ponad 200 mutacji. W przebiegu choroby dochodzi do nagromadzenia kwasu glutarowego (ang. *glutaric acid*, GA), kwasu 3-hydroksyglutarowego (3-OH-GA) i glutakonowego oraz glutarylkarnityny w płynach ustrojowych.

[Źródło: Orphanet 2013]

Obraz kliniczny

U 75% chorych na GA I w wieku niemowlęcym obserwuje się makrocefalię, hipotonię oraz drażliwość. U niektórych osób objawy nie występują. W przypadku dzieci niezdiagnozowanych, pierwszy przełom encefalopatyczny ma miejsce pomiędzy 3. a 36. miesiącem życia i zazwyczaj jest związany z gorączką, bądź przebytym szczepieniem czy też zabiegiem chirurgicznym. Przełom encefalopatyczny charakteryzuje się hipotonią, utratą zdolności motorycznych i drgawkami, które powodują obustronne uszkodzenia prążkowie z ciężką wtórną dystonią, a także czasem z krwotokiem podtwardówkowym i siatkówki. Acyduria glutarowa typu I może w niektórych przypadkach prowadzić do hipoglikemii i kwasicy. Przełomy encefalopatyczne mijają u dzieci powyżej 6. roku życia, które są odpowiednio leczone. Choroba może mieć późny lub skryty początek.

[Źródło: Orphanet 2013]

Rozpoznanie

W przypadku bezobjawowej postaci choroby rozpoznanie może nastąpić podczas rutynowych przesiewowych badań noworodków. Jeżeli natomiast badania takie nie są dostępne, należy postawić rozpoznanie na podstawie występujących objawów klinicznych, a następnie zweryfikować w oparciu o badania neuroradiologiczne, w których wykrywa się uszkodzenia jąder podstawnych. Rozpoznanie choroby ostatecznie potwierdza analiza genetyczna lub pomiar podwyższonych poziomów GA, 3-OH-GA, kwasu glutakonowego i glutarylkarnityny w ilościowej analizie kwasów organicznych w moczu, przy wykorzystaniu chromatografii gazowej ze spektrometrią mas lub tandemowej spektrometrii masowej (diagnostyka acylokarnityny).

Często GA I jest rozpoznawane błędnie. Rozpoznanie różnicowe obejmuje m.in. zapalenie mózgu, zespół Reye'a, rodzinną niemowlęcą obustronną martwicę zlokalizowaną w prążkowie, uszkodzenie mózgu wywołane szczepieniem.

W rodzinach obarczonych ryzykiem można przeprowadzić badania prenatalne, polegające na analizie enzymatycznej GCDH (ang. *glutaryl-CoA dehydrogenase*) kosmówki lub poprzez pomiar poziomu GA w płynie owodniowym.

Diagnostyka acydurii glutarowej typu I jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

[Źródło: Orphanet 2013, PBPN 2015]

Rokowanie

Rokowanie jest zależne od szybkości rozpoznania choroby oraz od podjętego leczenia. Obecnie acydurię glutarową typu I klasyfikuje się jako chorobę neurometaboliczną, którą można leczyć.

[Źródło: Orphanet 2013]

Leczenie i cele leczenia

Terapia osób chorych obejmuje obecnie stosowanie diety o niskiej zawartości lizyny oraz suplementację karnityną. Zwiększona ilość glutarylokarnityny w przebiegu choroby powoduje zmniejszenie zawartości karnityny w organizmie. Dlatego podstawowym lekiem stosowanym w GA I jest L-karnityna, podawana na stałe doustnie w dużych dawkach. L-karnityna ma działanie odtruwające, ponieważ łączy się z toksycznym kwasem glutarowym i tworzy związek zwany glutarylokarnityną, który jest bezpieczny i wydalany z moczem.

W przypadku ostrych epizodów należy zwiększyć podaż energii (20-100% powyżej zalecanego dziennego spożycia), wyeliminować naturalne białko przez 24-48 godzin, a następnie je przywrócić. Należy także podwoić dawkę suplementowanej L-karnityny oraz ściśle monitorować mocznik, glukozę, elektrolity, balans płynów oraz stan wątroby. Konieczne jest przestrzeganie zaleceń terapeutycznych medycyny ratunkowej, aby zapobiec uszkodzeniu neuronów i późniejszej wtórnej dystonii.

[Źródło: Orphanet 2013, Ars Vivendi 2014]

3.1.3. Acyduria izowalerianowa

Definicja

Acyduria (kwasica) izowalerianowa (ang. *isovaleric acidemia*, IVA) ICD-10 E71.1, jest acydurią organiczną, dziedziczną autosomalnie recesywnie, charakteryzującą się niedoborem dehydrogenazy izowalerylo-CoA i dużą zmiennością kliniczną. Może ujawnić się w niemowlęctwie ostrymi objawami, takimi jak wymioty, słaby przyrost masy ciała, drgawki, letarg, charakterystyczny zapach „spoconych stóp”, ostre zapalenie trzustki, łagodne do ciężkiego opóźnienie rozwoju lub w okresie dzieciństwa kwasicą metaboliczną (wywołaną przez długotrwałe głodzenie, zwiększoną podaż bogatobiałkowych pokarmów czy infekcje).

[Źródło: Orphanet 2014]

Epidemiologia

Częstość występowania acydurii izowalerianowej w Stanach Zjednoczonych szacuje się na 1:250 000.

[Źródło: Orphanet 2013]

Etiologia i patogeneza

Acyduria izowalerianowa jest to rzadka choroba genetyczna, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Występujące objawy są spowodowane niedoborem enzymu dehydrogenazy izowalerylo-CoA.

[Źródło: NORD 2007]

Obraz kliniczny

Acyduria izowalerianowa może występować w postaci ostrej bądź przewlekłej okresowej. Objawy mogą wystąpić w dowolnym momencie życia, zarówno w pierwszym tygodniu po urodzeniu jak i w wieku dojrzałym. Charakterystycznymi objawami są ataki wymiotów, brak apetytu i apatia. Niemowlęta z acydurią izowalerianową stają się coraz bardziej apatyczne, czasem występuje także trzęsienie się lub drżenie. Często obserwuje się obniżenie temperatury ciała – hipotermię. W większości przypadków osoby chore wydzielają silny zapach „spoconych stóp”. Okresowa postać choroby jest zazwyczaj spowodowana infekcją górnych dróg oddechowych bądź spożyciem nadmiernej ilości białka w diecie. Zwykle następuje ciężka kwasica, we krwi oraz w tkankach stwierdza się obecność ciał ketonowych i istnieje ryzyko, że chory zapadnie w śpiączkę. Takie epizody zdarzają się najczęściej we wczesnym niemowlęctwie i dzieciństwie, a ich częstotliwość zmniejsza się wraz z dojrzewaniem. Dzieci chore na acydurię izowalerianową często wykazują naturalną awersję do spożywania białka.

[Źródło: NORD 2007]

Rozpoznanie

Acydurię izowalerianową można w niektórych przypadkach rozpoznać jeszcze przed porodem poprzez pomiar stężenia nieprawidłowych metabolitów w płynie owodniowym lub poprzez pomiar aktywności enzymu dehydrogenazy izowalerylo-CoA w płynie lub w tkankach pobranych z płodu bądź z macicy w trakcie ciąży (wykonanie amniopunkcji bądź biopsji kosmówki). Chorobę można także rozpoznać po narodzinach dzięki badaniom przesiewowym noworodków przy wykorzystaniu tandemowego spektrometru mas.

W ciężkich przypadkach choroba jest zwykle diagnozowana w pierwszych tygodniach życia, w oparciu o przeprowadzoną ocenę kliniczną, szczegółowy wywiad rodzinny oraz specjalistyczne badania. Badania laboratoryjne są prowadzone zazwyczaj na leukocytach bądź na fibroblastach, w celu potwierdzenia zmniejszonej aktywności enzymu dehydrogenazy izowalerylo-CoA. Dodatkowe badania laboratoryjne mogą ujawnić zbyt wysoki poziom kwasów i zwiększone nagromadzenie ciał ketonowych w tkankach i w płynach ustrojowych, świadczące o wystąpieniu kwasicy ketonowej. Charakterystyczną cechą choroby jest także zwiększenie stężenia 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).

Diagnostyka acydurii izowalerianowej jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

[Źródło: NORD 2007, PBPN 2015]

Rokowanie

Choroba może być śmiertelna, jeśli leczenie nie zostanie wdrożone natychmiastowo. Opisywano również przewlekły przebieg choroby z okresowymi zaostrzeniami, a także pacjentów bezobjawowych.

[Źródło: Orphanet 2014]

Leczenie i cele leczenia

W leczeniu acydurii izowalerianowej stosuje się suplementację L-karnityną oraz dietę ograniczającą spożycie aminokwasu – leucyny. Terapią ratującą życie jest codzienne podawanie glicyny w dawce 150-300 mg na dobę, co umożliwi prawidłowy wzrost oraz rozwój chorego. Pozostałe formy leczenia są terapią objawową oraz podtrzymującą.

[Źródło: NORD 2007]

3.1.4. Acyduria metylomalonowa

Definicja

Acyduria metylomalonowa (ang. *methylmalonic aciduria*, MMA), ICD-10 E71.1, jest to blok metaboliczny pochodzący od kwasu metylomalonowego. Kwas metylomalonowy pochodzi z katabolizmu izoleucyny i waliny.

Istnieje wiele wariantów acydemii metylomalonowej. Najczęściej jest to defekt aktywacji witaminy B12 do postaci enzymu lub defekt enzymatyczny metylomalonylokarbonylomytazy CoA konwertującej metylomalonylo-CoA do sukcyinylo-CoA. MMA należy do grupy chorób wrodzonych wad metabolizmu związanego ze zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu bez występowania hiperhomocytinemii lub homocystynurii. Stężenie kwasu metylomalonowego jest znacznie zwiększone w osoczu, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym u poważnie dotkniętych pacjentów. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.

[Źródło: Raport Nr: AOTM-BP-431-5,6(B)/2014]

Epidemiologia

Częstość występowania acydurii metylomalonowej szacuje się pomiędzy 1: 80 000 a 1: 100 000 urodzeń. Duża różnica wynika z niewystarczających badań. W opinii ekspertów szacowana wielkość populacji oscyluje wokół 8-10 osób rocznie.

[Źródło: Orphanet 2013, PBPN 2015]

Etiologia i patogeneza

Acyduria metylomalonowa wywołana jest niedoborem enzymu mutazy metylomalonylo - koenzymu A, odpowiedzialnego za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów.

[Źródło: Orphanet 2013]

Obraz kliniczny

U dzieci objawy najczęściej pojawiają się już w pierwszych dniach życia dziecka, najpóźniej po kilku tygodniach życia. Zalicza się do nich: wymioty, odwodnienie, brak apetytu, brak przyrostu masy ciała, senność (zdarza się, że zapadają 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.

[Źródło: Orphanet 2013]

Rozpoznanie

Ostateczna diagnoza acydurii metylomalonowej opiera się na analizie kwasów organicznych (wysokie stężenie kwasu propionowego i metylomalonowego) w osoczu i/lub moczu za pomocą chromatografii gazowo-cieczowej i spektrometrii masowej. Ustalenia konkretnego podtypu enzymatycznego wymaga badań reakcji na witaminę B, znaczenie ^{14}C propionianu, analiza komplementacyjna, oznaczenie dystrybucji kobalaminy. Jako uzupełnienie badań wykonuje się badania różnych mutacji w jednym z genów związanych z acydurią metylomalonową, z potwierdzeniem występowania danych mutacji u rodziców dziecka w celu ustalenia rozpoznania.

Diagnostyka acydurii metylomalonowej jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

[Źródło: Orphanet 2013, PBPN 2015]

Rokowanie

Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby.

[Źródło: Orphanet 2013]

Leczenie i cele leczenia

Najskuteczniejszą formą leczenia jest wprowadzenie specjalnej, ubogiej w białko, diety (wymaga ona wykluczenia z codziennego jadłospisu m.in. nabiału, mięsa, ryb, owoców morza oraz jajek). Uzupełnieniem leczenia jest antybiotykoterapia, L-kartnina oraz biotyna. W bardzo ciężkich przypadkach wykonuje się przeszczep wątroby. Przy bardzo poważnym zatruciu konieczna jest hospitalizacja, a także nawadnianie chorego dziecka.

[Źródło: Orphanet 2013]

3.1.5. Acyduria propionowa

Definicja

Acyduria propionowa (ang. *propionic acidemia*, PA), ICD-10 E71.1, zwana także kwasicą propionową, 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.

[Źródło: Orphanet 2014]

Epidemiologia

Częstość występowania choroby na świecie jest szacowana na 1:50 000 – 1:100 000 żywych urodzeń. Jednakże w niektórych krajach choroba ta występuje częściej, między innymi w Arabii Saudyjskiej.

[Źródło: Orphanet 2014, PBPN 2015]

Etiologia i patogenez

Kwasica propionowa jest spowodowana występowaniem mutacji w genach PCCA (13q32) lub PCCB (3q21-q22). Powyższe geny są odpowiedzialne za kodowanie podjednostek alfa i beta podjednostki karboksylazy propionilo-koenzymu A.

[Źródło: Orphanet 2014]

Obraz kliniczny

Acyduria propionowa występuje w następujących postaciach: ciężkiej o początku w okresie noworodkowym, przerywanej o późnym początku oraz przewlekłej postępującej.

W postaci ciężkiej rozpoczynającej się w okresie noworodkowym w ciągu kilkunastu godzin bądź tygodni po urodzeniu, występują objawy pancytopenii oraz zespołu intoksykacji, takie jak np. zaburzenia karmienia, wymioty, zaburzenia świadomości.

W postaci przerywanej o późnym początku, choroba objawia się po roku lub później epizodami metabolicznej dekompensacji prowokowanymi katabolicznym stresem w przebiegu gorączki, wymiotów, urazu. U pacjentów mogą także wystąpić ostre przełomy neurologiczne charakteryzujące się dystonią, sztywnością, choreoatetozą i demencją, wywołaną zawałem zwojów podstawy.

W postaci przewlekłej choroba objawia się brakiem prawidłowego rozwoju i wzrostu, wymiotami, opóźnieniem rozwoju psychoruchowego, hipotonią, drgawkami.

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

[Źródło: Orphanet 2014]

Rozpoznanie

Acyduria propionowa może zostać rozpoznana poprzez stwierdzenie podwyższonego poziomu propionilo-karnityny podczas wykonywania badań noworodków. W przypadkach objawowych w skutek dekompensacji metabolicznej obserwuje się kwasicę, ketozę, zwiększoną lukę anionową, hipermlęczanemię, hiperglicynemię, hiperamonemię, hipoglikemię oraz cytopenię. W badaniu moczu wykonywanym metodą GC/MS wykrywa się 3-hydroksypropionian, metylocytrynian, propionilo-glicynę i propionilo-karnitynę (także w okresie pomiędzy przełomami). Diagnozę potwierdza się poprzez wykrycie deficytu aktywności enzymatycznej lub stwierdzenie mutacji w genie PCCA lub PCCB.

Diagnostyka acydurii propionowej jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

[Źródło: Orphanet 2014, PBPN 2015]

Rokowanie

Wczesne wykrycie i leczenie prowadzi do spadku śmiertelności w pierwszym roku życia i zwiększa przeżywalność we wczesnym dzieciństwie, jednakże odsetek pacjentów z zaburzeniami rozwoju poznawczego pozostaje wysoki. Otwarte pozostaje pytanie o korzystny wpływ wczesnej transplantacji wątroby na dalsze rokowanie.

[Źródło: Orphanet 2014]

Leczenie i cele leczenia

Podstawę leczenia stanowi odwrócenie katabolizmu poprzez zaprzestanie podaży białek i włączenie dożylnych płynów zawierających niebiałkowe źródło kalorii. W leczeniu hiperamonemii stosuje się benzoesan sodowy, karbamylloglutaminian lub hemodializy. Leczenie żywieniowe. a w szczególności restrykcja białka ma kluczowe znaczenie w przewlekłym leczeniu pacjentów z acydurią propionową. Należy regularnie monitorować wzrastanie pacjentów. W detoksyfikacji stosuje się suplementację karnityną. Zastosowanie odpowiedniej terapii poprawia sprawność intelektualną pacjentów.

[Źródło: Orphanet 2014]

3.1.6. Deficyt translokazy karnityny

Definicja

Deficyt translokazy karnityny, zwany także niedoborem translokazy karnitynoacylokarnitynowej (ang. *carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, CACT deficiency*) ICD-10 E71.4, jest to zagrażające życiu dziedziczne zaburzenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, objawiające się zwykle w okresie noworodkowym poprzez wystąpienie ciężkiej hipoglikemii hipoketotycznej, hiperamonemii, kardiomiopatią i zaburzeniem rytmu serca, zaburzeniem funkcji wątroby, osłabieniem mięśni szkieletowych i encefalopatią. Niedobór CACT należy do chorób rzadkich.

