



Rekomendacja nr 11/2019

z dnia 8 marca 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline, proszek à 1 g, we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD)

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline, proszek à 1 g, we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline, proszek à 1 g, we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. W związku z powyższym ocenę skuteczności i bezpieczeństwa L-karnityny przeprowadzono na podstawie badań niskiej jakości – prospektywnych i retrospektywnych.

W badaniu Lee 2005 wykazano istotny pozytywny wpływ 4 tygodniowej suplementacji L-karnityny na parametry biochemiczne związane z tolerancją wysiłku (m. in. odnotowano poprawę w zakresie szczytowego wychwyty tlenu).

Natomiast autorzy badania Huidekoper 2006 wnioskuje, że chociaż 4 tygodniowa suplementacja L-karnityną może sprzyjać kumulacji acylokarnityn podczas ćwiczeń fizycznych o umiarkowanej intensywności, to nie obserwowano widocznego korzystnego wpływu tego suplementu na parametry kliniczne i biochemiczne u pacjentów z MCADD (średni przebyty dystans nie wykazał istotnych różnic przed i po suplementacji L-karnityny).



W przypadku retrospektywnego badania lafolla 1994 autorzy stwierdzają, że brak randomizacji metod leczenia nie pozwala na sformułowanie istotnych wniosków co do skuteczności danej strategii leczenia.

W badaniu Couce 2013, 82% pacjentów z MCADD wymagało suplementacji L-karnityny aby utrzymać stężenie karnityny na normalnym poziomie. Dane wskazują na bezpośredni związek między homozygotycznością dla c.985A> G, niższym poziomem karnityny podczas diagnozy i zapotrzebowaniem na wyższą dawkę suplementacji karnityną, aby utrzymać jej prawidłowy poziom.

W badaniach włączonych do oceny L-karnityny brak jest danych dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii. Zgodnie z dodatkowymi informacjami o działaniach niepożądanych wskazanymi w ulotce dla pacjenta produktu leczniczego Carnitor (lewokarnityna) zgłaszano dolegliwości żołądkowo-jelitowe, przypadki napadów drgawek oraz nieprzyjemny zapach ciała.

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak możliwości jednoznacznego ustalenia efektu terapeutycznego ze stosowania L-karnityny. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że w badaniach nad stosowaniem L-karnityny w MCADD pacjenci stosowali również inne leki i interwencje. Powyższe kwestie stanowią ograniczenie przeprowadzonej oceny i nie pozwalają na pełne wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Niepewność co do wnioskowania na temat ocenianej technologii potwierdza przegląd systematyczny Cochrane Collaboration z 2012 roku (Nasser 2012), w którym wyszukiwano badania RCT odnoszące się do ocenianej technologii. Nie odnaleziono żadnych badań spełniających powyższe kryterium. Zgodnie z wnioskami autorów, z uwagi na brak dowodów wysokiej jakości, klinicyści powinni opierać swoje decyzje na doświadczeniu klinicznym i w stosownych przypadkach, przy uwzględnieniu preferencji danej osoby. Autorzy zaznaczają, iż nie oznacza to, że karnityna jest nieskuteczna lub nie powinna być stosowana w przypadku wrodzonego zaburzenia metabolizmu. Jednakże brak jest dowodów zarówno na skuteczność, jak i bezpieczeństwo karnityny, a także brak jest danych dotyczących wymaganej dawki i częstotliwości dawkowania. Obecna praktyka stosowania karnityny powinna być nadal obserwowana i monitorowana, aż do momentu pojawienia się nowych dowodów o odpowiednim poziomie metodologicznym. Podobne wnioski wysunęli autorzy przeglądu Walter 2003 wskazując na brak badań wysokiej jakości w odniesieniu do ocenianej technologii.

Odnalezione wytyczne kliniczne nie są jednoznaczne co do stosowania L-karnityny w analizowanym wskazaniu. Rekomendacje kliniczne oraz eksperci kliniczni w odniesieniu do MCADD zalecają regularne karmienie i unikanie przedłużonego głodzenia.

