

## Rekomendacja nr 17/2020

z dnia 10 lutego 2020 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego  
przeznaczenia żywieniowego L-karnityna we wskazaniach: w  
ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną we  
wskazaniach: 3 metylokrotonylo-glicynuria – MCG, acyduria  
glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria  
metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, zaburzenia  
spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD,  
deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów  
tłuszczowych – MCADD, pierwotny deficyt karnityny – CUD,  
uogólniony deficyt odwodorowania – MADD (E 71.1, E 71.3, E 72.3)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz):

- L-karnityna, proszek, 50 x 1 g., kod EAN: 5016533045017,

we wskazaniach: w ramach programu lekowego: „Leczenie uzupełniające L-karnityną we wskazaniach: 3 metylokrotonylo-glicynuria – MCG, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, zaburzenia spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD, deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – MCADD, pierwotny deficyt karnityny – CUD, uogólniony deficyt odwodorowania – MADD (E 71.1, E 71.3, E 72.3)”.

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa jest brak wysokiej jakości dowodów naukowych – badań RCT dotyczących wnioskowanej technologii.

W związku z powyższym ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania L-karnityny we wnioskowanych wskazaniach oparto na dowodach naukowych z niższych

poziomów klasyfikacji (badania jednoramienne bez randomizacji, opisy serii przypadków, opisy serii przypadków). Ogółem do analizy włączono 10 badań jednoramiennych, 17 serii przypadków i 34 opisów pojedynczych przypadków dotyczących stosowania L-karnityny w analizowanych populacjach. Biorąc pod uwagę rzadki charakter wnioskowanych wskazań, istnieje małe prawdopodobieństwo, że badania RCT zostaną kiedykolwiek przeprowadzone, jednak wnioskowanie w oparciu o wyniki uzyskane u pojedynczych pacjentów z określonymi rozpoznaniem jest w ocenie Prezesa Agencji zbyt daleko idącym uogólnieniem.

Należy podkreślić, że dowody naukowe dotyczące skuteczności stosowania L-karnityny we wnioskowanych wskazaniach nie są spójne. W przypadku wskazań: acyduria metylomalonowa (MMA), acyduria propionowa (PA), deficyt dehydrogenazy acylo-CoA długołańcuchowych kw. tłuszczowych (LCHAD), deficyt translokazy karnityny (CACT), pierwotny deficyt karnityny (CUD), uogólniony deficyt odwodorowania (MADD), wyniki badań wskazują na pozytywne efekty zastosowanego postępowania terapeutycznego, obejmującego suplementację L-karnityną we wpływie na normalizację poziomu karnityny we krwi, zwiększenie wydalania szkodliwych metabolitów z organizmu i poprawę stanu klinicznego pacjentów.

Natomiast w odniesieniu do wskazań obejmujących: 3-metylokrotonylo-glicynurię (MCC), acydurię glutarową I (GA I), acydurię izowalerianową (IVA), deficyt dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kw. tłuszczowych (VLCADD), deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kw. tłuszczowych (MCADD), deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (MTP) oraz deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT2) wyniki dotyczące skuteczności stosowania L-karnityny są niejednoznaczne.

Warto także zaznaczyć, że w większości odnalezionych badań nie oceniano profilu bezpieczeństwa L-karnityny. W badaniach, w których przedstawiono informacje o bezpieczeństwie stosowania L-karnityny główne negatywne skutki związane z leczeniem to wystąpienie hiperglicynemii (Berry 1988), u niektórych pacjentów zaobserwowano zaburzenia czynności wątroby (Hoffmann 1996). Ponadto głównie wskazywano na przyrost masy ciała i dolegliwości jelitowe oraz przykry zapach ciała (Rasmussen 2014, Thomsen 2014).