[Źródło: Orphanet 2014]

Epidemiologia

Częstość występowania niedoboru CACT nie jest znana. Do początku roku 2014 opisano mniej niż 60 przypadków wystąpienia choroby na świecie.

[Źródło: Orphanet 2014]

Etiologia i patogeneza

Niedobór CACT jest spowodowany wystąpieniem mutacji w genie SLC25A20 (3p21.31). CACT jest zlokalizowany na wewnętrznej błonie mitochondrialnej i odpowiada za wymianę karnityna/acylokarnityna przez tę błonę. Enzym ten jest kluczowym elementem cyklu karnitynowego, regulującego transport długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do wnętrza mitochondriów, gdzie następnie zachodzi beta-oksydacja tych kwasów. Wystąpienie łagodniejszego fenotypu jest możliwe w przypadku zachowania istotnej aktywności enzymatycznej zmutowanego białka.

[Źródło: Orphanet 2014]

Obraz kliniczny

Objawy u większości chorych z niedoborem CACT pojawiają się w pierwszych 48 godzinach życia. Najczęściej występuje wówczas hipoglikemia hipoketotyczna, hiperamonemia, kardiomiopatia wraz z zaburzeniami rytmu serca, uszkodzenie mięśni szkieletowych, zaburzenia czynności wątroby oraz hipotermia. Obserwuje się także objawy neurologiczne wraz z encefalopatią, padaczką i opóźnieniem rozwoju. Czasem choroba objawia się nagłą śmiercią niemowląt.

Czasem występuje też rzadszy, ale łagodniejszy fenotyp, który objawia się w okresie niemowlęcym bądź we wczesnym dzieciństwie. Rozpoczyna się epizodami hipoglikemii hipoketotycznej i hiperamonemii, które są często indukowane poprzez okresy pozostawania na czczo lub poprzez przebieg innej choroby.

[Źródło: Orphanet 2014]

Rozpoznanie

U osób chorych na niedobór CACT stwierdza się nieswoistą acydurię dikarboksyłową. Analiza pochodnych acylokarnitynowych we krwi wykazuje bardzo dużą frakcję acylową ze znacznie podwyższoną zawartością pochodnych C16, C18, C18:1. Stężenie wolnej karnityny jest bardzo małe. Potwierdzenie rozpoznania jest możliwe dzięki oznaczeniu aktywności określonych enzymów w hodowlach fibroblastów lub limfocytów, bądź poprzez wykazanie obecności dwóch patogennych mutacji w genie SLC25A20.

Bardzo istotne jest wykluczenie postaci noworodkowych oraz ciężkiego niemowlęcego niedoboru transferazy palmitoilokarnitynowej II (ang. *carnitine palmitoyltransferase II, CPT II*), ponieważ w schorzeniach tych występuje taki sam profil pochodnych acylokarnitynowych jak w CACT. Klinicznie CACT i CPT II są praktycznie nierozróżnialne, lecz czasem w CPT II występują wady rozwojowe, które nie są obserwowane w CACT.

Ze względu na to, że niedobór CACT jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, możliwe jest poradnictwo genetyczne. W przypadku, gdy stwierdzono występowanie dwóch patogennych mutacji w rodzinie, możliwe jest rozpoznanie prenatalne na podstawie analizy mutacji w wycinkach kosmówki.

Diagnostyka deficytu translokazy karnityny jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

[Źródło: Orphanet 2014, PBPN 2015]

Rokowanie

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.

[Źródło: Orphanet 2014]

Leczenie i cele leczenia

W leczeniu niedoboru CACT konieczne jest ścisłe przestrzeganie zakazu dłuższego przebywania na czczo, a także wprowadzenie diety o niskiej zawartości długłańcuchowych kwasów tłuszczowych, uzupełnionej średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi, przy czym preparat powinien zawierać jak najmniej kwasów tłuszczowych o długości łańcucha C10 i C12, ponieważ spożywanie znacznych ilości tych kwasów może prowadzić do dekompensacji metabolicznej. Zalecana jest suplementacja karnityną. Podczas ostrego napadu choroby podaje się glukozę dożylnie w celu zapobiegnięcia lipolizie.

[Źródło: Orphanet 2014]

[Źródło: OT.431.4.2016]

3.1.7. Zespół MELAS

Definicja

Zespół MELAS (miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa i udar) jest rzadkim postępującym zaburzeniem wielonarządowym, charakteryzującym się encefalomiopatią, kwasicą mleczanową i epizodami podobnymi do udaru mózgu. Inne cechy obejmują endokrynopatię, choroby serca, cukrzycę, utratę słuchu oraz objawy neurologiczne i psychiatryczne.

[Źródło: Orphanet 2013]

Epidemiologia

Częstość występowania zespołu MELAS na świecie wynosi 1-9/1 000 000. To jeden z bardziej powszechnych stanów spośród chorób mitochondrialnych, które ujawniają się i występują przede wszystkim u dzieci. Część zachorowań dotyczy młodzieży, niemniej jednak choroby mitochondrialne mogą również występować u osób dorosłych.

[Źródło: Orphanet 2013, Wieremiejczyk 2008]

Etiologia i patogenez

MELAS jest powodowany przez mutacje w mitochondrialnym DNA (mtDNA) i dlatego jest przenoszony przez dziedziczenie macierzyńskie (zwane również dziedziczeniem mitochondrialnym). Ten rodzaj dziedziczenia dotyczy wszystkich stanów spowodowanych przez geny w mtDNA. Mitochondria to struktury w każdej komórce, które zamieniają cząsteczki w energię, a każda zawiera niewielką ilość DNA. Warunki wynikające z mutacji w mtDNA mogą pojawiać się w każdym pokoleniu rodziny i mogą wpływać zarówno na mężczyzn, jak i kobiety. W większości przypadków osoby z MELAS dziedziczą zmieniony mitochondrialny gen od matki. Rzadziej choroba wynika z nowej mutacji w genie mitochondrialnym i występuje u osoby bez historii MELAS w rodzinie. Opisano około 30 różnych patogennych mutacji w obszarze mtDNA związanych z tą chorobą, które występują w genach kodujących cząsteczki tRNA i niektóre podjednostki łańcucha oddechowego. Najczęściej występującą jest mutacja punktowa 3243A→G w genie mitochondrialny kodującym tRNA^{Leu}, której obecność stwierdza się w 80% przypadkach tej choroby.

[Źródło: Orphanet 2013, Wojewoda 2011]

Obraz kliniczny

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. Większość dotkniętych nią osób doświadcza epizodów podobnych do udaru rozpoczynających się przed 40 rokiem życia. Epizody te mogą obejmować czasowe osłabienie mięśni po jednej stronie ciała, zmienioną świadomość, zaburzenia widzenia, drgawki i silne bóle głowy przypominające migreny. Powtarzające się epizody mogą stopniowo uszkadzać mózg, prowadząc do utraty wzroku, problemów z poruszaniem się i utraty funkcji intelektualnych.

Wiele osób z MELAS cierpi na nagromadzenie kwasu mlekowego (kwasica mleczanowa). Może to prowadzić do wymiotów, bólu brzucha, silnego zmęczenia, osłabienia mięśni i trudności w oddychaniu. Mogą również wystąpić skurcze mięśni, zaburzona koordynacja mięśni, utrata słuchu, problemy z sercem i nerkami, cukrzyca i zaburzenia równowagi hormonalnej.

[Źródło: Orphanet 2013]

Rozpoznanie

Choroby mitochondrialne są bardzo trudne do rozpoznania, szczególnie w przypadku osób dorosłych, u których występują znacznie rzadziej niż u dzieci i młodzieży, ponadto obraz choroby jest u nich nieco odmienny i rzadko odpowiada klasycznym zespołom opisywanym w literaturze. W diagnostyce chorób mitochondrialnych stosuje się: badanie krwi, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (poziom białka, poziom kwasu mlekowego), EKG, EMG, badania obrazowe (TK, MRI), badanie dna oka, biopsję mięśnia oraz badanie mtDNA izolowanego z krwi pacjenta.

[Źródło: Wieremiejczyk 2008]

Rokowanie, leczenie i cele leczenia

Obecnie nie istnieją skuteczne metody leczenia chorób mitochondrialnych. W praktyce klinicznej zaleca się pacjentom aktywność fizyczną. Równocześnie stosuje się leczenie paliatywne, polegające na łagodzeniu objawów poprzez interwencję farmakologiczną i chirurgiczną oraz na usuwaniu i neutralizowaniu szkodliwych metabolitów. Ze względu na towarzyszący chorobom mitochondrialnym deficyt energetyczny podaje się pacjentom metabolity i kofaktory takie jak CoQ10, idebenon, L-karnityna i witaminy. Chorobom mitochondrialnym towarzyszy również zwiększona produkcja RFT w mitochondriach i stres oksydacyjny, któremu próbuje się przeciwdziałać podając akceptory elektronów (witaminy E,C, bursztynian) i związki o właściwościach antyoksydacyjnych (CoQ10, idebenon, MitoQ, glutation).

[Źródło: Wojewoda 2011]

3.2. Liczebność populacji

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniami: 3-metylokrotonylo-glicynuria (MCC), acyduria glutarowa I (GA I), acyduria izowalerianowa (IVA), acyduria metylomalonowa (MMA), acyduria propionowa (PA), deficyt translokazy karnityny (CACT), zespół MELAS. Oszacowania ekspertów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Liczebność populacji z analizowanymi wskazaniami oraz liczebność populacji, w której oceniane technologie byłyby stosowane po objęciu jej refundacją, na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Żywności Klinicznego Dzieci			Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej		
	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
MCC	7	2	0	Wskazano na brak krajowych rejestrów nt. danych epidemiologicznych dot. ocenianych chorób		
GA I	15 - 20	2	100			
IVA	5	2	100			
MMA	4	2	100			

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książek Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Żywności Klinicznego Dzieci			Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
	10	2	100	
PA	10	2	100	
CACT	2	2	2*	
MELAS	25	3-5	100	

* prawdopodobnie jest to literówka w stanowisku eksperckim

MCC – 3-metylokrotonylo-glicynuria, **GA I** – acyduria glutarowa I, **IVA** – acyduria izowalerianowa, **MMA** – acyduria metylomalonowa, **PA** – acyduria propionowa, **CACT** – deficyt translokazy karnityny, **MELAS** – zespół MELAS

Wg danych NFZ otrzymanych pismem znak DGL.036.17.2018 2018.24006.MB z dnia 23.04.2018 r. liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym:

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

Należy przy tym wskazać na trudności związane z przypisaniem kodu wg klasyfikacji ICD-10 do rozpoznania: deficyt translokazy karnityny. Zgodnie z informacjami odnalezionymi na stronie Orpha.net, CACT przypisany jest kod E71.4, jednak zgodnie z danymi NFZ, przekazanymi pismem znak DGL.036.17.2018 2018.24006.MB z dnia 23.04.2018 r., liczba pacjentów z rozpoznaniem E71.4 w latach 2015-2017 wyniosła 0. Równocześnie wg danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia, w latach 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, w opinii analityków Agencji, deficyt translokazy karnityny najprawdopodobniej jest w Polsce określany kodem E71.3.

Tabela 2. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym E71.1, E71.3, E72.3, G71.3 w latach 2015-2017 wg danych NFZ

Rozpoznanie	2015	2016	2017	Średni wiek pacjentów (min; max) w latach	Średni odsetek pacjentów <18 r.ż.
E71.1 ¹	129	121	131	29 (0; 96)	75,85%
E71.3 ²	244	239	262	36,5 (0; 95)	66,31%
E72.3 ³	16	21	15	9,3 (0; 35)	94,23%
G71.3 ⁴	121	144	164	41,4 (1; 74)	bd
Razem	510	525	572	-	-

¹ inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach, w tym 3-metylokrotonyloglicynuria, kwasica metylomalonowa, kwasica propionowa, kwasica izowalerianowa

² zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych, w tym deficyt translokazy karnityny

³ zaburzenia przemian lizyny i hydroksylizyny, w tym acyduria glutarowa

⁴ miopatia mitochondrialna niesklasyfikowana gdzie indziej, w tym zespół MELAS

Biorąc pod uwagę, że wymienione powyżej kody ICD-10 zawierają również choroby nie będące przedmiotem niniejszej oceny, rzeczywista liczba pacjentów z analizowanymi wskazaniami będzie niższa niż przedstawiona w powyższej tabeli.

Tabela poniżej przedstawia dane otrzymane od Ministerstwa Zdrowia dotyczące liczby pacjentów, którzy złożyli wnioski dotyczące refundacji produktu L-Carnitine Crystalline, proszek á 1 g, w ramach importu docelowego w latach 2016 – marzec 2018 (pismo z dnia 7.03.2018 r., znak PLD.46434.1245.2018.AK). Należy zwrócić uwagę, że pacjenci <18 r.ż. stanowili ok. 88% wszystkich pacjentów, którzy otrzymali zgodę na refundację produktu L-Carnitine Crystalline, co jest zbliżone do odsetka pacjentów <18 r.ż. z rozpoznaniem, w których mieszczą się analizowane jednostki chorobowe, oszacowanego na podstawie danych przekazanych przez NFZ pismem znak DGL.036.17.2018 2018.24006.MB z dnia 23.04.2018 r.

Tabela 3. Podsumowanie danych MZ dotyczących liczebności populacji, która uzyskała zgodę na import docelowy żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline w latach 2016 - marzec 2018

Wskazanie	Nazwa preparatu	Postać, dawka, opakowanie	Liczba wniosków – refundacja [rozpatrzonych pozytywnie]	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Wiek pacjentów [lata]
3-metylokrotonyloglicynuria – MCC	L-Carnitine Crystalline	proszek, fiołki á 1 g, opakowanie á 50 fiołek	8	6	5, 7, 9, 4, 20, 17
acyduria glutarowa I – GA I			49	13	3, 2, 15, 3, 6, 11, 9, 16, 9, 2, 13, 10, 3
acyduria izowalerianowa – IVA			24	8	4, 7, 9, 11, 5, 5, 12, 32
acyduria metylomalonowa – MMA			24	10	33, 3, 1, 3, 9, 10, 4, 32, 15, 6
acyduria propionowa – PA			31	9	9, 14, 9, 26, 9, 25, 10, 8, 6
deficyt translokazy karnityny – CACT			23	5	11, 4, 1, 9, 5
zespół MELAS			0*	1	17
Razem			159	52	-

* w przypadku wskazania: zespół MELAS Minister Zdrowia nie wydał decyzji dotyczącej refundacji

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Departament Polityki Zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia (pismo z dn. 17.04.2018, znak: PZP.4053.4.2018 PCz), w latach 2015-2017 w ramach realizowanego programu badań przesiewowych, rzadkie wady metaboliczne rozpoznano u 76 noworodków – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 4. Liczba noworodków, u których w latach 2015-2017 w ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2015-2018” stwierdzono wystąpienie rzadkich wad metabolicznych i wezwano do dalszej diagnostyki lub leczenia zapobiegawczego

Wskazanie	Liczba noworodków wezwanych do dalszej diagnostyki lub leczenia zapobiegawczego			RAZEM
	2015	2016	2017	
3-metylokrotonyloglicynuria – MCC	14	14	27	55
acyduria glutarowa I – GA I	3	3	0	6
acyduria izowalerianowa – IVA	5	4	0	9
acyduria metylomalonowa – MMA	2	0	2	4
acyduria propionowa – PA	0	2	0	2
deficyt translokazy karnityny – CACT	0	0	0	0

Wskazanie	Liczba noworodków wezwanych do dalszej diagnostyki lub leczenia zapobiegawczego			RAZEM
	2015	2016	2017	
RAZEM	24	23	29	76

Biorąc pod uwagę rozbieżność powyższych danych, należy wskazać, że oszacowanie rzeczywistej liczby pacjentów, chorujących na 3-metylokrotonylo-glicynurię (MCC), acydurię glutarową I (GA I), acydurię izowalerianową (IVA), acydurię metylomalonową (MMA), acydurię propionową (PA), deficyt translokazy karnityny (CACT) i zespół MELAS jest obarczone dużą niepewnością. Rzeczywista populacja docelowa może mieścić się w zakresie od ok. 50 chorych rocznie (dane MZ dot. importu docelowego) do kilkuset pacjentów rocznie (dane epidemiologiczne NFZ nie pozwalają na określenie dokładnej liczby, gdyż rozpoznania wg ICD-10 są znacznie szersze niż oceniane wskazania).