Uproszczona analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała, że koszty refundacji śspz L-Carnitine Crystalline mogą wynieść od około 0,8 mln do 5,3 mln PLN rocznie w zależności przyjętego wariantu analizy. Należy jednak zwrócić uwagę, że rzeczywiste koszty refundacji produktu L-Carnitine Crystalline mogą znacząco różnić się od powyższych oszacowań, ponieważ wysokość wydatków NFZ jest zależna od liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na jego refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji, a rzeczywiste zapotrzebowanie na lek uzależnione jest kilku czynników, m.in. od masy ciała pacjentów.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia w ocenianym wskazaniu w okresie 2016-wrzesień 2018 sprowadzono w ramach importu docelowego 3 opakowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline (proszek á 1 g), jednak nie wydano zgód na refundację preparatu.

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

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) L-Carnitine Crystalline, proszek á 1 mg, we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD), na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. medium chain acylCoA dehydrogenase, MCAD deficiency, MCADD) jest wrodzonym defektem mitochondrialnego utleniania kwasów tłuszczowych. Rozpoznanie różnicowe obejmuje inne wady mitochondrialnej beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, w tym niedobór dehydrogenaz acylo-CoA kwasów tłuszczowych (multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MADD). MCADD dziedziczy się autosomalnie recesywnie. Choroba ta charakteryzuje się szybko postępującym załamaniem metabolicznym, które często objawia się hipoglikemią hipoketotyczną, letargiem, wymiotami, drgawkami i śpiączką. Stan ten może doprowadzić do śmierci, jeśli nie zostanie udzielona natychmiastowa pomoc medyczna.

Szacowana częstość MCADD wynosi od 1/4 900 do 1/27 000 urodzeń w populacjach rasy białej i jest najwyższa u osób pochodzenia północnoeuropejskiego. Częstość występowania tej choroby na świecie wynosi 1/14 600 urodzeń. Brak jest danych epidemiologicznych dla Polski.

Według opinii ekspertów klinicznych, dotyczących liczby pacjentów z MCADD w Polsce, liczba chorych wynosi ok. 40 osób, zaś liczba nowych zachorowań w ciągu roku została oszacowana w zakresie od 8 do 50. Natomiast zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym zgodnie z kodem ICD-1: E71.3 (zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych) wynosiła 244 w 2015 r., 239 w 2016 r. i 262 w 2017 r. Przy czym ww. kod ICD-10 obejmuje szerszy zakres wskazań niż oceniane.

Alternatywna technologia medyczna

Według odnalezionych wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych w analizowanych wskazaniach brak jest alternatywnej technologii medycznej dla L-karnityny. Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami oraz opiniami ekspertów klinicznych zalecenia dotyczące pacjentów z MCADD wskazują na regularne karmienie i unikanie przedłużonego głodzenia.

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

Reasumując, w ocenianym wskazaniu brak jest alternatywnych technologii medycznych. Zatem alternatywą jest brak suplementacji L-karnityny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

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

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

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

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii odnaleziono:

- 2 opracowania wtórne
 - Nasser 2012 – celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa suplementacji karnityny w leczeniu wrodzonych błędów metabolizmu. Do przeglądu nie włączono żadnych badań spełniających wskazane kryteria selekcji (kontrolowane randomizowane i quazi-randomizowane kontrolowane badania kliniczne porównujące suplementację karnityny (w różnej dawce, częstotliwości lub czasie trwania terapii) z placebo u dzieci i dorosłych z rozpoznaniem wrodzonego zaburzenia metabolizmu.
 - Walter 2003 – celem był przegląd aktualnej praktyki klinicznej dla niedoboru MCAD i kwasic organicznych oraz krytyczne spojrzenie na zbiór dowodów w tym zakresie. Do przeglądu włączono 5 badań dotyczących niedoboru MCAD.
- 12 badań pierwotnych (Derks 2014, Couce 2013, Touw 2012, Huidekoper 2006, Lee 2005, Solis 2002, Wilson 1999, lafolla 1994, Rinaldo 1993, Van Hove 1993, Chalmers 1984, Stanley 1983). Przy czym badania Rinaldo 1993 i Wilson 1999 zostały uwzględnione w przeglądzie Walters 2003, zatem odstąpiono od ich szczegółowego opisu. Natomiast badania: Touw 2012, Van Hove 1993, Chalmers 1984 i Stanley 1983 dotyczą w głównej mierze diagnostyki MCADD, zatem również odstąpiono od przedstawienia ich opisu i wyników.
 - Derks 2014 - celem badania była ocena, czy u pacjentów z MCADD występują makrocząsteczkowe uszkodzenie oksydacyjne i zmiany w obrębie enzymatycznych mechanizmów antyoksydacyjnych. Przeprowadzono przekrojowe badanie obserwacyjne dotyczące parametrów in vivo dla uszkodzenia oksydacyjnego lipidów i białek oraz mechanizmów antyoksydacyjnych w bezobjawowym, pozostawionym bez ingerencji, niedoborze MCAD w porównaniu z grupą osób zdrowych. Pacjentów