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, przeprowadzonej metodą minimalizacji kosztów, roczny całkowity koszt stosowania L-karnityny [redacted] w ramach importu docelowego roczny koszt kształtuje się na poziomie 22,3 tys. PLN. Wprowadzenie wnioskowanego programu lekowego zmniejszyłoby roczne wydatki na leczenie jednego pacjenta o 7 tys. PLN biorąc pod uwagę jedynie koszty leku, jednakże ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest fakt, że w ramach analizy wrażliwości oceniono jedynie wpływ zużycia L-karnityny na wyniki analizy ekonomicznej, nie testowano wpływu pozostałych parametrów tj. wpływu alternatywnych wartości kosztów włączenia do programu, diagnostyki czy monitorowania skuteczności terapii, co w pewnym stopniu ogranicza wnioskowanie z przedstawionej analizy.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla L-karnityny w ramach programu lekowego, w miejsce jej sprowadzania w ramach importu docelowego, należy spodziewać się oszczędności dla płatnika publicznego (NFZ) na poziomie [redacted] rocznie. Przedstawione oszczędności wynikają z obniżenia kosztu L-karnityny, należy jednak zwrócić uwagę, że należy spodziewać się wzrostu kosztów związanych z kwalifikacją chorych do programu lekowego oraz z monitorowaniem skuteczności w ramach programu lekowego (analogicznie jak w przypadku interpretacji

wyników analizy ekonomicznej).

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz):

- L-karnityna, proszek, 50 x 1 g., kod EAN: 5016533045017 z ceną zbytu netto w wysokości

we wskazaniach: w ramach programu lekowego: „Leczenie uzupełniające L-karnityną we wskazaniach: 3 metylokrotonylo-glicynuria – MCG, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, zaburzenia spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD, deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – MCADD, pierwotny deficyt karnityny – CUD, uogólniony deficyt odwodorowania – MADD (E 71.1, E 71.3, E 72.3)”.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego. Poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Lek ma być finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Nie przedstawiono instrumentu dzielenia ryzyka.

### Problem zdrowotny

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

3-metylokrotonylo-glicynuria, 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. Należy do chorób rzadkich, częstość występowania w Europie: 1:50 000-1:30 000. Warto zaznaczyć, że w przypadku ocenianego wskazania oraz wskazań poniżej, z uwagi na fakt, iż należą one do chorób rzadkich, brak jest dokładnych, oddzielnych danych epidemiologicznych dla Polski.

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

Acyduria glutarowa typu I, ICD-10 E71.3, zwana także inaczej niedoborem dehydrogenazy glutarylo-CoA (ang. glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency, GDD) jest zaburzeniem neurometabolicznym dziedzicznym autosomalnie recesywnie, należącym do chorób rzadkich. Charakteryzuje się przełomami ostrej encefalopatii, które powodują uszkodzenia w prążkowie oraz poważne zaburzenia ruchu o charakterze dystonii i dyskinezy. Należy do chorób rzadkich, częstość występowania szacuje się na 1:40 000-1:80 000.

Acyduria izowalerianowa (ang. isovaleric acidemia, IVA)

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). Częstość występowania acydurii metylomalonowej szacuje się pomiędzy 1: 80 000 a 1: 100 000 urodzeń.

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

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 sukcylo-CoA. MMA należy do grupy chorób wrodzonych wad metabolizmu związanego ze zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu bez występowania hiperhomocysteinemii lub homocystynurii. Stężenie kwasu metylomalonowego jest znacznie zwiększone w osoczu, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym u poważnie dotkniętych pacjentów. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Częstość występowania acydurii metylomalonowej szacuje się pomiędzy 1: 80 000 a 1: 100 000 urodzeń.

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

Acyduria propionowa, 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. Częstość występowania choroby na świecie jest szacowana na 1:50 000 -1:100 000 żywych urodzeń.

ZABURZENIA SPALANIA DŁUGOŁAŃCUCHOWYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH (LC-FAOD)

Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych to grupa wrodzonych chorób metabolicznych, które prowadzą do akumulacji kwasów tłuszczowych i zmniejszenia metabolizmu energetycznego komórek. Każde zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych jest związane ze specyficznym defektem enzymu w szlaku metabolicznym kwasów tłuszczowych i wpływa na wykorzystanie tłuszczu dietetycznego i zmagazynowanego.