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline nie znajduje się w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w 2018 roku produkt ten był sprowadzany z zagranicy w ramach importu docelowego. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline.

Tabela 5. Informacje dotyczące żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline

Nazwa żywności specjalnego przeznaczenia medycznego	L-Carnitine Crystalline
Podmiot odpowiedzialny	SHS International Ltd *
Kod produktu	0261
Droga podania	Podanie dojelitowe
Skład jakościowy i ilościowy	W 100 g produktu znajduje się 100 g L-karnityny. 100 g produktu dostarcza 356 kcal.
Opakowanie	50 fiolek po 1g
Postać farmaceutyczna	Biały krystaliczny proszek
Wskazania	Do stosowania w przypadku konieczności suplementacji L-karnityną
Przygotowanie preparatu	L-Carnitine Crystalline jest rozpuszczalna w wodzie. Należy rozpuścić 250 g produktu w 100 ml wody o temperaturze 20°C.
Dawkowanie	Uzależnione od wieku, masy ciała, schorzenia
Środki ostrożności	Należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza. Nie można stosować jako jedyne źródło pożywienia. Preparat nie nadaje się do podawania pozajelitowego.

* SHS International Ltd jest producentem preparatu widniejącym na etykiecie leku przekazanej Agencji przez MZ pismem znak PLD.46434.1245.2018.2.AK z dn. 06.04.2018, natomiast dystrybutorem preparatu prawdopodobnie jest firma Nutricia (na co wskazują informacje uzyskane od eksperta klinicznego i źródła internetowe, m.in. <https://uk.globaldatabase.com/company/shs-international-ltd>, <https://rejestrzp.gis.gov.pl/index.php/szukaj/shs>, <https://www.lekarna.cz/l-karnitin-1x1gm-roztok/>)

Źródło: ulotka (styczeń 2013) produktu L-Carnitine Crystalline, przekazana przez Ministerstwo Zdrowia, pismem z dn. 6.04.2018, znak: PLD.46434.1245.2018.2.AK

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ żywność specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline (proszek á 1 g) była sprowadzana dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego. W latach 2016 – marzec 2018 Minister Zdrowia wydał 159 zgód dla 52 indywidualnych pacjentów w wieku od 1 do 33 lat (z czego pacjenci <18 r.ż. stanowili 88,5%).

Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline była przedmiotem oceny Agencji w 2016 roku 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). Uzyskała negatywną opinię zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji. Szczegółowe informacje w tym zakresie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące L-Carnitine Crystalline

Rok oceny	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
2017	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2017 z dnia 30 stycznia 2017 r.</p> <p>Rada Przejrzystości uznała za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline, fiołki 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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), <p>przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>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.</p>	<p>Rekomendacja nr 7/2017 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 7 marca 2017 r.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomendował wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznał, że dostępne dowody nie uzasadniają wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline w wyżej wymienionych wskazaniach.</p>

5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie dwóch ekspertów klinicznych.

Tabela 7. Opinia ekspertów klinicznych

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Janusz Książek Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego Dzieci	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	MCC	<ul style="list-style-type: none"> Dieta niskobiałkowa z preparatem aminokwasowym (bez zawartości leucyny) i z suplementacją karnityny (100 mg/kg/d) Dieta niskobiałkowa z suplementacją karnityny (100 mg/kg/d), stosuje 28% pacjentów IP-CZD, Suplementacja karnityny (100 mg/kg/d), stosuje 0% pacjentów IP-CZD <p>UWAGA: Leczenie karnityną może nie być konieczne</p>	<p>Standardem leczenia pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu jest stosowanie preparatów, które są zarejestrowane jako leki lub środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego do leczenia wrodzonych wad metabolizmu.</p> <p>W przypadku L-karnityny, obecnie tylko preparat L-Carnitine Crystalline jest wg mojej wiedzy zarejestrowany do leczenia różnych wrodzonych wad metabolizmu, wymagających podaży karnityny. Wskazaniem do jej stosowania są te wrodzone wady metabolizmu, w przebiegu których dochodzi do pierwotnego (jak deficyt transportera karnityny; CUD) lub wtórnego niedoboru karnityny wolnej; jak np. acydurie organiczne (w tym acyduria glutarowa typu I, acyduria izowalerianowa, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa i 3-metylokrotonyloglicynuria), zaburzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych (w tym deficyt translokazy karnityna-acylokarnityna; CACT). L-karnityna pełni też ważną funkcję odtruwającą (np. w acyduriach organicznych jw.), eliminując toksyczne metabolity oraz zwiększając pulę wewnątrzmitochondrialnego koenzymu A.</p>
	GA I	<ul style="list-style-type: none"> Dieta niskobiałkowa z preparatem aminokwasowym (bez zawartości lizyny, z niską zawartością tryptofanu) z suplementacją karnityny (100 mg/kg/d) Dieta niskobiałkowa z suplementacją karnityny (100 mg/kg/d) 	<p>W zespole MELAS jako chorobie mitochondrialnej nie ma bezwzględnych wskazań do stosowania L-karnityny. Mogą one pojawić się w przypadku wtórnego niedoboru karnityny wolnej (związanej np. z dietą czy używanymi lekami obniżającymi ich pulę) w organizmie pacjenta z zespołem MELAS. Wówczas jednak można zastosować inne niż preparat L-Carnitine Crystalline preparaty zawierające L-karnitynę (suplementy diety), zwłaszcza gdy pacjentem jest osoba dorosła, a okres stosowania L-karnityny jest krótki. Takim preparatem aktualnie dostępnym w aptekach jest Karnifort.*</p>
	IVA	Dieta niskobiałkowa z preparatem aminokwasowym (bez zawartości leucyny) i z suplementacją glicyny i karnityny (50-100 mg/kg/d), stosuje 100% pacjentów IP-CZD, technologia skuteczna	<p>Leczenie wielu wrodzonych wad metabolizmu to leczenie dietetyczne (w oparciu o środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego) i czasem farmakologiczne. Preparat L-Carnitine Crystalline należy do najczęściej stosowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego, ponieważ jest zarejestrowany we wszystkich wskazaniach wymagających podawania L-karnityny.</p>
	MMA	<ul style="list-style-type: none"> Dieta niskobiałkowa z preparatem aminokwasowym (bez zawartości waliny, metioniny, treoniny, z niską zawartością izoleucyny) i dodatkową suplementacją aminokwasową, w tym karnityny (50-100 mg/kg/d), stosuje 83% pacjentów IP-CZD, technologia skuteczna Podaż hydroksykobalaminy, technologia skuteczna u pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie witaminą B12, stosuje 1 pacjent IP-CZD 	
	PA	Dieta niskobiałkowa z preparatem aminokwasowym (bez zawartości waliny, metioniny, treoniny, z niską zawartością izoleucyny) i dodatkową suplementacją aminokwasową, w tym karnityny (nawet powyżej 100 mg/kg/d), stosuje 100% pacjentów IP-CZD, technologia skuteczna	
	CACT	Dieta z ograniczeniem LCT	
	MELAS	Preparat OTC - CoQ	
Technologia najtańsza		-	-
Technologia najskuteczniejsza		-	-

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książek Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego Dzieci	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Aktualnie dostępne opcje leczenia dietetycznego (o ile refundacją objęte są preparaty aminokwasowe) nie stanowią problemu. W większość w/w przypadków stosowanie karnityny jest konieczne. Pacjenci muszą być leczeni preparatem o odpowiednim składzie, czyli tzw. „czystą” karnityną (bez dodatkowych substancji aktywnych). Na polskim rynku szeroko dostępne są suplementy dla sportowców lub osób odchudzających się, często zawierają one dodatkowe substancje aktywne, problemem jest ich podaż przez gastrostomię odżywczą lub zgłębnik nosowo-żołądkowy (np. tabletki są duże, nie daje się ich rozkruszyć), nie są środkami przeznaczenia medycznego, ich odbiorcą nie powinna być grupa chorych dzieci.</i>	
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Dostępność omawianego preparatu.</i>	<i>Systemowym rozwiązaniem w ochronie zdrowia, które potencjalnie powinno przynieść poprawę sytuacji pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu, jest w mojej opinii przyjęcie i wdrożenie Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich.</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>BRAK WE WSKAZANIACH umieszczonych w formularzu:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwotnego deficytu karnityny, • Innych zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych (gdzie jest bezwzględnie konieczna), • Części chorych dzieci (ok. 60%) pozostających na całkowitym żywieniu pozajelitowym (domowym) – około 80 - 100/rok <i>UWAGA: Skuteczność leczenia w MELAS jest niepotwierdzona. Każda choroba mitochondrialna (w tym MELAS) może być warunkowym wskazaniem do podawania karnityny.</i>	
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	BRAK	
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwotny deficyt karnityny, • Inne zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych, • Przewlekłe całkowite żywienie pozajelitowe (w tym długotrwałe żywność pozajelitowo noworodki – w warunkach szpitalnych) 	
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii	Nie wiem.	

* zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie GIS podmiot odpowiedzialny dla preparatu Karnifort ubiegał się o jego zakwalifikowanie jako dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego, jednakże preparat nie spełnia niezbędnych wymagań (<https://rejestrzp.gis.gov.pl/index.php/szukaj/Karnifort>)

MCC – 3-metylokrotonylo-glicynuria, **GA I** – acyduria glutarowa I, **IVA** – acyduria izowalerianowa, **IP-CZD** - Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, **MMA** – acyduria metylomalonowa, **PA** – acyduria propionowa, **CACT** – deficyt translokazy karnityny, **MELAS** – zespół MELAS

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <http://www.g-i-n.net>
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>
- <https://www.tripdatabase.com>
- www.guideline.gov
- <http://www.pnmedycznych.pl/>
- www.orjd.com
- www.english.prescrire.org/en
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

W raporcie nr OT.431.4.2016 wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 9-10.01.2017 r., natomiast w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne w dniach 18-19.04.2018 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *carnitine*, *3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency*, *glutaric aciduria*, *isovaleric aciduria*, *methylmalonic aciduria*, *propionic aciduria*, *carnitine-acylcarnitine translocase deficiency*, *MELAS*. W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje odnoszące się do zespołu MELAS, natomiast dla pozostałych wskazań nie odnaleziono wytycznych aktualniejszych, od tych przedstawionych w raporcie nr OT.431.4.2016. Nie odnaleziono rekomendacji polskich. Rekomendacje są spójne pod kątem siły zaleceń i, o ile w zaleceniach wskazano siłę rekomendacji, są to głównie niskiej jakości dane pochodzące z badań retrospektywnych i opisów przypadków lub serii przypadków. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dotyczące zespołu MELAS przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast opis pozostałych rekomendacji został przytoczony z raportu nr OT.431.4.2016 w skróconej formie.

Tabela 8. Przegląd zaleceń wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zespół MELAS	
<p>MMS 2014 (Stany Zjednoczone) <i>Konflikt interesów:</i> <i>Zamieszczono informację o konflikcie interesów</i></p>	<p><u>Leczenie udaru mitochondrialnego:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W epizodach udaropodobnych w pierwotnej chorobie mitochondrialnej w obrazie MRI zazwyczaj obserwowane są nieprawidłowości. 2. Podawanie chlorowodorku IV argininy powinno odbywać się w trybie pilnym w ostrej fazie epizodu udaropodobnego związanego z mutacją MELAS m.3243 A> G w genie MTTL1 i rozważane w epizodzie udaropodobnym, związanym z innymi pierwotnymi cytopatiami mitochondrialnymi, gdy inne jego przyczyny zostały wykluczone. Stan pacjenta należy ocenić ponownie po 3 dniach ciągłej terapii IV. 3. Należy rozważyć stosowanie codziennej doustnej suplementacji arginina w celu zapobiegania udarom w zespole MELAS. 4. Rola następujących poziomów argininy i cytruliny w osoczu oraz doustna suplementacja cytrulina w leczeniu zespołu MELAS wymaga dalszych badań. <p><u>Stosowanie witamin i ksenobiotyków (we wszystkich chorobach metabolicznych):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Koenzym Q10 powinien być stosowany u większości pacjentów z rozpoznaniem choroby mitochondrialnej, a nie wykorzystywany wyłącznie w leczeniu pierwotnego niedoboru koenzymu Q10 (...) 2. ALA i ryboflawina powinny być stosowane u pacjentów z chorobą mitochondrialną. 3. Kwas foliowy należy rozważyć u pacjentów z chorobami mitochondrialnymi z objawami OUN i rutynowo stosowany u pacjentów z udokumentowanym niedoborem CSF lub ze stanami chorobowymi związanymi z tym niedoborem. 4. L-karnitynę należy stosować u pacjentów z chorobą mitochondrialną, gdy występuje udokumentowany niedobór, a poziom powinien być monitorowany podczas leczenia. 5. Rozpoczynając terapię suplementacyjną, należy, o ile to możliwe, włączać suplementy po kolei, biorąc pod

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	uwagę stan kliniczny pacjenta (...) Siła rekomendacji: brak informacji
MMS CDWG 2013 (Stany Zjednoczone) <i>Konflikt interesów: bd</i>	L-arginina jest powszechnie stosowana u pacjentów podczas udaru metabolicznego. Większość klinicystów stosuje także codzienną doustną suplementację L-argininą jako środek zapobiegawczy u swoich pacjentów z historią udarów metabolicznych – część lekarzy ogranicza jej stosowanie do pacjentów z zespołem MELAS. Siła rekomendacji: brak informacji
Koenig 2016 (Stany Zjednoczone) <i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</i>	<u>Rekomendacje dotyczące leczenia epizodów udaropodobnych u pacjentów z zespołem MELAS</u> Pacjenci ze stwierdzonym zespołem MELAS, u których występują jakiegokolwiek objawy sugerujące udar metaboliczny, powinni otrzymać dawkę nasycającą dożylnie podawanego chlorowodoru argininy. Chociaż optymalna dawka nie została określona, zalecany jest bolus 0,5 g / kg podawany w ciągu 3 godzin od wystąpienia objawów. Badania obrazowe mogą być pomocne w określeniu, czy występuje ostry epizod udaropodobny; jednak leczenie argininą nie powinno być opóźnione w przypadku przeprowadzania badań obrazowych. Normalne bolusy soli należy podawać dożylnie, aby utrzymać perfuzję mózgową; pacjent powinien otrzymać także dawkę płynów zawierających dekstrozę, tak szybko, jak to możliwe, aby odwrócić trwający lub zbliżający się katabolizm (nawet w przypadku euglikemii). Jeśli w obrazie klinicznym u pacjenta zaobserwowano zmiany stanu psychicznego, należy natychmiast wykonać badanie elektroencefalograficzne, aby ocenić podkliniczny (niekonwulsyjny) stan padaczkowy, który jest częstą przyczyną zmian stanu psychicznego u pacjentów z zespołem MELAS. Po początkowym podaniu bolusa argininowego, dodatkowe 0,5 g / kg należy podawać w ciągłym wlewie przez 24 godziny przez następne 3 do 5 dni. Chociaż nie ma klinicznych dowodów na to, jak długo kontynuować dawkę podtrzymującą argininy, większość specjalistów zaleca kontynuowanie leczenia przez co najmniej 3 dni. Jeśli objawy kliniczne utrzymują się po 3 dniach, należy rozważyć ponowne badanie obrazowe w celu oceny progresji udaru i kontynuowania leczenia argininą przez łącznie 5 dni. Pacjentów można przenieść na doustną L-argininę w dawce 1 do 1 po upewnieniu się, że polykanie jest bezpieczne i tolerowane jest przyjmowanie doustne. Gdy pacjent z zespołem MELAS doświadczył pierwszego udaru mózgu, argininę należy podawać profilaktycznie w celu zmniejszenia ryzyka nawracających epizodów udaropodobnych. Zaleca się codzienną dawkę od 0,15 do 0,30 g / kg podawaną doustnie w 3 dawkach podzielonych. Siła rekomendacji: brak informacji

ALA – kwas alfa-liponowy, MMS – ang. *Mitochondrial Medicine Society*, MMS CDWG – ang. *Mitochondrial Medicine Society Clinical Directors Working Group*

Podsumowanie rekomendacji:

- **rekomendacje dotyczące 3-metylokrotonylo-glicynurii (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 skutkowało kliniczną poprawą poza wyrównaniem niedoboru karnityny.

- **rekomendacje dotyczące acydurii glutarowej typu I:**

Odnaleziono 4 rekomendacje (publikację N. Boy 2016, brytyjską BIMDG 2013, niemiecką Kölker 2011 oraz europejską 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.