podzielono na trzy grupy w zależności od terapii: pacjenci bez zleconej suplementacji (n=14), pacjenci z suplementacją karnityną (n=7), oraz pacjenci z suplementacją karnityną i ryboflawiną (n=6).

- Couce 2013 - celem badania była ocena związku między genotypem a parametrami biochemicznymi oraz danymi klinicznymi w momencie diagnozy i podczas obserwacji, w celu optymalizacji procesu monitorowania pacjentów z MCADD. Przeprowadzono wielośrodkowe badanie w południowo-zachodniej Europie na pacjentach z MCADD wykrytych poprzez badanie przesiewowe noworodków. Oceniane dane obejmowały wyniki dla badań dla wolnej karnityny (C0) i acylokarnity C8, C10, C10: 1 wraz ze stosunkami C8/C2 i C8/C10, parametry kliniczne i genotyp u 45 pacjentów. Dodatkowe dane obejmowały poziomy C0, czas trwania suplementacji karnityną i występowanie kryzysów metabolicznych. Najbardziej dokładnymi biomarkerami MCADD w NBS były: stosunki C8/C2 i C8. Zidentyfikowaliśmy dużą liczbę pacjentów homozygotycznych pod względem dominującej mutacji c.985A> G (75%). Ponadto u tych pacjentów parametry C8, C8/C10 i C8/C2 były wyższe niż u pacjentów z innymi genotypami, podczas gdy średnie wartości C0 były znacząco niższe (23µmol/L do 36 µmol/L). Średni okres obserwacji wynosił 43 miesiące.
- Huidekoper 2006 – celem badania było określenie wpływu stosowania L-karnityny u pacjentów MCADD na przedłużone ćwiczenia o umiarkowanej intensywności. Do badania włączono 5 pacjentów z MCADD stosujących suplementację L-karnityny oraz 3 zdrowe osoby jako kontrola. Pacjenci byli badani podczas 2 godzinnych ćwiczeń o umiarkowanej intensywności poprzedzonych 12 godzinnym postem. Pacjenci z MCADD byli badani dwukrotnie: bez suplementacji oraz po suplementacji L-karnityny (50 mg/kg m.c. na dobę), która trwała minimum 4 tygodnie. Próbkę krwi pobierano przed, podczas i po wysiłku i analizowano pod kątem rutynowych parametrów, acylokarniny i biosyntezy karnityny. Mocz pobierano przed i po wysiłku, i analizowano pod kątem acylokarnityn.
- Lee 2005 - badanie pilotażowe zaprojektowane w celu zbadania wpływu L-karnityny na tolerancję ćwiczeń fizycznych u pacjentów z MCADD. Badanie obejmowało 4 pacjentów z asymptotycznym MCADD, w wieku od 8 do 20 lat. Przyrostowe testy wysiłkowe wykonywano przed oraz po 4 tygodniowej suplementacji L-karnityną w dawce 100 mg/kg m.c. na dobę.
- Solis 2002 - celem badania była ankieta o zasięgu narodowym przeprowadzona wśród dietetyków metabolicznych w USA w celu określenia strategii terapeutycznych w leczeniu zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych. Ankiety dostarczyły informacji o 114 pacjentach z MCADD.
- Iafolla 1994 - Publikacja przedstawia dane dla 120 pacjentów z MCADD leczonych w Duke University Medical Center. Uwzględnieni w badaniu pacjenci byli w wieku od urodzenia do 19 roku życia, z czego 55 to mężczyźni, a 65 to kobiety, 118 pacjentów było rasy kaukaskiej. 23 dzieci zmarło przed postawieniem diagnozy MCADD. Dane z okresu obserwacji były dostępne dla 97 żyjących pacjentów, średni czas od postawienia diagnozy to 2,6 lat. Dane dotyczące rozwoju psychologicznego były dostępne dla 73 pacjentów starszych niż 2 lata. Wśród żyjących pacjentów (n=97) wszyscy poddawani byli zabiegom medycznym lub dietetycznym po zdiagnozowaniu choroby. Wszystkim pacjentom zalecano unikania głodówek. Suplementację L-karnityną stosowało 70 (74%) spośród 97 żyjących pacjentów, 60 (63%) stosowało dietę niskotłuszczową, 2 pacjentów stosowało suplementację glicyną, a jeden pacjent przyjmował ryboflawinę. Pacjenci stosujący suplementację glicyną nie stosowali diety