W ramach wnioskowanego programu lekowego uwzględniono następujące zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych:

Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-coa długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency*, LCHADD) oraz deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (MTP) – ICD-10: E71.3, jest zaburzeniem mitochondrialnej beta-oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego jest niezmiernie rzadki - w literaturze opisano mniej niż 100 przypadków tego schorzenia. W opinii eksperta klinicznego [redacted], w Polsce z rozpoznaniem MTP [redacted].

Deficyt dehydrogenazy acyl-coa bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *very long-chain acyl-coa dehydrogenase deficiency*, VLCADD) – ICD-10: E71.3, jest dziedzicznym zaburzeniem mitochondrialnej beta-oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Częstość występowania niedoboru dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA (bardzo) długołańcuchowych kwasów tłuszczowych szacuje się obecnie na 1: 30 000 do 1: 100 000 urodzeń. W literaturze pisano ponad 400 przypadków na świecie. Częstość występowania w Niemczech wynosi 1: 50 000. W opinii eksperta klinicznego [redacted] liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem VLCADD to [redacted], z czego [redacted] kwalifikuje się do leczenia L-karnityną ([redacted]).

Deficyt translokazy karnityny (ang. *carnitine-acylcarnitine translocase deficiency*, CACT) – ICD-10: E71.3, zaburzenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych wynikające z niedoboru translokazy

karnitynoacylokarnitynowej. Deficyt translokazy karnityny występuje wyjątkowo rzadko. Opisano mniej niż 60 przypadków na świecie. W opinii eksperta klinicznego [redacted] liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem CACT to [redacted].

Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT2) (ang. carnitine palmitoyl transferase type 2 deficiency, CPT 2D) – ICD-10: E71.3, jest spowodowana deficytem enzymu transferazy karnityno-palmitynowej, typu II (CPT2) w fibroblastach lub leukocytach. Częstość występowania deficytu transferazy karnityno-palmitynowej, typu II szacuje się na około 1:300 000, ale choroba ujawnia się częściej u młodych mężczyzn. Opisano około dwudziestu rodzin ze śmiertelną postacią noworodkową, około 28 rodzin z ciężką postacią wątrobowo-mięśnia sercowego. Opublikowano wyniki ponad 300 przypadków miopatycznej postaci niedoboru CPT II. Objawy postaci miopatycznej mogą być łagodne, a upośledzenie fizyczne może nie wystąpić; zatem ta forma niedoboru CPT II może być niedoceniana. W opinii eksperta klinicznego [redacted] liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem CPT II [redacted].

Deficyt dehydrogenazy acylo-coa średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. medium chain acylCoA dehydrogenase, MCADD) – ICD-10: E71.3, jest wrodzonym defektem mitochondrialnego utleniania kwasów tłuszczowych. Szacowana częstość deficytu dehydrogenazy acylo-koenzymu A średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych 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. W opinii eksperta klinicznego [redacted] liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem MCADD to [redacted], z czego [redacted] kwalifikuje się do leczenia L-karnityną ([redacted]).

Pierwotny deficyt karnityny (ang. carnitine uptake deficiency, CUD / ang. primary carnitine deficiency, PCD) – ICD-10: E71.3 jest potencjalnie letalnym zaburzeniem utleniania kwasów tłuszczowych. Częstość występowania pierwotnego niedoboru karnityny wynosi 1: 20 000-1: 70 000 w Stanach Zjednoczonych, 1: 40 000 w Japonii i 1: 120 000 w Australii. Choroba jest bardzo powszechna na Wyspach Owczych, gdzie częstość występowania wynosi 1: 300. W opinii eksperta klinicznego [redacted] liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem CUD to [redacted].

Uogólniony deficyt odwodorowania tj. deficyt dehydrogenaz acylo-CoA kwasów tłuszczowych (ang. multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency, MADD) – ICD-10: E71.3, Jest zaburzeniem utleniania kwasów tłuszczowych i aminokwasów. Częstość występowania uogólnionego deficytu odwodorowania szacuje się na 1: 200 000 urodzeń, ale istnieją znaczne różnice między krajami/grupami etnicznymi. W opinii eksperta klinicznego [redacted] liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem MADD to [redacted], z czego [redacted] kwalifikuje się do leczenia L-karnityną.