- **rekomendacje dotyczące acydurii izowalerianowej:**

Odnaleziono 1 rekomendację (brytyjską 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.

- **rekommendacje dotyczące acydurii metylomalonowej:**

Odnaleziono 2 rekomendacje (publikację Baumgartner 2014 oraz brytyjską 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.

- **rekommendacje dotyczące acydurii propionowej:**

Odnaleziono 4 rekomendacje (publikację Baumgartner 2014, amerykańską NIH 2012, publikację Reid Sutton 2012 oraz brytyjską 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.

- **rekommendacje dotyczące deficytu translokazy karnityny (CACT)**

Odnaleziono 2 rekomendacje (amerykańską IDPH 2012 i europejską 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.

- **rekommendacje dotyczące zespołu MELAS:**

Odnaleziono 3 rekomendacje (amerykańskie MMS 2014 i MMS CDWG 2013 oraz publikacja 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.

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniach 19-20.04.2018 r. analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. Zastosowano następujące słowa kluczowe: *carnitine*, *3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency*, *glutaric aciduria*, *isovaleric aciduria*, *methylmalonic aciduria*, *propionic aciduria*, *carnitine-acylcarnitine translocase deficiency*, *MELAS*.

Wyszukiwanie przeprowadzono na następujących stronach:

- Australia:
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), <http://www.pbs.gov.au>;
 - Australia – Medical Services Advisory Committee (MSAC), <http://www.msac.gov.au>;
- Francja:
 - Haute Autorité de Santé (HAS), <http://www.has-sante.fr/>;
- Kanada:
 - Ontario-Ministry of Health and Long-Term Care, <http://www.health.gov.on.ca/en>;
 - Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH), <https://www.cadth.ca/>;
- Nowa Zelandia:
 - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), <http://www.pharmac.govt.nz>;
- Wielka Brytania:
 - The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/guidance>;
 - Scottish Medicines Consortium (SMC), <http://www.scottishmedicines.org.uk>;
 - NHS - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia:
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) Ireland, <http://www.ncpe.ie>;
- Holandia:
 - Zorginstituut Nederland (ZN), <http://www.zorginstituutnederland.nl>;
- Niemcy:
 - Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) – <https://www.g-ba.de/>;
 - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) <https://www.iqwig.de/>.

W wyniku wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli francuskie pozytywne rekomendacje finansowe HAS 2005, HAS 2013 i HAS 2015 dotyczące stosowania preparatu Levocarnil (L-karnityna, 100 mg/ml roztwór doustny, roztwór do iniekcji 1 g/5 ml).

Tabela 9. Rekomendacje refundacyjne dotyczące L-karnityny

Organizacja, rok	Treść rekomendacji
HAS 2015, 2013, 2005 konfl kt interesów: bd	Rekomendacja dotyczy stosowania 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 - niedobory beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. W 2015 roku HAS rekomendował finansowanie Levocarnilu na poziomie 65% podtrzymując stanowisko z 2013 i 2005 roku. Uzasadnienie: Niedobory karnityny są poważnym problemem zdrowotnym mogącym wpływać na przeżycie pacjentów. Oceniane produkty stanowią element terapii substytucyjnej. Levocarnil jest leczeniem pierwszego wyboru i brak jest opcji alternatywnych.

Podsumowanie rekomendacji dotyczących finansowania:

W pozytywnej francuskiej rekomendacji HAS 2015 zwrócono uwagę na to, że niedobory karnityny są poważnym problemem zdrowotnym mogącym wpływać na przeżycie pacjentów, a Levocarnil (L-karnityna, 100 mg/ml roztwór doustny, roztwór do iniekcji 1g/5 ml) jest leczeniem pierwszego wyboru, przy braku opcji alternatywnych.

Ponadto w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono informację z 2017 r. wydaną przez 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 roku. Na aktualnym wykazie leków finansowanych w lecznictwie szpitalnym (Pharmaceutical Schedule, Section H - Hospital Medicines List, May 2018) znajdują się następujące postacie L-karnityny do stosowania doustnego: Levocarnitine kapsułki 500 mg, roztwór doustny 1000 mg/1ml, roztwór doustny 1100 mg /15 ml.

Odnaleziono również informację, że 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. Analitycy nie odnaleźli jednak pełnej treści uzasadnienia dla rekomendacji.

Na aktualnym wykazie leków finansowanych w ramach kanadyjskiego The Exceptional Access Program (EAP) z marca 2018 r. znajdują się następujące postacie L-karnityny do stosowania doustnego: Carnitor 100 mg/ml roztwór doustny, Cartnitor 330 mg tabletki.

Źródło:

<https://www.pharmac.govt.nz/tools-resources/forms/exceptional-circumstances/nppa-decisions/>

<http://www.pharmac.govt.nz/2018/05/01/HML.pdf>

http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/funded_drug/fund_inherited_drug.aspx

http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/docs/eap_dins_list.xlsx

8. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z treścią zlecenia raport dotyczy zasadności wydania zgody na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego 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. W opinii ekspertów i na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych (Rozdziały 5 i 6) nie ma technologii alternatywnej w tych wskazaniach dla L-karnityny. Na rynku polskim L-karnityna jest dostępna w postaci żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, 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.

Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej Prof. J. Sykut-Cegielska wskazuje, że *wszystkie preparaty zawierające L-karnitynę, dostępne w dużej liczbie na rynku (głównie w sklepach dla sportowców, ale też w aptekach) są suplementami diety, a więc nie spełniają wymogów koniecznych w przypadku produktów leczniczych pod względem skuteczności, ale i bezpieczeństwa stosowania, zwłaszcza u osób z genetycznie uwarunkowanymi chorobami i zwłaszcza u dzieci. Ponadto preparaty karnityny zawierają różne dodatkowe substancje, jak chrom, selen, tauryna, ornityna, arginina, pirydoksyna itp., a ich faktyczny skład często jest nieznan. Nie przeprowadzono żadnych badań (...) nad bezpieczeństwem przewlekłego ich stosowania u pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu. Często wymagają oni podawania dużych dawek L-karnityny (np. ok. 100 mg/kg/dobę), a zgodnie z zaleceniami producentów suplementów diety są one wskazane tylko dla dorosłych, a dawkowanie jest jednolite.*

Zgodnie z opinią Prof. J. Sykut-Cegielskiej: *Standardem leczenia pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu jest stosowanie preparatów, które są zarejestrowane jako leki lub środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego do leczenia wrodzonych wad metabolizmu.* Wg opinii Prof. J. Sykut-Cegielskiej suplementy diety (w tym dostępny w Polsce Karnifort zawierający winian L-karnityny) można zastosować jedynie w zespole MELAS, który jako choroba mitochondrialna nie ma bezwzględnych wskazań do stosowania L-karnityny. Z tym że głównie u pacjentów dorosłych i przy krótkim okresie stosowania. Tymczasem z danych MZ wynika, że pacjenci dla których sprowadzonych w latach 2016 – marzec 2018 produkt L-Carnitine Crystalline byli to głównie pacjenci pediatryczni (pacjenci <18 r.ż. stanowili 88,5%).

Podsumowując w ocenianych wskazaniach brak jest alternatywnych technologii medycznych (alternatywą jest brak suplementacji L-karnityną). Jedynie w przypadku zespołu MELAS, w którym długotrwała suplementacja L-karnityną nie jest niezbędna, zgodnie z opinią eksperta można zastosować suplementy diety, z tym że krótkotrwale i głównie u pacjentów dorosłych.

Zdaniem Prof. J. Sykut-Cegielskiej: *Obecnie w przedmiotowych wskazaniach (poza zespołem MELAS) tylko preparat L-Carnitine Crystalline daje gwarancję bezpieczeństwa i skuteczności.*

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących stosowania żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline (L-karnityna) 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, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline, Embase i Cochrane Library.

Przeszukanie wymienionych baz informacji medycznej przeprowadzono 10 i 11 kwietnia 2018 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem poszczególnych populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem ocenianych punktów końcowych oraz komparatorów, aczkolwiek w kryteriach kwalifikacji nie uwzględniano badań oceniających zmianę parametrów biochemicznych.

W związku z prowadzoną w 2017 roku oceną preparatu 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) w niniejszym opracowaniu dokonano aktualizacji przeprowadzonej w 2017 roku analizy skuteczności i bezpieczeństwa (do analizy włączano doniesienia naukowe opublikowane po 2016 roku). Z kolei dla wskazania zespół MELAS włączano wszystkie publikacje spełniające kryteria (bez ograniczeń czasowych).

Tabela 10 Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu na podstawie schematu PICOS

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Populacja pacjentów z 3-metylokrotonylo-glicynurią, acydurią glutarową I, acydurią izowalerianową, acydurią metylomalonową, acydurią propionową, deficytem translokazy karnityny i/lub zespołem MELAS	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	L-karnityna	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Komparator	Nie ograniczono	Brak
Punkty końcowe	Informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania L-karnityny	Brak
Typ badań	Nie ograniczono Komentarz: Opisy przypadków uwzględniano w razie, gdy w raporcie OT.431.4.2016 nie uwzględniono doniesień naukowych wyższego poziomu wiarygodności	Brak
Inne	Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim Publikacje opublikowane po 4 stycznia 2017 (dla zespołu MELAS – bez ograniczeń czasowych) Komentarz: Ograniczenie dotyczące daty publikacji wprowadzono, ze względu na wyszukiwanie przeprowadzone w dn. 4 stycznia 2017 w analogicznych wskazaniach na potrzeby raportu OT.431.4.2016 – za wyjątkiem doniesień naukowych dotyczących zespołu MELAS	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia

Wyszukiwanie wykonano oddzielnie dla poszczególnych jednostek chorobowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale skrótkowo przedstawiono wyniki przeprowadzonego na potrzeby niniejszego opracowania wyszukiwania oraz ww. analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzonej w 2017 roku (raport OT.431.4.2016).

9.2.1. 3-metylokrotonylo-glicynuria (MCC)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. Poniżej przedstawione wyniki zostały zaczerpnięte z raportu OT.431.4.2016.

Tabela 11. Skrótkowa charakterystyka badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa – 3-metylokrotonylo-glicynuria (3-MCCD)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania uwzględnione w raporcie OT.431.4.2016			
<p>Thomsen 2014 Źródło finansowania: Research Committee at the National Hospital, Torshavn, Faroe Islands</p>	<p>- badanie prospektywne, jednoramienne <u>Interwencja:</u> • L-karnityna (1g) doustnie t.d.s w dawkach od 33 do 46 mg/kg/dzień <u>Czas obserwacji:</u> 3 m-ce</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> • dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną 3-MCCD <u>Liczba pacjentów:</u> 13 Pacjenci byli podzieleni na dwie podgrupy: • 5-ciu pacjentów nigdy wcześniej nie przyjmowało L-karnityny • 8-miu pacjentów nie przyjmowało L-karnityny w chwili kwalifikacji do badania, jednak zaprzestali jej stosowania na trzy miesiące przed rozpoczęciem badania.</p>	<p>- Odpowiedź na leczenie poprzez ocenę wyników testów diagnostycznych: • podstawowe badanie krwi (m.in. poziom hemoglobiny, mocznika, kreatyniny, elektrolitów, cholesterolu, kinazy kreatyniny); • badanie stężenia acylokarnityny w osoczu/moczu; • badanie stężenia kwasu 3-hydroksyzowalerianowego w moczu; • elektrokardiogram; • echokardiografia; • biopsje mięśni - Bezpieczeństwo</p>
<p>Kaushal 2010 Źródło finansowania: brak informacji</p>	Opis jednego przypadku – niemowlę ze zdiagnozowaną 3-metylokrotonylo-glicynurią, u którego zastosowano leczenie wysokimi dawkami witaminy B12 i B1, biotyny i karnityny.		
<p>Lehnert 1996 Źródło finansowania: Swiss National Science Foundation</p>	Opis jednego przypadku – 3-miesięczne niemowlę z 3-metylokrotonylo-glicynurią oraz napadami drgawek leczone fenobarbitem, klonazepamem, glicyną, biotyną oraz L-karnityną z dietą niskoproteinową.		
<p>Rutledge 1995 Źródło finansowania: General Clinical Research Center</p>	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).		

t.d.s. – 3 razy dziennie (ter die sumendum)

Podsumowanie z raportu OT.431.4.2016:

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.

9.2.2. Acyduria glutarowa I (GA I)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. Poniżej przedstawione wyniki zostały zaczerpnięte z raportu OT.431.4.2016.

Tabela 12. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa – acyduria glutarowa typu I

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania uwzględnione w raporcie OT.431.4.2016			
Kyllerman 1994 <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>	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 1996 <i>Źródło finansowania: Milupa AG</i>	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 karnitiny był obniżony u wszystkich zdiagnozowanych pacjentów.	Parametry biochemiczne
Kölker 2012 <i>Źródło finansowania: Kindness-for-Kids Foundation to Stefan Kölker i by European Commission via DG Sanco</i>	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.	Odpowiedź na leczenie
Boy 2013 <i>Źródło finansowania: Kindness for Kids Foundation, Munich, Germany, European Union for the project EIMD</i>	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.	Ocena wagi, długości ciała, obwodu głowy, parametry biochemiczne (aminokwasy oraz wolna i całkowita karnityna w osoczu, liczba krwinek, wapń, fosfor, albumina, alanina aminotransferaza i aminotransferazy asparaginianowa, żelazo i kinaza kreatynowa) i ocena diety.
Kyllerman 2004 <i>Źródło finansowania: Swedish Medical Research Council Project no. 10823, Folke Bernadotte Foundation, Sweden</i>	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	Odpowiedź na leczenie
Wang 2013 <i>Źródło finansowania: National Natural Science Foundation of China (No. 30872794), National Key Technology R & D Program of China during the Twelfth Five-year Plan Period (2012BAI09B04).</i>	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).	Parametry kliniczne i biochemiczne

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Strauss 2011 <i>Źródło finansowania: Amish and Mennonite communities of the Northeastern United States, Franklin and Marshall College Eyley Fund</i> <i>award to Joan Brumbaugh and a John D. and Catherine T. McArthur Foundation award to Holmes Morton, Applied Nutrition Corporation</i>	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.).	Parametry kliniczne i biochemiczne
Bijarnia 2008 <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>	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	Nasilenie niepełnosprawności oceniane przy pomocy skali Kyllermana
Kölker 2006 <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>	Międzynarodowe badanie przekrojowe (ang. <i>cross-sectional study</i>), w 35 ośrodkach leczenia chorób metabolicznych na podstawie standaryzowanych kwestionariuszy	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 pacj., Ameryka 65 pacj. Azja 26 pacj., Afryka 5 pacj.	Początek i neurologiczne następstwa ostrych kryzysów encefalopatycznych
Naughten 2004 <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>	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	Parametry kliniczne i biochemiczne
Hoffmann 1991 <i>Źródło finansowania: Deutsche Forschungsgemeinschaft, National Institutes of Health</i>	Opis serii przypadków	11 pacjentów z GA-I, 9 objawowych, 1 zdiagnozowany na podstawie badań przesiewowych, 1 zdiagnozowany przed wystąpieniem objawów choroby	Parametry kliniczne i biochemiczne
Heringer 2010 <i>Źródło finansowania: German Federal Ministry of Education and Research (#01GM0305); Dietmar-Hopp Foundation, St. Leon-Rot, and Kindness for Kids Foundation</i>	Badanie prospektywne	52 pacjentów z GA-I zdiagnozowanych na podstawie badań przesiewowych (32 kobiety, 23 mężczyzn). 51 bezobjawowych, 1 z przemijającą kwasicą mleczanową i drażliwością w ciągu 1 tygodnia życia	Przeżycie, wystąpienie ostrego kryzysu encefalopatycznego, nasilenie zaburzeń ruchu, niepełnosprawność motoryczna

Podsumowanie z raportu OT.431.4.2016:

Wnioski dotyczące postępowania w acydurii glutarowej typu 1 oparte są na wynikach pochodzących z badań niskiej jakości: prospektywnych (3) i retrospektywnych (3) i opisów serii przypadków (6).

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.