niskotłuszczowej ani L-karnityny. Natomiast pacjent zażywający ryboflawinę stosował również L-karnitynę, lecz nie przestrzegał diety niskotłuszczowej.

Skuteczność

Derks 2014

W porównaniu z grupą kontrolną, niesuplementowani pacjenci z deficytem MCAD oraz pacjenci otrzymujący suplementację karnityną wykazywali spadek zawartości sulfhydrylu w osoczu (co wskazuje na uszkodzenia oksydacyjne białek). Autorzy wnioskują, że zwiększona aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) w erytrocytach u pacjentów otrzymujących suplementację karnityną prawdopodobnie odzwierciedla mechanizm kompensacyjny dla powstawania wolnych rodników. Połączenie karnityny i ryboflawiny nie ma związku z uszkodzeniem oksydacyjnym. To są pierwsze symptomy, że pacjenci z niedoborem MCAD doświadczają uszkodzenia oksydacyjnego białka, a połączenie suplementacji karnityny i ryboflawiny może zapobiec tym zmianom biochemicznym. Wyniki sugerują udział wolnych rodników w patofizjologii niedoboru MCAD. Według autorów należy ocenić mechanizmy leżące u podstaw wzrostu aktywności SOD po suplementacji karnityną. Konieczne są dalsze badania, które określą znaczenie kliniczne stresu oksydacyjnego, w tym możliwość terapii antyoksydacyjnej u tych pacjentów.

Couce 2013

Zgodnie z wynikami badania, aby utrzymać poziom karnityny w normalnym zakresie, suplementacja karnityną była wymagana u 82% pacjentów i przez dłuższy czas u pacjentów homozygotycznych pod względem mutacji c.985A> G niż u pacjentów z innymi genotypami (średnio 31 vs 18 miesięcy). Nawet podczas leczenia, mediana poziomów C0 pozostała niższa u pacjentów homozygotycznych niż w innych genotypach (14 $\mu\text{mol/L}$ vs 22 $\mu\text{mol/L}$). Dwoch pacjentów zmarło, a kolejnych trzech przeżyło kryzys metaboliczny, z których wszystkie były homozygotyczne pod względem mutacji C.985 A> G. Dane wskazują na bezpośredni związek między homozygotycznością dla c.985A> G, niższym poziomem karnityny podczas diagnozy i zapotrzebowaniem na wyższą dawkę suplementacji karnityną, aby utrzymać jej prawidłowy poziom. Według autorów badanie przyczynia się do lepszego zrozumienia związku między genotypem a fenotypem noworodków z MCADD.