9.2.3. Acyduria izowalerianowa (IVA)

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

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa – acyduria izowalerianowa (IVA)

Badanie	Metodyka/Populacja/Punkty końcowe
Badania uwzględnione w raporcie OT.431.4.2016	
Berry 1998 <i>Źródło finansowania:</i> <i>Brak informacji</i>	Opis serii przypadków acydemii izowalerianowej (9 pacjentów 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).
Schwenk 1988 <i>Źródło finansowania:</i> <i>Kendall McGraw Pharmaceuticals, Public Health Service i Mayo Foundation</i>	Opis serii przypadków (pięciu pacjentów) niedoboru karnityny o różnej etiologii, w tym jeden z powodu acydurii izowalerianowej. Zastosowane leczenie obejmowało L-karnitynę w średniej dawce dobowej 80 ± 7 mg x kg ⁻¹ /dzień.
Badanie odnalezione w ramach niniejszego przeglądu	
Chinen 2017 <i>Źródło finansowania:</i> <i>Badanie niesponsorowane</i>	Opis przypadku acydemii 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.

Podsumowanie z raportu OT.431.4.2016:

Odnalezione badania o niskiej wiarygodności (*Berry 1988*, *Schwenk 1988*) wskazują na skuteczność suplementacji L-karnityną w podnoszeniu stężeń wolnej i całkowitej karnityny w osoczu oraz stężenia karnityny w krwinkach czerwonych. Średnie wartości ocenianych parametrów nie zawsze osiągały granice wartości prawidłowych. Wykazano również, że wczesne rozpoczęcie terapii u chorych niemowląt bez powikłań umożliwia ich prawidłowy rozwój umysłowy. U leczonych pacjentów, którzy przyjmowali glicynę zaraportowano znaczny spadek ataków kwasicy ketonowej wymagających hospitalizacji, dodanie suplementacji L-karnityną nie wpływało na występowanie różnic w liczbie ataków rocznie. W badaniach wykazano ponadto, że L-karnityna nie powoduje istotnych działań niepożądanych, a jej stosowanie jest przez większość pacjentów dobrze tolerowane.

Badanie odnalezione w ramach niniejszego przeglądu:

Chinen 2017

Opisano przypadek pacjenta z acydemią izowalerianową. 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 (przestrzegając stałej dawki) przez 10 lat. Monitorowanie pacjenta obejmowało MRI, echokardiografię oraz ocenę poziomu amoniaku, glicyny, wolnej karnityny oraz IVG we krwi.

Po połączeniu ww. suplementacji 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). Zaraportowano 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 MRI 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 ($p < 0,05$) między stężeniami amoniaku i glicyny, amoniaku i wolnej karnityny lub amoniaku i IVC.

W publikacji podkreślono, że podczas ostrej dekompensacji metabolicznej leczenie L-karnityną może zmniejszać poziom wolnego kwasu izowalerianowego, 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.

9.2.4. Deficyt translokazy karnityny (CACT)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. Poniżej przedstawione wyniki zostały zaczerpnięte z raportu OT.431.4.2016.

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa – deficyt translokazy karnityny (CACT)

Badanie	Metodyka/Populacja/Punkty końcowe
Badania uwzględnione w raporcie OT.431.4.2016	
Iacobazzi 2004 <i>Źródło finansowania:</i> National Institute of Health, Ministero dell'Istruzione	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.
Vitoria 2014 <i>Źródło finansowania:</i> Mitolab DGUI Comunidad de Madrid (Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów)	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).

Podsumowanie z raportu OT.431.4.2016:

W opisanych przypadkach zastosowanie diety bogatej w 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.

9.2.5. Acyduria propionowa

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

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do analizy skuteczności i bezpieczeństwa – acyduria propionowa

Badanie	Metodyka/Populacja/Punkty końcowe
Bernheim 2017 <i>Źródło finansowania:</i> brak informacji (autorzy publikacji zgłosili brak konfliktu interesów)	Opis jednego przypadku – noworodek ze zdiagnozowaną w 3. miesiącu życia acydurią propionową, u którego wprowadzono dietę niskobiałkową oraz zastosowano suplementację L-karnityną (150 mg/kg/dzień) i biotyną (1 mg/kg/dzień).

Badanie odnalezione w ramach niniejszego przeglądu:

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). Badanie ultrasonograficzne przeprowadzone w 8. miesiącu życia, po stosowanym wcześniej leczeniu PA, wykazało regresję zaburzeń czynności nerek.

9.2.6. Acyduria metylomalonowa

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

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa – acyduria metylomalonowa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Wang 2018 <i>Źródło finansowania: Granty: Natural Science Foundation of Shandong Province, (Chiny) oraz Innovative Research Project of Resident Standardization Training of Qilu Hospital (Uniwersytet Shandong)</i></p>	<p>- badanie retrospektywne, interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyjanokobalamina (wstrzyknięcie domięśniowe, 0,5-1 mg/dzień), • metylokobalamina (wstrzyknięcie dożylnie/domięśniowe, 0,5-1 mg/dzień), • kwas foliowy (doustnie, 10-15 mg/dzień), • L-karnityna (dożylnie/doustnie, 1-3 g/dzień), • betaina (doustnie, 0,5-2 g/dzień), • witaminy z grupy B (doustnie, 20-60 mg/dzień). <p>okres obserwacji: 1-3 lata</p>	<p>kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowany niedobór kobalaminy <p>liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 (7 K, 1 M), <p>średni wiek początku choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13,7 lat (zakres 2-19 lat), 	<p>- Obraz kliniczny - Efekty leczenia</p>

Badanie odnalezione w ramach niniejszego przeglądu:

Wang 2018

W publikacji przedstawiono retrospektywną analizę ośmiu przypadków chorych z wrodzoną wadą metabolizmu witamy 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 26,7-158,8 $\mu\text{mol/l}$), stężenia folacyny i witaminy B12 w surowicy były prawidłowe. U większości pacjentów odnotowano występowanie nieprawidłowości neurologicznych.

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.

9.2.7. Zespół MELAS

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

Tabela 17. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa – zespół MELAS

Badanie	Metodyka/Populacja/Punkty końcowe
<p>Campos 1995 <i>Źródło finansowania: Grant z Fondo de Investigación Samtaria,</i></p>	<p>Opis jednego przypadku – 5-letnia dziewczynka z zespołem MELAS i zespołem Fanconiego, leczona karnityną (200 mg / kg / dobę), ryboflawiną (100 mg / dzień), tiaminą (100 mg / dzień) i koenzymem Q10 (100 mg / dzień)</p>

Badanie	Metodyka/Populacja/Punkty końcowe
Ministerstwo Zdrowia, Hiszpania Grant z Sigma-Tau dla Yolandy Campos	
Kremer 1993 Źródło finansowania: Częściowo grant z "Het Prinses Beatrix Fonds", Haga.	Opisano dwie wcześniej zdrowe kobiety w wieku 37 i 38 lat, u których występowały epizody udaropodobne. Badania wykazały podwyższoną aktywność kinazy kreatynowej, kwasie 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.

Badania odnalezione w ramach niniejszego przeglądu:

Campos 1995

Opisany przypadek 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) – nie podano czasu leczenia. Obecnie stan pacjentki jest stosunkowo dobry, chociaż rozwinęła się niewydolność nerek.

Kremer 1993

Opisany 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 rzekomoopuszkowym oraz wystąpiły epizody przymusowego sprężonego 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 β -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 – nie podano czasu leczenia, ani stosowanych dawek. 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.

Podsumowanie:

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.

9.2.8. Wyniki dla pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Poniżej przedstawione zostały badania, w których analizowano więcej niż jedną jednostkę chorobową opisywaną w ramach niniejszego opracowania. Nie było możliwe wyodrębnienie wyników dla poszczególnych chorób metabolicznych, w związku z czym potraktowano je łącznie i przedstawiono w odrębnym podrozdziale.

Tabela 18. Skrócowa charakterystyka pozostałych badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania uwzględnione w raporcie OT.431.4.2016			
Narayanan 2012 <i>Źródło finansowania:</i> Kerala state Council for Science, Technology and Environment (KSCSTE), Government of Kerala and Indian Council of Medical Research (ICMR)	- badanie retrospektywne - 3-letni okres <i>follow-up</i> <u>Leczenie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ograniczenie białka w diecie wodorowęglan sodu (w celu skorygowania kwasicy) L-karnityna (50-100 mg/kg/dzień) witaminy Postępowanie lecznicze zależne było od zdiagnozowanej choroby oraz stanu pacjenta	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z podejrzeniem wrodzonych błędów metabolicznych (w szczególności acydurii organicznej) w wieku ≤12 lat <u>Liczba pacjentów:</u> 420 <u>Liczba pacjentów z potwierdzoną acydurią organiczną:</u> 45 (10,7%) <ul style="list-style-type: none"> MMA: 15 PA: 16 MSUD (choroba syropu klonowego): 13 IVA: 1 	- Określenie rozpowszechnienia oraz odpowiedzi na leczenie acydurii organicznych
Walter 2003 <i>Źródło finansowania:</i> brak informacji	Publikacja przedstawia wyniki kwestionariusza z 31 klinik w Europie, Ameryce Północnej, Azji i Australii dotyczącego stosowania L-karnityny przez lekarzy w leczeniu acydurii propionowej (PA), acydurii metylomalonowej (MMA) oraz niedoboru dehydrogenazy acylokoenzymu A średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCAD). Dodatkowo, w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, przedstawiono wyniki z odnalezionych publikacji dotyczące stosowania L-karnityny w leczeniu PA, MMA oraz IV A (acyduria izowalerianowa). Poziom wiarygodności dowodów z powyższych badań, w najlepszym przypadku, określono jako 2+ (prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku błędu lub bias i średnim prawdopodobieństwem, że zaobserwowany związek jest przypadkowy), jednak większość została określona jako 3 (badania nieanalityczne, opisy przypadków, serie przypadków).		
Badanie odnalezione w ramach aktualnego przeglądu			
Wichajarn 2017 <i>Źródło finansowania:</i> brak informacji (autorzy publikacji zgłosili brak konfliktu interesów)	- badanie retrospektywne - 5-letni <i>follow-up</i> (2010-2014)	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> populacja pacjentów ze zdiagnozowaną acydurią organiczną, potwierdzoną przez analizę profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC-MS (chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas) <u>Liczba pacjentów:</u> 12 <ul style="list-style-type: none"> MMA: 3 PA: 4 IVA: 5 	- Przedstawienie wyników klinicznych i laboratoryjnych u dzieci północno-wschodniej Tajlandii z rozpoznaną acydurią organiczną i ich wyników w ciągu ostatnich 5 lat.

Podsumowanie z raportu OT.431.4.2016:

Odnalezione publikacje (*Narayanan 2012*, *Walter 2003*) dotyczą pacjentów, u których zdiagnozowano acydurię metylomalonową, acydurię propionową lub acydurię izowalerianową. Powyższe badania są niskiej jakości (badanie prospektywne i pojedyncze opisy przypadków). W większości przypadków leczenie chorób polegało na stosowaniu odpowiedniej diety i suplementacji L-karnityną oraz na leczeniu wspomagającym w przypadku wystąpienia innych dolegliwości (stosowano m.in. antybiotyki, suplementację biotyną, witaminami). Zgodnie z wynikami badań L-karnityna normalizowała poziom karnityny we krwi, zwiększa wydalanie szkodliwych metabolitów z organizmu, m.in. izowaleroglicyny, izowalerokarnityny (acyduria izowalerianowa), hippuraniu, acylokarnityny oraz propionylkarnityny (acyduria propionowa) oraz zmniejsza ilość wytwarzanych ciał ketonowych w odpowiedzi na głodzenie (acyduria metylomalonowa). 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.

Wichajarn 2017

W badaniu 3 z 12 pacjentów zmarło w okresie niemowlęcym podczas pierwszego stanu katabolicznego, natomiast 1 pacjent zmarł w czwartym epizodzie stanu katabolicznego (3 miesiąc życia). Wszyscy pacjenci, którzy przeżyli (n=8) byli leczeni poprzez ograniczenie aminokwasów prekursorowych w diecie oraz suplementację kofaktorów witamin i L-karnityny. Dodatkowo, pacjenci z IVA otrzymywali glicynę, pacjenci z MMA metylokobalaminę. U czterech pacjentów z IVA nie odnotowano stanów katabolicznych po leczeniu oraz

zaobserwowano prawidłowy rozwój, natomiast w pozostałych przypadkach (pacjenci z MMA i PA) występowały stany kataboliczne spowodowane głównie przebiegami infekcjami.

9.2.9. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Dodatkowe informacje o działaniach niepożądanych na podstawie ulotki, dopuszczonego do obrotu przez FDA, produktu leczniczego Carnitor (lewokarnityna)

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.

Źródło: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/018948s024,019257s011bl.pdf

9.3. Ograniczenia badań i analizy

Zarówno w procesie przygotowywania niniejszego opracowania, jak i podczas realizacji poprzedniego raportu (OT.431.4.2016), dla żadnej z ocenianych jednostek chorobowych nie odnaleziono badań z najwyższych poziomów klasyfikacji. Wobec tego przeprowadzono ocenę skuteczności L-karnityny w oparciu o badania prospektywne i retrospektywne oraz opisowe (opisy przypadków). Odnalezione dane są niskiej jakości, nie pozwalają zatem na jednoznaczne potwierdzenie korzystnego efektu terapeutycznego płynącego z zastosowania karnityny. W Rekomendacji Prezesa nr 7/2017 z dnia 7 marca 2017 r. do ograniczeń przeprowadzonej wówczas analizy klinicznej (opracowanie OT.431.4.2016) zaliczono przede wszystkim *fakt, że w żadnym z badań nie podano informacji czy postać L-karnityny podawana pacjentom była postacią czystą krystaliczną. 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.*

Przeprowadzona aktualizacja przeglądu systematycznego wraz z próbą oceny skuteczności ocenianej technologii nie zmienia wnioskowania jakie przedstawiono w raporcie OT.431.4.2016. Dodatkowe, włączone badania również cechują się niską jakością oraz mają szereg ograniczeń uniemożliwiających wiarygodną ocenę skuteczności karnityny w poszczególnych wskazaniach. Włączeni do badań pacjenci leczeni byli jednocześnie nie tylko L-karnityną, ale również glicyną, biotyną, kobalaminą czy ryboflawiną. Ponadto nie we wszystkich badaniach wskazano jak długo trwało leczenie.

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).

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w latach 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, a średnia cena 1 opakowania, sprowadzonego w latach 2016 – marzec 2018 wyniosła 3 921,51 zł netto – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 19. Informacje przekazane przez Ministerstwo Zdrowia dotyczące refundacji w imporcie docelowym żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline, w latach 2016 – marzec 2018

Wskazanie	Nazwa preparatu	Postać, dawka, opakowanie	Liczba wniosków – refundacja [rozpatrzonych pozytywnie]	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań*	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]
3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC	L-Carnitine Crystalline	proszek, fio ki á 1 g, opakowanie á 50 fiolek	8	6	39	951 950
acyduria glutarowa I – GA I			49	13	241	418 700
acyduria izowalerianowa – IVA			24	8	106	450 300
acyduria metylomalonowa – MMA			24	10	114	829 500
acyduria propionowa – PA			31	9	210	154 050
deficyt translokazy karnityny – CACT			23	5	116	458 200
zespół MELAS			0*	1	6	0*
Razem			159	52	832	3 262 700

* w przypadku wskazania: zespół MELAS Minister Zdrowia nie wydał decyzji dotyczącej refundacji

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Według danych przekazanych przez MZ w piśmie z dn. 6.04.2018, znak: PLD.46434.1245.2018.2.AK, aktualna cena preparatu L-Carnitine Crystalline wynosi 4 350 zł netto.

Tabela 20. Koszty L-Carnitine Crystalline na podstawie informacji MZ

Produkt	Wielkość opakowania	Cena netto [zł]	CHB [zł] ¹	CD ¹ [zł]	Cena jednej fiołki ¹ [zł]
L-Carnitine Crystalline	50 fiolek	4 350,00	4 932,90	5 023,06	100,46

¹ obliczenia własne

Analicyści Agencji dokonali dodatkowego wyszukiwania informacji nt. ceny produktu L-Carnitine Crystalline w celu porównania informacji otrzymanej od Ministerstwa Zdrowia z ceną rynkową, jednak nie odnaleziono takich informacji. W poniższej tabeli przedstawiono koszt doustnych produktów zawierających L-karnitynę znajdujących się w brytyjskim wykazie British National Formulary (BNF 73 March-September 2017). W wykazie brak L-karnityny w postaci krystalicznej, jednakże etykieta ocenianego produktu przewiduje jego rozpuszczanie,

dlatego zdecydowano się przedstawić koszt roztworów doustnych L-karnityny. Dodatkowo przedstawiono także koszt kapsułek znajdujących się na wykazie BNF zawierających winian L-karnityny. Dla porównania koszty wszystkich preparatów przeliczono na 1 g L-karnityny. Produkt L-Carnitine Crystalline jest w tym zestawieniu najdroższy (ok. 100 zł/g). Roztwory doustne znajdujące się na wykazie BNF są znacznie tańsze (ok. 57 zł i ok. 17 zł za 1g L-karnityny). Najtańsze są kapsułki zawierające winian L-karnityny (niecałe 2 zł), jednakże należy zwrócić uwagę, że są to suplementy diety, a zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej Prof. J. Sykut-Cegielskiej: „Standardem leczenia pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu jest stosowanie preparatów, które są zarejestrowane jako leki lub środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego do leczenia wrodzonych wad metabolizmu”. Wg opinii Prof. J. Sykut-Cegielskiej suplementy diety (w tym dostępny w Polsce Karnifort² zawierający winian L-karnityny) można zastosować jedynie w zespole MELAS, który jako choroba mitochondrialna nie ma bezwzględnych wskazań do stosowania L-karnityny. Z tym że głównie u pacjentów dorosłych i przy krótkim okresie stosowania. Tymczasem z danych MZ wynika, że pacjenci dla których sprowadzonych w latach 2016 – marzec 2018 produkt L-Carnitine Crystalline byli to głównie pacjenci pediatryczni (pacjenci <18 r.ż. stanowili 88,5%).

Szczegóły dotyczące kosztów doustnych preparatów zawierających L-karnitynę znajdujących się w brytyjskim wykazie British National Formulary przedstawia poniższa tabela.

Tabela 21. Koszty doustnych preparatów zawierających L-karnitynę znajdujących się w brytyjskim wykazie British National Formulary (BNF 73 March-September 2017)

Źródło danych	Substancja	Nazwa	Postać, dawka	Wielkość opakowania	Koszt opakowania wg BNF	Koszt opakowania [zł]	Koszt 1 g [zł]
MZ	L-karnityna	L-Carnitine Crystalline	proszek do rozpuszczenia	50 fiolek 1g	nd	5 023,06 ¹	100,46
British National Formulary ³	L-karnityna	Levocarnitine 30% oral solution pediatric	roztwór doustny 300 mg / 1 ml	20 ml	71,40 £	340,29 ²	56,72
		Carnitor (Sigma-Tau Pharma Ltd)	roztwór doustny 100 mg / 1 ml	10 dawek 1g	35 £	166,81 ²	16,68
	Winian L-karnityny	Lamberts L-Carnitine ⁴	kapsułki 500 mg	60 kapsułek	11,67 £	55,62 ²	1,85
		Bio-Carnitine	kapsułki 250 mg	125 kapsułek	11,06 £	52,71 ²	1,67

MZ – Ministerstwo Zdrowia

¹ cena detaliczna, obliczenia własne

² obliczenia własne na podstawie kursu średniego NBP z dn. 23.04.2018

³ BNF 73 March-September 2017 <https://vnras.com/wp-content/uploads/2017/06/BNF-73-2017.pdf>

⁴ wysoko oczyszczona L-karnityna (Carnipure L-carnitine) w postaci winianu L-karnityny <https://www.lambertshealthcare.co.uk/l-carnitine-500mg-p8306/>

W celu oszacowania wielkości rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na produkt L-Carnitine Crystalline porównano dane dotyczące liczby pacjentów w każdym z analizowanych wskazań, przedstawione w rozdz. 3.2. Do ww. obliczeń, stosując podejście konserwatywne, wybrano najwyższą wartość dla każdego ze wskazań (zostały podkreślone w poniższej tabeli).

Tabela 22. Liczebność populacji z analizowanymi wskazaniami

Wskazanie	Liczba chorych w Polsce – w opinii eksperta klinicznego, prof. dr. hab. n. med. Janusza Książyka	Liczba chorych, dla których sprowadzono L-Carnitine Crystalline ¹	Średnia liczba noworodków, u których stwierdzono wystąpienie rzadkich wad metabolicznych ²
MCC	7	6	<u>18</u>
GA I	15 - <u>20</u>	13	2
IVA	5	<u>8</u>	3
MMA	4	<u>10</u>	1
PA	<u>10</u>	9	1
CACT	2	<u>5</u>	0
MELAS	<u>25</u>	1	nd

² suplement diety Karnifort 60 kapsułek 500 mg winianu L-karnityny (co odpowiada 340 mg L-karnityny) kosztuje od ok. 23 do ok. 40 zł za opakowanie (<https://www.ceneo.pl/31102380>), co daje od 1,15 zł do 2 zł za 3 kapsułki zawierające łącznie 1,020 g L-karnityny

MCC – 3-metylokrotonylo-glicynuria, **GA I** – acyduria glutarowa I, **IVA** – acyduria izowalerianowa, **MMA** – acyduria metylomalonowa, **PA** – acyduria propionowa, **CACT** – deficyt translokazy karnityny, **MELAS** – zespół MELAS

¹ w okresie 2016 – marzec 2018, pismo z dnia 7.03.2018 r., znak PLD.46434.1245.2018.AK

² średnia liczba noworodków, u których w latach 2015-2017 w ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2015-2018” stwierdzono wystąpienie rzadkich wad metabolicznych i wezwano do dalszej diagnostyki lub leczenia zapobiegawczego, pismo z dn. 17.04.2018, znak: PZP.4053.4.2018 PCz

Szacunki dotyczące wielkości rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na produkt L-Carnitine Crystalline, przeprowadzono na podstawie informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia (pismo z dnia 7.03.2018 r., znak PLD.46434.1245.2018.AK), dotyczących liczby sprowadzonych w latach 2016 – marzec 2018 opakowań produktu L-Carnitine Crystalline (Tabela 19). Nie wykorzystano w tym celu zalecanego dawkowania L-karnityny, gdyż dawka wyznaczana jest na podstawie masy ciała pacjenta, a oszacowanie średniej masy ciała (ze względu na liczbę ocenianych jednostek chorobowych oraz zakres wieku pacjentów) jest bardzo utrudnione.

Tabela 23. Wartość rocznej refundacji żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline

Wskazanie	Średnia liczba sprowadzonych opakowań na 1 pacjenta / rok	Szacunkowa liczba pacjentów w Polsce	Roczny koszt na 1 chorego [zł] ¹	Roczny koszt ogółem [zł] ¹
MCC	3	18	15 069,18	271 245,24
GA I	8	20	40 184,48	803 689,60
IVA	6	8	30 138,60	241 108,80
MMA	5	10	25 115,50	251 155,00
PA	10	10	50 230,60	502 306,00
CACT	10	5	50 230,60	251 155,00
MELAS	3	25	15 069,18	376 729,50
Razem	45	96	-	2 697 387,14

MCC – 3-metylokrotonylo-glicynuria, **GA I** – acyduria glutarowa I, **IVA** – acyduria izowalerianowa, **MMA** – acyduria metylomalonowa, **PA** – acyduria propionowa, **CACT** – deficyt translokazy karnityny, **MELAS** – zespół MELAS

¹ do obliczeń wykorzystano cenę detaliczną (5 023,06 zł) oszacowaną na podstawie informacji przekazanych przez MZ pismem z dn. 6.04.2018, znak: PLD.46434.1245.2018.2.AK

Koszty refundacji żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline mogą wynieść niemal 2,7 mln zł. Należy jednak zwrócić uwagę, że rzeczywiste koszty refundacji produktu L-Carnitine Crystalline mogą znacząco różnić się od powyższych oszacowań, bowiem ich wysokość zależna jest od liczby pacjentów wnoszących o wydanie zgody na jego refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji oraz rzeczywistego zapotrzebowania uzależnionego od masy ciała pacjentów – jak wskazano w niniejszym opracowaniu oszacowanie tych parametrów jest niezwykle trudne.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 7.03.2018 r., znak PLD.46434.1245.2018.AK (data wpływu do AOTMiT: 8.03.2018 r.), Minister Zdrowia na podstawie 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline sprowadzanego w trybie art. 29 ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2017 r. poz. 149, 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
- zespół MELAS.

Powyższy produkt nie jest dostępny w obrocie na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ żywność specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline (proszek á 1 g) była sprowadzana dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego. W latach 2016-2017 Minister Zdrowia wydał 159 zgód dla 52 indywidualnych pacjentów w wieku od 1 do 33 lat.

Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline była przedmiotem oceny Agencji w 2016 roku 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). Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości (ORP 13/2017) jak i Rekomendacja Prezesa (7/2017) były negatywne.

Problem zdrowotny

3-metylokrotonylo-glicynuria

Jest to dziedziczne zaburzenie metabolizmu leucyny, jedna z najpowszechniejszych kwasów organicznych. Należy ono do chorób rzadkich, częstość występowania w Europie: (1:50 000 do 1:30 000). Charakteryzuje się zmiennym obrazem klinicznym – w okresie niemowlęcym może występować przełom metaboliczny, natomiast u osób dorosłych możliwy jest brak objawów. U niektórych osób chorych może być konieczne stosowanie doustnej suplementacji L-karnityną. Dieta mająca na celu ograniczenie spożycia leucyny zazwyczaj jest niezasadzona.

Acyduria glutarowa typu I

Jest zaburzeniem neurometabolicznym dziedzicznym autosomalnie recesywnie, należącym do chorób rzadkich, częstość występowania szacuje się na 1:40 000 – 1:80 000. Charakteryzuje się przełomami ostrej encefalopatii, które powodują uszkodzenia w prądkowiu oraz poważne zaburzenia ruchu o charakterze dystonii i dyskinezy. Terapia osób chorych obejmuje obecnie stosowanie diety o niskiej zawartości lizyny oraz suplementację karnityną

Acyduria izowalerianowa

Jest acydurią organiczną, dziedziczną autosomalnie recesywnie, charakteryzującą się niedoborem dehydrogenazy izowaleriany-CoA i dużą zmiennością kliniczną. Częstość występowania acydurii izowalerianowej w Stanach Zjednoczonych szacuje się na 1:250 000. Choroba może być śmiertelna, jeśli leczenie nie zostanie wdrożone natychmiastowo. W leczeniu acydurii izowalerianowej stosuje się głównie suplementację L-karnityną oraz dietę ograniczającą spożycie aminokwasu – leucyny.

Acyduria metylomalonowa

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. Częstość występowania acydurii metylomalonowej szacuje się pomiędzy 1: 80 000 a 1: 100 000 urodzeń. Bez leczenia choroba może prowadzić do śpiączki i śmierci. Najskuteczniejszą formą leczenia jest wprowadzenie specjalnej, ubogiej w białko, diety (wymaga ona wykluczenia z codziennego jadłospisu m.in. nabiału, mięsa, ryb, owoców morza oraz jajek). Uzupełnieniem leczenia jest antybiotykoterapia, L-kartnina oraz biotyna.

Acyduria propionowa

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. Podstawę leczenia stanowi odwrócenie katabolizmu poprzez zaprzestanie podaży białek i włączenie dożylnych płynów zawierających niebiałkowe źródło kalorii. W detoksyfikacji stosuje się suplementację karnityną.

Deficyt translokazy karnityny

Jest to zagrażające życiu dziedziczne zaburzenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, objawiające się zwykle w okresie noworodkowym poprzez wystąpienie ciężkiej hipoglikemii hipoketotycznej, hiperamonemią, kardiomiopatią i zaburzeniem rytmu serca, zaburzeniem funkcji wątroby, osłabieniem mięśni szkieletowych i encefalopatią. Należy do chorób rzadkich, częstość występowania nie jest znana. Do początku roku 2014 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. W leczeniu niedoboru CACT konieczne jest ściśle przestrzeganie zakazu dłuższego przebywania na czczo, a także wprowadzenie diety o niskiej zawartości długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, uzupełnionej średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi. Zalecana jest suplementacja karnityną.

Zespół MELAS

Jest rzadkim postępującym zaburzeniem wielonarządowym, charakteryzującym się encefalomiopatią, kwasicą mleczanową i epizodami podobnymi do udaru mózgu. Częstość występowania zespołu MELAS na świecie wynosi 1-9/1 000 000. To jeden z bardziej powszechnych stanów spośród chorób mitochondrialnych, które ujawniają się i występują przede wszystkim u dzieci. 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. Obecnie nie istnieją skuteczne metody leczenia chorób mitochondrialnych. Ze względu na towarzyszący chorobom mitochondrialnym deficyt energetyczny podaje się pacjentom metabolity i kofaktory takie jak CoQ10, idebenon, L-karnityna i witaminy.

Technologie alternatywne

W ocenianych wskazaniach brak jest alternatywnych technologii medycznych (alternatywą jest brak suplementacji L-karnityną). Jedynie w przypadku zespołu MELAS, w którym długotrwała suplementacja L-karnityną nie jest niezbędna, zgodnie z opinią eksperta klinicznego można zastosować suplementy diety, z tym że krótkotrwale i głównie u pacjentów dorosłych.

Rekomendacje kliniczne

- **rekomendacje dotyczące 3-metylokrotonylo-glicynurii (3-MCC)**

Odnaleziono 1 rekomendację (amerykańską Dephhi-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 niedoboru karnityny. W rekomendacji zwrócono uwagę, że taka suplementacja w części przypadków opisanych w literaturze zwiększała wydalanie acylokarnityny, natomiast nie skutkowało kliniczną poprawą poza wyrównaniem niedoboru karnityny.

- **rekomendacje dotyczące acydurii glutarowej typu I:**

Odnaleziono 4 rekomendacje (publikację N. Boy 2016, brytyjską BIMDG 2013, niemiecką Kölker 2011 oraz europejską 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.

- **rekommendacje dotyczące acydurii izowalerianowej:**

Odnaleziono 1 rekomendację (brytyjską 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.

- **rekommendacje dotyczące acydurii metylomalonowej:**

Odnaleziono 2 rekomendacje (publikację Baumgartner 2014 oraz brytyjską 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.

- **rekommendacje dotyczące acydurii propionowej:**

Odnaleziono 4 rekomendacje (publikację Baumgartner 2014, amerykańską NIH 2012, publikację Reid Sutton 2012 oraz brytyjską 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.

- **rekommendacje dotyczące deficytu translokazy karnityny (CACT)**

Odnaleziono 2 rekomendacje (amerykańską IDPH 2012 i europejską Spiekerkoetter 2009). Według rekomendacji IDPH 2012 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.

- **rekommendacje dotyczące zespołu MELAS:**

Odnaleziono 3 rekomendacje (amerykańskie MMS 2014 i MMS CDWG 2013 oraz publikacja 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

W wyniku wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli pozytywne rekomendacje finansowe HAS 2005, HAS 2013 i HAS 2015 dotyczące stosowania preparatu Levocarnil (L-karnityna, 100 mg/ml roztwór doustny, roztwór do iniekcji 1 g/5 ml).

W pozytywnej francuskiej rekomendacji HAS 2015 zwrócono uwagę na to, że niedobory karnityny są poważnym problemem zdrowotnym mogącym wpływać na przeżycie pacjentów, a Levocarnil (L-karnityna, 100 mg/ml roztwór doustny, roztwór do iniekcji 1g/5 ml) jest leczeniem pierwszego wyboru, przy braku opcji alternatywnych.

Odnaleziono ponadto informację z 2017 r. wydaną przez 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 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.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Dla żadnej z poszczególnych jednostek chorobowych nie odnaleziono badań z najwyższych poziomów klasyfikacji. Odnaleziono badania prospektywne i retrospektywne oraz opisowe (opisy przypadków). Dostępne dane są bardzo niskiej jakości i nie pozwalają na wyciąganie wniosków dotyczących porównania skuteczności L-karnityny z brakiem leczenia (brak tego typu porównań). W przedstawionych publikacjach oceniana substancja była stosowana w połączeniu z innymi preparatami, stąd trudno wnioskować o skuteczności jedynie ocenianego preparatu. W badaniach nie podano również informacji jaka postać L-karnityny była podawana pacjentom, w związku z czym nie odnaleziono dowodów wskazujących na wyższość ocenianego produktu L-karnityny nad dostępnymi na rynku polskim suplementami diety. Analitycy Agencji odnaleźli przegląd systematyczny Cochrane Collaboration, 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. Potwierdza to także odnaleziona publikacja Buist 2017, zgodnie z którą FDA zatwierdziło stosowanie L-karnityny 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).