Huidekoper 2006

Wszyscy pacjenci byli w stanie wykonać test wysiłkowy bez widocznych klinicznych lub biochemicznych działań niepożądanych, nawet bez suplementacji L-karnityny. Średni przebyty dystans nie wykazał istotnych różnic przed i po suplementacji L-karnityny (50,2 +/- 7,4 km vs. 49,1 +/- 7,5 km; p=0,69). Średni dystans przebyty przez zdrową grupę kontrolną wyniósł 40,4 +/- 1,5 km. U wszystkich pacjentów zaobserwowano znaczny wzrost poziomu wolnych kwasów tłuszczowych i oktanoilokarnityny w osoczu, co wskazuje na znaczny wzrost oksydacji kwasów tłuszczowych podczas wysiłku. Stężenia oktanoilokarnityny w osoczu były istotnie wyższe u pacjentów z suplementacją L-karnityny, co sugeruje zwiększony klirens akumulujących się acylokarnityn. Statystycznie istotny wzrost stężenia wolnej karnityny w osoczu i moczu, a także γ -butyrobetainy w osoczu obserwowano u pacjentów z MCADD bez suplementacji L-karnityną. Dane te sugerują wzrost biosyntezy karnityny.

Autorzy wnioskują, że chociaż suplementacja L-karnityną może sprzyjać kumulacji acylokarnityn podczas ćwiczeń o umiarkowanej intensywności, nie obserwowano widocznego korzystnego wpływu tego suplementu na parametry kliniczne i biochemiczne u pacjentów z MCADD. Wyniki sugerują, że pacjenci z MCADD są w stanie zwiększyć biosyntezę karnityny podczas ćwiczeń, aby zrekompensować straty karnityny.

Lee 2005

Według wyników badania, podczas ćwiczeń fizycznych u pacjentów bez suplementacji L-karnityną spadały stężenia karnityny w osoczu, co wiązało się ze zwiększonym wydalaniem acylokarnityn

w moczu, w szczególności acetylokarnityny, heksanoilokarnityny i oktanoilokarnityny. Suplementacja L-karnityną zapobiegała spadkowi stężenia karnityny w osoczu i powodowała większy wzrost wydalania acylokarnityn. Wszyscy czterej pacjenci wykazali istotną biologicznie poprawę: szczytowego wychwytu tlenu (szczyt VO₂, 18-32% poprawa), VO₂ z częstością rytmu serca 170 uderzeń/min (15-23% poprawa), VO₂ przy progu beztlenowym (27-42% poprawa), oraz/lub pulsu tlenowego (10-32% poprawa). Autorzy konkludują, że tolerancję wysiłkową u pacjentów z niedoborem MCAD można poprawić przez krótkotrwałą suplementację L-karnityny. Może to być bezpośredni wynik lepszej homeostazy wewnątrzmitochondrialnej indukowanej przez L-karnitynę w wyniku usuwania akumulujących się grup acylowych.

Solis 2002

Zgodnie z wynikami ankiety, wśród 24 respondentów 20 stosowało L-karnitynę jako suplement, w tym m.in. MCADD. Średnia dawka to 75 mg/kg/dzień (zakres: 25-100 mg/kg/dzień). W badaniu nie przedstawiono danych nt. skuteczności L-karnityny.

lafolla 1994

Autorzy wnioskują, że brak randomizacji metod leczenia nie pozwalał na sformułowanie istotnych wniosków co do skuteczności danej strategii leczenia.

Bezpieczeństwo

Brak jest danych dot. bezpieczeństwa terapii L-karnityną.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania L-karnityny.

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

- Podczas długotrwałego stosowania doustnej L- lub D,L-karnityny zgłaszano różne, łagodne dolegliwości żołądkowo-jelitowe, które obejmowały przemijające nudności i wymioty, skurcze brzucha oraz biegunkę. U pacjentów z uremią stosujących D,L-karnitynę występowała łagodna miastenia;
- Zgłaszano przypadki napadów drgawek u pacjentów, otrzymujących L-karnitynę doustnie lub dożylnie, z lub bez wcześniej występujących napadów drgawkowych. U pacjentów z wcześniej występującymi napadami zgłaszano zwiększenie częstości i/lub ciężkości napadów;
- Zmniejszenie dawki często zmniejsza lub eliminuje związany z lekiem zapach ciała lub objawy żołądkowo-jelitowe (o ile występują). Tolerancja leczenia powinna być ściśle monitorowana podczas pierwszego tygodnia stosowania oraz po zwiększeniu dawki.