Większość badań wskazywała na pozytywne skutki prowadzonej terapii z udziałem m.in. karnityny. W leczeniu 3-metylokrotonylo-glicynurii stosowano przede wszystkim dietę niskoproteinową oraz suplementację L-karnityną. 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*). Wnioski dotyczące postępowania w acydurii glutarowej typu 1 oparte są na wynikach pochodzących z badań niskiej jakości. Suplementacja karnityną zwiększała 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 zastosowanie diety bogatej w MCT i karnityny 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, acydurię propionową 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 badaniach, w których przedstawiono informacje o bezpieczeństwie stosowania L-karnityny, nie obserwowano żadnych istotnych działań niepożądanych, a główne negatywne skutki związane z leczeniem jakie zaraportowano w jednym z ww. badań to: nieprzyjemny zapach, przyrost masy ciała i dolegliwości jelitowe.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Do oszacowania wielkości rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na produkt L-Carnitine Crystalline wykorzystano informacje MZ otrzymane wraz ze zleceniem oraz dane uzyskane od eksperta klinicznego. W obliczeniach pominięto założenia dotyczące dawkowania L-karnityny, ponieważ dawka wyznaczana jest na podstawie masy ciała pacjenta, a wiarygodne oszacowanie średniej masy ciała (ze względu na liczbę ocenianych jednostek chorobowych oraz zakres wieku pacjentów) jest utrudnione.

Na podstawie dostępnych danych oszacowano, że koszty refundacji preparatu L-Carnitine Crystalline mogą wynieść ok. 2,7 mln zł rocznie. Należy jednak mieć na uwadze, że ich wysokość zależna będzie przede wszystkim od liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na jego refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji oraz rzeczywistego zapotrzebowania uzależnionego od masy ciała pacjentów. W związku z powyższym przedstawione oszacowania należy interpretować z ostrożnością, biorąc pod uwagę ograniczenia co do możliwości wykorzystania wiarygodnych parametrów do obliczeń.

Opinie ekspertów

Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej Prof. J. Sykut-Cegielska wskazuje, że wszystkie preparaty zawierające L-karnitynę, dostępne w dużej liczbie na rynku (głównie w sklepach dla sportowców, ale też w aptekach) są suplementami diety, a więc nie spełniają wymogów koniecznych w przypadku produktów leczniczych pod względem skuteczności, ale i bezpieczeństwa stosowania, zwłaszcza u osób z genetycznie uwarunkowanymi chorobami i zwłaszcza u dzieci. Ponadto preparaty karnityny zawierają różne dodatkowe substancje, jak chrom, selen, tauryna, ornityna, arginina, pirydoksyna itp., a ich faktyczny skład często jest nieznan. Nie przeprowadzono żadnych badań (...) nad bezpieczeństwem przewlekłego ich stosowania u pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu. Często wymagają oni podawania dużych dawek L-karnityny (np. ok. 100/mg/kg/dobę), a zgodnie z zaleceniami producentów suplementów diety są one wskazane tylko dla dorosłych, a dawkowanie jest jednolite. Podsumowując obecnie w przedmiotowych wskazaniach (poza zespołem MELAS) tylko preparat L-Carnitine Crystalline daje gwarancję bezpieczeństwa i skuteczności.

Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego Dzieci Prof. J. Książek informuje podobnie, że w większość w/w przypadków stosowanie karnityny jest konieczne. Pacjenci muszą być leczeni preparatem o odpowiednim składzie, czyli tzw. „czystą” karnityną (bez dodatkowych substancji aktywnych). Na polskim rynku szeroko dostępne są suplementy dla sportowców lub osób odchudzających się, często zawierają one dodatkowe substancje aktywne, problemem jest ich podaż przez gastrostomię odżywczą lub zgłębnik nosowo-żołądkowy (np. tabletki są duże, nie daje się ich rozkruszyć), nie są środkami przeznaczenia medycznego, ich odbiorcą nie powinna być grupa chorych dzieci.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Bernheim 2017	Bernheim, S., Deschênes, G., Schiff, M., Cussenot, I., & Niel, O. (2017). Antenatal nephromegaly and propionic acidemia: a case report. <i>BMC nephrology</i> , 18(1), 110.
Berry 1998	Berry, Gerard T., Marc Yudkoff, and Stanton Segai. "Isovaleric acidemia: medical and neurodevelopmental effects of long-term therapy." <i>The Journal of pediatrics</i> 113.1 (1988): 58-64.
Bijarnia 2008	Bijarnia, S., et al. "Glutaric aciduria type I: outcome following detection by newborn screening." <i>Journal of inherited metabolic disease</i> 31.4 (2008): 503-507.
Boy 2013	Boy, Nikolas, et al. "Low lysine diet in glutaric aciduria type I—effect on anthropometric and biochemical follow-up parameters." <i>Journal of inherited metabolic disease</i> 36.3 (2013): 525-533.
Campos 1995	Campos, Y., Garcia-Silva, T., Barrionuevo, C. R., Cabello, A., Muley, R., & Arenas, J. (1995). Mitochondrial DNA deletion in a patient with mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) and Fanconi's syndrome. <i>Pediatric neurology</i> , 13(1), 69-72.
Chinen 2017	Chinen, Yasutsugu, et al. "Isovaleric acidemia: Therapeutic response to supplementation with glycine, L-carnitine, or both in combination and a 10-year follow-up case study." <i>Molecular Genetics and Metabolism Reports</i> 11 (2017): 2-5.
Heringer 2010	Heringer, J., Boy, S. P., Enseauer, R., Assmann, B., Zschocke, J., Harting, I., ... & Hoffmann, G. F. (2010). Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. <i>Annals of neurology</i> , 68(5), 743-752.
Hoffmann 1991	Hoffmann, Georg F., et al. "Glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a distinct encephalopathy." <i>Pediatrics</i> 88.6 (1991): 1194-1203.
Hoffmann 1996	Hoffmann, G. F., et al. "Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency." <i>Neuropediatrics</i> 27.03 (1996): 115-123.
Iacobazzi 2004	Iacobazzi, Vito, et al. "Response to therapy in carnitine/acylcarnitine translocase (CACT) deficiency due to a novel missense mutation." <i>American Journal of Medical Genetics Part A</i> 126.2 (2004): 150-155.
Kaushal 2010	Kaushal, Monika. "PP-312. A case of 3-methylcrotonyl-coa carboxylase deficiency responsive to biotin and carnitin." <i>Early Human Development</i> 86 (2010): S140-S141.
Kölker 2006	Kölker, Stefan, et al. "Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency." <i>Pediatric research</i> 59.6 (2006): 840-847.
Kölker 2012	Kölker, Stefan, et al. "Complementary dietary treatment using lysine-free, arginine-fortified amino acid supplements in glutaric aciduria type I—a decade of experience." <i>Molecular genetics and metabolism</i> 107.1 (2012): 72-80.
Kremer 1993	Kremer, H. P. H., Keyser, A., Wintzen, A. R., Scholte, H. R., van Hellenberg Hubar, J. G. M., Poorthuis, B. J. H. M., & Ruitenbeek, W. (1993). Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke in adults: two cases. <i>Journal of neurology</i> , 240(4), 219-222.
Kyllerman 1994	Kyllerman, M., et al. "Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type I: clinical heterogeneity and therapeutic considerations." <i>Movement disorders</i> 9.1 (1994): 22-30.
Kyllerman 2004	Kyllerman, Mårten, et al. "Long-term follow-up, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type 1." <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> 8.3 (2004): 121-129.
Lehnert 1996	Lehnert, W., et al. "Isolated biotin-resistant 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: long-term outcome in a case with neonatal onset." <i>European journal of pediatrics</i> 155.7 (1996): 568-572.
Narayanan 2012	Narayanan, Mundakkassery Pullurmana, Kannan Vaidyanathan, and Damodaran Madhavi Vasudevan. "Clinical outcome of major organic acidemias—A three years follow-up study." <i>Journal of Pediatric Biochemistry</i> 2.03 (2012): 169-176.
Naughten 2004	Naughten, E. R., Mayne, P. D., Monavari, A. A., Goodman, S. I., Sulaiman, G., & Croke, D. T. (2004). Glutaric aciduria type I: outcome in the Republic of Ireland. <i>Journal of inherited metabolic disease</i> , 27(6), 917-920.
Rutledge 1995	Rutledge, S. L., et al. "Glycine and L-carnitine therapy in 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency." <i>Journal of inherited metabolic disease</i> 18.3 (1995): 299-305.
Schwenk 1988	Schwenk, W. Frederick, Daniel E. Hale, and Morey W. Haymond. "Decreased fasting free fatty acids with L-carnitine in children with carnitine deficiency." <i>Pediatric research</i> 23.5 (1988): 491-494.
Strauss 2011	Strauss, Kevin A., et al. "Safety, efficacy and physiological actions of a lysine-free, arginine-rich formula to treat glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: focus on cerebral amino acid influx." <i>Molecular genetics and metabolism</i> 104.1 (2011): 93-106.

Thomsen 2014	Thomsen, Jákup Andreas, et al. "Is L-carnitine supplementation beneficial in 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency?." <i>JIMD Reports</i> , Volume 21. Springer Berlin Heidelberg, 2014. 79-88.
Vitoria 2014	Vitoria, Isidro, et al. "Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: experience with four cases in Spain and review of the literature." <i>JIMD Reports</i> , Volume 20. Springer Berlin Heidelberg, 2014. 11-20.
Walter 2003	Walter, J. H. (2003). L-carnitine in inborn errors of metabolism: what is the evidence?. <i>Journal of inherited metabolic disease</i> , 26(2-3), 181-188.
Wang 2013	Wang, Qiao, et al. "Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1." <i>Brain and Development</i> 36.9 (2014): 813-822.
Wang 2018	Wang, Sheng-jun, et al. "Late-onset cobalamin C deficiency Chinese sibling patients with neuropsychiatric presentations." <i>Metabolic brain disease</i> (2018): 1-7.
Wichajarn 2017	Wichajarn, Khunton, et al. "Clinical and laboratory findings and outcomes of classic organic acidurias in children from north-eastern Thailand: a 5-year retrospective study." <i>Asian Biomedicine</i> 11.1 (2017): 41-47.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
Baumgartner 2014	Baumgartner MR., Hörster F., et al. „Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia." <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> (2014): 9:130.
BIMDG 2008a	BIMDG protocol „Isovaleric acidemia – standard version" (2008)
BIMDG 2008b	BIMDG protocol „Methylmalonic acidemia – standard version" (2008)
BIMDG 2008c	BIMDG protocol „Propionic acidemia– standard version" (2008)
BIMDG 2013	BIMDG protocol „Glutaric aciduria type 1 – standard version" (2013)
Delphi-based consensus 2008	Arnold, G. L., Koeberl, D. D., Matern, D., Barshop, B., Braverman, N., Burton, B., ... & Goodman, S. I. (2008). A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency. <i>Molecular genetics and metabolism</i> , 93(4), 363-370.
EIMD 2011	European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases, „For healthcare professionals, Glutaric aciduria type I" (2011)
HAS 2015, 2013, 2005	Haute Autorité de santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, AVIS DE LA COMMISSION, 2 décembre 2015 Lévocarnitine, LEVOCARNIL 1 g/5 ml, solution injectable en ampoule, Boite de 5 ampoules en verre de 5 ml (CIP : 34009 365 712 0 4), LEVOCARNIL 100 mg/ml, solution buvable, Boite de 10 flacons en verre de 10 ml (CIP : 34009 365 711 4 3) Haute Autorité de santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, AVIS DE LA COMMISSION, 18 décembre 2013, LEVOCARNIL 1 g/5 ml, solution injectable en ampoule B\5 ampoules en verre de 5 ml (CIP : 365 712-0), LEVOCARNIL 100 mg/ml, solution buvable B\10 flacons en verre de 10 ml (CIP : 365 711-4) Haute Autorité de santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, AVIS DE LA COMMISSION, 13 avril 2005, LEVOCARNIL 1 g/5 ml, solution injectable en ampoule, B/5 : 365 712-0, LEVOCARNIL 100 mg/ml, solution buvable en flacon de 10 ml, B/10 : 365 711-4
IDPH 2012	Illinois Department of Public Health, MCAD and Other Fatty Acid Oxidation Disorders , Information for Physicians and Other Health Care Providers, Newborn Screening Office of Health Promotion, 2012
Koenig 2016	Koenig, M. K., Emrick, L., Karaa, A., Korson, M., Scaglia, F., Parikh, S., & Goldstein, A. (2016). Recommendations for the management of strokelike episodes in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes. <i>JAMA neurology</i> , 73(5), 591-594.
Kölker 2011	Kölker S., Christensen E., et al., „Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations", <i>J Inherit Metab Dis</i> (2011) 34:677–694
MMS 2014	Parikh, S., Goldstein, A., Koenig, M. K., Scaglia, F., Enns, G. M., Saneto, R., ... & Gropman, A. L. (2015). Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. <i>Genetics in Medicine</i> , 17(9), 689.
MMS CDWG 2013	Parikh, Sumit, Goldstein, Amy, Koenig, Mary Kay, Scaglia, Fernando, Enns, Gregory M, Saneto, Russell, Practice Patterns of Mitochondrial Disease Physicians in North America. Part 2: Treatment, Care and Management, <i>Mitochondrion</i> (2013), doi: 10.1016/j.mito.2013.09.003
N. Boy 2016	Boy, N., Mühlhausen, C., Maier, E. M., Heringer, J., Assmann, B., Burgard, P., ... & Hoffmann, G. F. (2017). Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. <i>Journal of inherited metabolic disease</i> , 40(1), 75-101.
NIH 2012	Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, Ah Mew N, Franks J, Island E, Matern D, Pena L, Smith B, Sutton VR, Urv T, Venditti C, Chakrapani A.: Acute management of propionic acidemia. <i>Mol Genet Metab</i> . 2012 Jan;105(1):16-25.

OMH 2016	Inherited Metabolic Diseases (IMD) Program List of Disorders, Covered Drugs, Supplements and Specialty Foods Effective March 4, 2016 Ontario. http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/funded_drug/pdf/list_food.pdf
PHARMAC 2016	Pharmaceutical Management Agency, Named Patient Pharmaceutical Assessment (NPPA) decisions, 1 March 2012 to 31 October 2015 https://www.pharmac.govt.nz/tools%ADresources/forms/exceptional%ADcircumstances/nppa%ADdecisions/1/72 (24.01.2017 r.)
Reid Sutton 2012	Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, Ah Mew N, Franks J, Island E, Matern D, Peña L, Smith B, Urv T, Venditti C, Chakarapani A.: Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. <i>Mol Genet Metab.</i> 2012 Jan;105(1):26-33.
Spiekerkoetter 2009	Spiekerkoetter, U., Lindner, M., Santer, R., Grotzke, M., Baumgartner, M. R., Boehles, H., ... & de Klerk, H. (2009). Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. <i>Journal of inherited metabolic disease</i> , 32(4), 498-505.
Pozostałe publikacje	
Ars Vivendi 2014	Ars Vivendi, „Poradnik dla chorych na acydurię glutarową typu I oraz ich rodzin i wolontariuszy – wiedzieć więcej” (2014)
Buist 2016	Buist, N. R. (2016). Historical perspective on clinical trials of carnitine in children and adults. <i>Annals of Nutrition and Metabolism</i> , 68(Suppl. 3), 1-4.
Nasser 2009	Nasser, M., Javaheri, H., Fedorowicz, Z., & Noorani, Z. (2012). Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. <i>The Cochrane Library</i> .
NORD 2007	National Organization for Rare Disorders, link do strony internetowej: https://rarediseases.org/
Orphanet 2013, 2014	Orphanet, Article for general public, link do strony internetowej: http://www.orpha.net/
OT.431.4.2016	Raport AOTMiT nr OT.431.4.2016 dot. 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, deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny) – CUD. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.
PBPN 2015	Ministerstwo Zdrowia, Program Polityki Zdrowotnej, „Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2015-2018” (2015)
Raport Nr: AOTM-BP-431-5,6(B)/2014	AOTMiT, „Valine 50 (Dieta eliminacyjna), saszetki á 4g, Isoleucine 50 (Dieta eliminacyjna) saszetki á 4g, we wskazaniu: acyduria metylomalonowa”, Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego
Wieremiejczyk 2008	Wieremiejczyk, J., Adamkiewicz, B., Sztamska, E., Skorska, B., Lberski, P. P., & Klimek, A. (2008). Przypadek cytopatii mitochondrialnej. <i>Aktualności Neurologiczne</i> , 8(2), 109-114.
Wojewoda 2011	Wojewoda, M., Zablocki, K., & Szczepanowska, J. (2011). Choroby spowodowane mutacjami w mitochondrialnym DNA. <i>Postępy Biochemii</i> , 57(2).

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

3-metylokrotonyloglicynuria

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search (((((((Methylcrotonyl-Coa[Title/Abstract]) OR "3 Methylcrotonylglycinuria"[Title/Abstract]) OR 3-Methylcrotonylglycinuria[Title/Abstract]) OR MCC[Title/Abstract]) OR glycinuria[Title/Abstract]) OR "Mcc Deficiency"[Title/Abstract]) OR "Carboxylase Deficiency"[Title/Abstract])) AND (((((((Levocarnitine[Title/Abstract]) OR "Vitamin BT"[Title/Abstract]) OR L-Carnitine[Title/Abstract]) OR "L Carnitine"[Title/Abstract]) OR Bicarnesine[Title/Abstract])) OR Carnitin*[Title/Abstract]) OR "Carnitine" [Mesh])	61

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp carnitine/	23174
2	"carnitin*".ab,kw,ti.	33725
3	levocarnitine.ab,kw,ti.	391
4	bicarnesine.ab,kw,ti.	14
5	vitamin bt.ab,kw,ti.	25
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	40330
7	3-methylcrotonyl CoA carboxylase 1 deficiency.ab,kw,ti.	0
8	Methylcrotonyl-Coa.ab,kw,ti.	653
9	3-Methylcrotonylglycinuria.ab,kw,ti.	47
10	mcc.ab,kw,ti.	12640
11	glycinuria.ab,kw,ti.	56
12	Mcc Deficiency.ab,kw,ti.	111
13	Carboxylase Deficiency.ab,kw,ti.	978
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	13923
15	6 and 14	192

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Carnitine] explode all trees	563
2	levocarnitine	39
3	vitamin bt	36
4	bicarnesine	3
5	#1 or #2 or #3 or #4	619
6	3-methylcrotonyl CoA carboxylase 1 deficiency	2
7	Methylcrotonyl-Coa	4
8	3-Methylcrotonylglycinuria	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
9	MCC	295
10	glycinuria	0
11	Mcc Deficiency	6
12	Carboxylase Deficiency	19
13	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	314
14	#5 and #13	2

Acyduria glutarowa

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search (((((((("Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency"[Title/Abstract] OR Glutari*[Title/Abstract])) AND ((Acidemi*[Title/Abstract] OR Aciduri*[Title/Abstract])) AND (((("Type 1"[Title/Abstract] OR "type i"[Title/Abstract] OR i[Title/Abstract] OR 1[Title/Abstract])) OR "Glutaric Acidemia I" [Supplementary Concept])) AND (((((((Levocarnitine[Title/Abstract] OR "Vitamin BT"[Title/Abstract] OR L-Carnitine[Title/Abstract] OR "L Carnitine"[Title/Abstract] OR Bicarnesine[Title/Abstract])) OR Carnitin*[Title/Abstract] OR "Carnitine" [Mesh]))	130

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp carnitine/	23174
2	"carnitin*".ab,kw,ti.	33725
3	levocarnitine.ab,kw,ti.	391
4	bicarnesine.ab,kw,ti.	14
5	vitamin bt.ab,kw,ti.	25
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	40330
7	"glutari*".ab,kw,ti.	4561
8	"acidemi*".ab,kw,ti.	8896
9	"aciduri*".ab,kw,ti.	8877
10	8 or 9	17166
11	type 1.ab,kw,ti.	405974
12	type i.ab,kw,ti.	291219
13	"1".ab,kw,ti.	11894024
14	i.ab,kw,ti.	2824011
15	11 or 12 or 13 or 14	13843360
16	7 and 10 and 15	1518
17	glutaric acidemia type 1.ab,kw,ti.	79
18	glutaric acidemia type i.ab,kw,ti.	224
19	glutaric aciduria type 1.ab,kw,ti.	415
20	glutaric aciduria type i.ab,kw,ti.	623
21	16 or 17 or 18 or 19 or 20	1520
22	6 and 21	381

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
-----------------	----------	-----------------

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Carnitine] explode all trees	563
2	levocarnitine	39
3	vitamin bt	36
4	bicarnesine	3
5	#1 or #2 or #3 or #4	619
6	glutari*	26
7	acidemi*	125
8	aciduri*	41
9	#7 or #8	161
10	type 1	80058
11	type i	32719
12	1	696683
13	i	217011
14	#10 or #11 or #12 or #13	760943
15	#6 and #9 and #14	15
16	glutaric acidemia type 1	4
17	glutaric acidemia type i	7
18	glutaric aciduria type 1	10
19	glutaric aciduria type i	8
20	#15 or #16 or #17 or #18 or #19	15
21	#5 and #20	1

Acyduria izowalerianowa

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search (((((((("Isovaleric acidemia"[Title/Abstract]) OR "Isovaleric aciduria"[Title/Abstract]) OR "Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency"[Title/Abstract]) OR "Isovaleryl CoA carboxylase deficiency"[Title/Abstract]) OR "Isovaleric Acid-CoA Dehydrogenase Deficiency"[Title/Abstract]) OR "Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency"[Title/Abstract]) OR IVA[Title/Abstract]) OR "Acidemia, isovaleric"[Supplementary Concept])) AND (((((((Levocarnitine[Title/Abstract]) OR "Vitamin BT"[Title/Abstract]) OR L-Carnitine[Title/Abstract]) OR "L Carnitine"[Title/Abstract]) OR Bicarnesine[Title/Abstract])) OR Carnitin*[Title/Abstract]) OR "Carnitine"[Mesh])	65

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp carnitine/	23174
2	"carnitin*".ab,kw,ti.	33725
3	levocarnitine.ab,kw,ti.	391
4	bicarnesine.ab,kw,ti.	14
5	vitamin bt.ab,kw,ti.	25
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	40330
7	Isovaleric acidemia.ab,kw,ti.	477
8	isovaleric aciduria.ab,kw,ti.	85
9	Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency.ab,kw,ti.	14

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
10	Isovaleryl CoA carboxylase deficiency.ab,kw,ti.	0
11	Isovaleric Acid-CoA Dehydrogenase Deficiency.ab,kw,ti.	0
12	Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency.ab,kw,ti.	0
13	IVA.ab,kw,ti.	16209
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	16610
15	6 and 14	185

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Carnitine] explode all trees	563
2	levocarnitine	39
3	vitamin bt	36
4	bicarnesine	3
5	#1 or #2 or #3 or #4	619
6	Isovaleric acidemia	6
7	isovaleric aciduria	5
8	Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency	0
9	Isovaleryl CoA carboxylase deficiency	0
10	Isovaleric Acid-CoA Dehydrogenase Deficiency	0
11	Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency	3
12	IVA	578
13	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	580
14	#5 and #13	2

Acyduria metylomalonowa

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search (((((MMA[Title/Abstract] OR (((("Isolated Methylmalonic Acidemia"[Title/Abstract] OR "methylmalonic Acidemia"[Title/Abstract] OR "Methylmalonic Aciduria"[Title/Abstract]))) OR "Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept])) AND ((((((Levocarnitine[Title/Abstract] OR "Vitamin BT"[Title/Abstract] OR L-Carnitine[Title/Abstract] OR "L Carnitine"[Title/Abstract] OR Bicarnesine[Title/Abstract])) OR Carnitin*[Title/Abstract] OR "Carnitine"[Mesh]))	138

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp carnitine/	23174
2	"carnitin*".ab,kw,ti.	33725
3	levocarnitine.ab,kw,ti.	391
4	bicarnesine.ab,kw,ti.	14
5	vitamin bt.ab,kw,ti.	25
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	40330
7	exp methylmalonic acidemia/ or exp methylmalonic aciduria/	1733
8	Methylmalonic acidemia.ab,kw,ti.	1442
9	Methylmalonic aciduria.ab,kw,ti.	1503

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
10	Isolated Methylmalonic Acidemia.ab,kw,ti.	77
11	MMA.ab,kw,ti.	11169
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	13560
13	6 and 12	556

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Carnitine] explode all trees	563
2	levocarnitine	39
3	vitamin bt	36
4	bicarnesine	3
5	#1 or #2 or #3 or #4	619
6	methylmalonic acidemia	10
7	methylmalonic aciduria	6
8	Isolated Methylmalonic Acidemia	1
9	MMA	234
10	#6 or #7 or #8 or #9	241
11	#5 and #10	3

Acyduria propionowa

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search (((("Propionic Acidemia"[Mesh]) OR (((((((((((("Propionic Acidemia"[Title/Abstract]) OR "Ketotic Glycinemia"[Title/Abstract]) OR ("Hyperglycinemia With Ketoacidosis[Title/Abstract] AND Leukopenia"[Title/Abstract])) OR PA[Title/Abstract]) OR "PCC Deficiency"[Title/Abstract]) OR Propionicacidemia*[Title/Abstract]) OR "Propionyl-CoA Carboxylase Deficiency"[Title/Abstract]) OR "Propionyl CoA Carboxylase Deficiency"[Title/Abstract]) OR "Ketotic Hyperglycinemia"[Title/Abstract]) OR Propionicaciduria*[Title/Abstract]) OR "Propionic Aciduria"[Title/Abstract]))) AND (((((((Levocarnitine[Title/Abstract]) OR "Vitamin BT"[Title/Abstract]) OR L-Carnitine[Title/Abstract]) OR "L Carnitine"[Title/Abstract]) OR Bicarnesine[Title/Abstract])) OR Carnitin*[Title/Abstract]) OR "Carnitine"[Mesh])	133

Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp carnitine/	23174
2	"carnitin*".ab,kw,ti.	33725
3	levocarnitine.ab,kw,ti.	391
4	bicarnesine.ab,kw,ti.	14
5	vitamin bt.ab,kw,ti.	25
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	40330
7	exp propionic acidemia/	1099
8	propionic aciduria.ab,kw,ti.	162
9	Ketotic Glycinemia.ab,kw,ti.	1
10	Hyperglycinemia With Ketoacidosis.ab,kw,ti.	2
11	pa.ab,kw,ti.	170504

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
12	PCC Deficiency.ab,kw,ti.	29
13	Propionicacidemia.ab,kw,ti.	30
14	Propionyl-CoA Carboxylase Deficiency.ab,kw,ti.	89
15	Ketotic Hyperglycinemia.ab,kw,ti.	321
16	Propionicaciduria.ab,kw,ti.	0
17	Propionic Aciduria.ab,kw,ti.	162
18	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	171756
19	6 and 18	422

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Carnitine] explode all trees	563
2	levocarnitine	39
3	vitamin bt	36
4	bicarnesine	3
5	#1 or #2 or #3 or #4	619
6	propionic acidemia	7
7	propionic aciduria	5
8	Ketotic Glycinemia	0
9	Hyperglycinemia With Ketoacidosis	0
10	pa	33868
11	PCC Deficiency	24
12	Propionicacidemia	0
13	Propionyl-CoA Carboxylase Deficiency	4
14	Ketotic Hyperglycinemia	2
15	Propionicaciduria	0
16	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	33895
17	#5 and #16	27

Deficyt CACT

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search (((((((("Carnitine-Acylcarnitine Carrier Deficiency"[Title/Abstract]) OR "CACT Deficiency"[Title/Abstract]) OR "Carnitine Acylcarnitine Translocase Deficiency"[Title/Abstract]) OR CACT[Title/Abstract]) OR "Carnitine-Acylcarnitine Translocase"[Title/Abstract])) OR "Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency" [Supplementary Concept])) AND (((((((Levocarnitine[Title/Abstract]) OR "Vitamin BT"[Title/Abstract]) OR L-Carnitine[Title/Abstract]) OR "L Carnitine"[Title/Abstract]) OR Bicarnesine[Title/Abstract])) OR Carnitin*[Title/Abstract]) OR "Carnitine" [Mesh])	169

Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp carnitine/	23174

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
2	"carnitin*" .ab,kw,ti.	33725
3	levocarnitine .ab,kw,ti.	391
4	bicarnesine .ab,kw,ti.	14
5	vitamin bt .ab,kw,ti.	25
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	40330
7	Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency .ab,kw,ti.	126
8	Carnitine-Acylcarnitine Carrier Deficiency .ab,kw,ti.	12
9	CACT Deficiency .ab,kw,ti.	69
10	Carnitine Acylcarnitine Translocase Deficiency .ab,kw,ti.	126
11	CACT .ab,kw,ti.	448
12	Carnitine-Acylcarnitine Translocase .ab,kw,ti.	366
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	713
14	6 and 13	412

Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Carnitine] explode all trees	563
2	levocarnitine	39
3	vitamin bt	36
4	bicarnesine	3
5	#1 or #2 or #3 or #4	619
6	Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency	2
7	Carnitine-Acylcarnitine Carrier Deficiency	1
8	CACT Deficiency	0
9	Carnitine Acylcarnitine Translocase Deficiency	2
10	CACT	19
11	Carnitine-Acylcarnitine Translocase	2
12	MeSH descriptor: [Carnitine Acyltransferases] explode all trees	19
13	deficiency	16384
14	#12 and #13	3
15	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #14	24
16	#5 and #15	0

Zespół MELAS

Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search (((((((Levocarnitine[Title/Abstract] OR "Vitamin BT"[Title/Abstract]) OR L-Carnitine[Title/Abstract] OR "L Carnitine"[Title/Abstract]) OR Bicarnesine[Title/Abstract])) OR Carnitin*[Title/Abstract]) OR "Carnitine" [Mesh])	15479
2	Search "MELAS Syndrome"[Mesh] Sort by: PublicationDate	1171
3	Search (((((Syndrome, MELAS[Title/Abstract] OR (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis,[Title/Abstract] AND Stroke-Like Episodes[Title/Abstract])) OR Mitochondrial Myopathy, Lactic Acidosis, Stroke-Like Episode[Title/Abstract]) OR Myopathy, Mitochondrial-Encephalopathy-Lactic Acidosis-Stroke[Title/Abstract]) OR	1786

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	MELAS[Title/Abstract] OR (Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis,[Title/Abstract] AND Stroke-L ke Episodes[Title/Abstract])	
4	Search ("MELAS Syndrome"[Mesh]) OR (((((Syndrome, MELAS[Title/Abstract]) OR (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis,[Title/Abstract] AND Stroke-Like Episodes[Title/Abstract])) OR Mitochondrial Myopathy, Lactic Acidosis, Stroke-Like Episode[Title/Abstract]) OR Myopathy, Mitochondrial-Encephalopathy-Lactic Acidosis-Stroke[Title/Abstract]) OR MELAS[Title/Abstract]) OR (Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, [Title/Abstract] AND Stroke-L ke Episodes[Title/Abstract]))	2060
5	Search (((((((Levocarnitine[Title/Abstract]) OR "Vitamin BT"[Title/Abstract]) OR L-Carnitine[Title/Abstract]) OR "L Carnitine" [Title/Abstract]) OR Bicarnesine[Title/Abstract])) OR Carnitin* [Title/Abstract]) OR "Carnitine" [Mesh])) AND ((("MELAS Syndrome" [Mesh]) OR (((((Syndrome, MELAS[Title/Abstract]) OR (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis,[Title/Abstract] AND Stroke-Like Episodes[Title/Abstract])) OR Mitochondrial Myopathy, Lactic Acidosis, Stroke-L ke Episode[Title/Abstract]) OR Myopathy, Mitochondrial-Encephalopathy-Lactic Acidosis-Stroke[Title/Abstract]) OR MELAS[Title/Abstract]) OR (Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis,[Title/Abstract] AND Stroke-Like Episodes[Title/Abstract])))	22

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp MELAS syndrome/	3583
2	MELAS.ab,kf,ti.	4517
3	Syndrome, MELAS.ab,kf,ti.	125
4	Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis.ab,kf,ti.	718
5	Mitochondrial Myopathy, Lactic Acidosis, Stroke-Like Episode.ab,kf,ti.	0
6	Myopathy, Mitochondrial-Encephalopathy-Lactic Acidosis-Stroke.ab,kf,ti.	0
7	Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-L ke Episodes.ab,kf,ti.	89
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	5788
9	exp carnitine/	23178
10	"carnitin*".ab,kf,ti.	33466
11	levocarnitine.ab,kf,ti.	369
12	bicarnesine.ab,kf,ti.	14
13	vitamin bt.ab,kf,ti.	25
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	40161
15	8 and 14	178

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Carnitine] explode all trees	563
2	carnitin*:ti,ab,kw	1181
3	"levocarnitine":ti,ab,kw	30
4	"Bicarnesine":ti,ab,kw	1

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
5	vitamin bt:ti,ab,kw	3
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1199
7	MeSH descriptor: [MELAS Syndrome] explode all trees	7
8	MELAS:ti,ab,kw	20
9	Syndrome, MELAS:ti,ab,kw	14
10	Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis:ti,ab,kw	3
11	Mitochondrial Myopathy, Lactic Acidosis, Stroke-Like Episode:ti,ab,kw	4
12	Myopathy, Mitochondrial-Encephalopathy-Lactic Acidosis-Stroke:ti,ab,kw	0
13	Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-Like Episodes:ti,ab,kw	4
14	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	21
15	#6 and #14	0

Diagram metodologii dotyczącej włączania badań