Ograniczenia analizy klinicznej

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości dowodów naukowych, które pozwoliłyby na wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań RCT odnoszących się do ocenianej technologii.

Ocenę skuteczności L-karnityny przeprowadzono w oparciu o badania niższej jakości: prospektywne i retrospektywne. Odnalezione dane są niskiej jakości, nie pozwalają zatem na jednoznaczne potwierdzenie korzystnego efektu terapeutycznego z zastosowania L-karnityny.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że w badaniach nad stosowaniem L-karnityny w MCADD pacjenci stosowali inne leki i interwencje, co wpływa na wiarygodność oceny efektu stosowania ocenianej technologii. Ponadto w badaniach nie podano informacji czy postać L-karnityny podawana pacjentom była postacią czystą krystalicznie. Dawkowanie preparatu było zróżnicowane i zmienne w czasie zależnie od wieku, masy ciała, wskazania i stanu chorego. W niektórych badaniach nie wskazano jak długo trwało leczenie.

Niepewność co do wnioskowania na temat ocenianej technologii potwierdza przegląd systematyczny Cochrane Collaboration z 2012 roku (Nasser 2012), w którym wyszukiwano badania RCT odnoszące się do ocenianej technologii. Nie odnaleziono żadnych badań spełniających powyższe kryterium. Zgodnie z wnioskami autorów, z uwagi na brak dowodów wysokiej jakości, klinicyści powinni opierać swoje decyzje na doświadczeniu klinicznym i, w stosownych przypadkach, przy uwzględnieniu preferencji danej osoby. Autorzy zaznaczają, iż nie oznacza to, że karnityna jest nieskuteczna lub nie powinna być stosowana w przypadku wrodzonego zaburzenia metabolizmu. Jednakże brak jest dowodów zarówno na skuteczność, jak i bezpieczeństwo karnityny, a także brak jest danych dotyczących wymaganej dawki i częstotliwości dawkowania. Obecna praktyka stosowania karnityny powinna być nadal obserwowana i monitorowana, aż do momentu pojawienia się nowych dowodów o odpowiednim poziomie metodologicznym.

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).

Warto również odnotować, że mechanizm niedoboru karnityny powiązany z defektami enzymów utleniania kwasów tłuszczowych poddaje pod wątpliwość przydatność suplementów karnityny w tych zaburzeniach (Stanley 1983).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny

koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 PLN (3 x 46 651 PLN).

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

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

Na podstawie danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia szacunkowa cena 1 opakowania środka spożywczego L-Carnitine Crystalline sprowadzonego w okresie 2016 – wrzesień 2018 wynosi ok. 4 000 PLN netto.

Ograniczenia analizy

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

Odnosząc się do kosztów z perspektywy pacjenta należy pamiętać, iż zgodnie z art. 39 ust.1 ustawy o refundacji śsspz, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę odpłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

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

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

Nie dotyczy.

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

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

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

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

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

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

Na podstawie danych otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia szacunkowa cena 1 opakowania (zawierającego 50 fiolek á 1 g) preparatu L-Carnitine Crystalline wynosi około 4 000 PLN netto (cena netto 1 fiołki á 1 g to około 80 PLN).

W celu oszacowania wielkości rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na produkt L-Carnitine Crystalline przyjęto następujące założenia:

- liczebność populacji docelowej oszacowano na 40 pacjentów w skali roku na podstawie opinii ekspertów klinicznych;
- dawkowanie ocenianego produktu zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych jest zindywidualizowane (zarówno wielkość dawki jak i czas stosowania). Zatem przyjęto skrajne założenia dotyczące dawkowania preparatu w okresie 1 roku:
 - w wariancie minimalnym – 15 mg/kg m.c.
 - w wariancie maksymalnym – 100 mg/kg m.c.
- masę ciała pacjenta przyjęto na poziomie 40 kg na podstawie danych przekazanych przez Ministra Zdrowia nt. wniosku o refundację w ramach importu docelowego (wartość z górnego zakresu masy ciała dzieci w wieku 9 lat)
- koszt 1 g preparatu L-Carnitine Crystalline przyjęto na poziomie kosztu brutto na podstawie danych Ministra Zdrowia – 90,72 PLN.

Szacunkowe koszty stosowania żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline w analizowanych wariantach wynoszą:

- roczny koszt stosowania na 1 pacjenta
 - w wariancie minimalnym – 19 881,29 PLN;
 - w wariancie maksymalnym – 132 514,92 PLN;
- roczny koszt stosowania na 40 pacjentów
 - w wariancie minimalnym – 795 251,52 PLN;
 - w wariancie maksymalnym – 5 301 676,80 PLN;
- dzienny koszt stosowania na 1 kg masy ciała
 - w wariancie minimalnym – 1,36 PLN;
 - w wariancie maksymalnym – 9,07 PLN.

Należy jednak zwrócić uwagę, że rzeczywiste koszty refundacji produktu L-Carnitine Crystalline mogą znacząco różnić się od powyższych oszacowań. Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego obarczona jest niepewnością. Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy dotyczą:

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

W celach szacunkowych przyjęto liczebność populacji docelowej zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych na poziomie 40 pacjentów w skali roku. Konserwatywnie założono, że 100% z nich będzie stosować oceniany produkt. Dotychczas, zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w okresie 2016-wrzesień 2018 wpłynął 1 wniosek o refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline (fiolka 1 g, 50 fiolek) w ramach importu docelowego dla 1 pacjenta w wieku 9 lat we wskazaniu MCADD. Sprowadzono 3 opakowania ww. preparatu, przy czym nie wydano zgody na ich refundację w analizowanym wskazaniu. Tym samym trudno określić realny poziom kosztów płatnika publicznego.

- przyjętego dawkowania leku, które zależy m.in. od masy ciała. Na podstawie danych Ministerstwa Zdrowia założono, że średnia masa ciała wynosi ok. 40 kg. Jednak należy mieć na uwadze, że dane przekazane przez Ministerstwo Zdrowia dotyczą tylko 1 pacjenta w wieku 9 lat.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych, w tym MCADD:

- British Inherited Metabolic Disease Group BIMDG 2015 (Wielka Brytania);
- Illinois Department of Public Health IDPH 2012 (USA);
- National Health Service NHS 2016 (Wielka Brytania)
- National Health Service NHS 2018 (Wielka Brytania)
- Alberta Health Services AHS 2018 (Kanada).

Podsumowując, rekomendacje kliniczne AHS 2018 i IDPH 2012 rozważają karnitynę jako możliwą terapię osób z deficytem MCAD w zależności od specyficznych zaburzeń. Wytyczne NHS 2016 wyszczególniają, iż zastosowanie L-karnityny w MCADD jest kontrowersyjne. Natomiast rekomendacje NHS 2018 nie wyszczególniają zastosowania L-karnityny. Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne w odniesieniu do MCADD zalecają głównie unikanie przedłużonego przebywania na czczo.

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

Ponadto w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono informację z 2017 r. wydaną przez Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC), dotyczącą zgód na refundację L-karnityny dla indywidualnych pacjentów w Nowej Zelandii w leczeniu chorób metabolicznych w okresie 1 marca 2012 – 31 sierpnia 2017 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 Ontario Ministry of Health (OMH) w Kanadzie refunduje L-karnitynę w ramach programu Inherited Metabolic Diseases w acyduriach organicznych, zaburzeniach utleniania kwasów tłuszczowych, deficycie transportera karnityny oraz wtórnym deficycie karnityny. 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 21.09.2018 r. (znak pisma: PLD.46434.4724.2018.1.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: L-Carnitine Crystalline, proszek á 1 mg, we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD), na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2018 r. poz. 1510 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 14/2019 z dnia 18 lutego 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2019 z dnia 18 lutego 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD).
2. L-Carnitine Crystalline we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.35.2018. Data ukończenia: 13.02.2019 r.