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia, dotyczącymi sprowadzania L-karnityny w ramach importu docelowego, w latach 2017-2019 wydano 257 zgód dla 80 indywidualnych pacjentów.

### **Alternatywna technologia medyczna**

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

Według wnioskodawcy w ocenianych wskazaniach brak jest alternatywnych technologii medycznych - alternatywą jest brak suplementacji L-karnityną.

W ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wnioskodawca jako komparator przyjął L-karnitynę finansowaną w ramach importu docelowego.

Powyższy wybór w opinii Agencji należy uznać za zasadny.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Zgodnie z pismem wnioskodawcy do Głównego Inspektoratu Sanitarnego (załączonym do wniosku) zarejestrowane wskazania do stosowania L-karnityny:

- do postępowania dietetycznego w schorzeniach wymagających dodatkowej podaży L-karnityny, jako uzupełnienie diety.

Zgodnie z etykietą L-karnityny [E49118Z01] (załączoną do wniosku) ma postać proszku do podania doustnego, a zalecana dawka musi być określona wyłącznie przez lekarza i zależy od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego pacjenta.

Wnioskowane wskazania, z uwagi na ich charakter tj. schorzenia wymagające dodatkowej podaży L-karnityny, jako uzupełnienie diety, zawierają się we wskazaniu rejestracyjnym.

## 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 oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania L-karnityny w analizowanych wskazaniach odnaleziono 10 badań jednoramiennych, 17 serii przypadków i 34 opisów pojedynczych przypadków:

- 3-metylokrotonylo-glicynuria (MCG)
  - Thomsen 2014 - prospektywne, jednoramienne badanie oceniające odpowiedź na leczenie L-karnityną w populacji dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną 3-metylokrotonylo-glicynurią. Okres leczenia/obserwacji: 3 miesiące. Włączono 13 pacjentów, którzy zostali podzieleni na dwie grupy - w zależności od tego, czy otrzymali wcześniej suplementację L-karnityną. Ocena jakości badania wg skali NICE – 5/8 pkt.
  - 3 opisy przypadków: Kaushal 2010, Lehnert 1996, Rutledge 1995.
- acyduria glutarowa I (GA-I)
  - Kölker 2006 - międzynarodowe badanie przekrojowe (ang. *crosssectional study*), przeprowadzone w 35 ośrodkach leczenia chorób metabolicznych na podstawie standaryzowanych kwestionariuszy. Brak danych nt. okresu leczenia/obserwacji. Liczba pacjentów: 279. Analiza obejmowała zmienne, takie jak procedury diagnostyczne, leczenie dietetyczne, suplementacja L-karnityną, ryboflawiną, płeć, obecność makrocefalii, powikłania okołoporodowe, status społeczno-ekonomiczny rodziców, fenotyp biochemiczny, odpowiedź biochemiczna na leczenie, częstość monitorowania parametrów biochemicznych.
  - Heringer 2010 - prospektywne badanie oceniające przeżycie, wystąpienie ostrego kryzysu encefalopatycznego, nasilenie zaburzeń ruchu, występowanie niepełnosprawności motorycznej. Do badania włączono 52 pacjentów. Średni czas obserwacji indywidualnej pacjenta wynosił 5,5 roku (zakres 8 miesięcy - 11,5 roku). Ocena jakości badania wg skali NICE – 4/8 pkt.

- Guerreiro 2018 - badanie oceniające protekcyjne działanie L-karnityny na uszkodzenia oksydacyjne. Mediana leczenia wynosiła 2 miesiące (zakres od 1 do 4 miesięcy). Ocena jakości badania wg skali NOS – 5 pkt.
- 7 opisów serii przypadków: Kyllerman 1994, Wang 2013, Strauss 2011, Bijarnia 2008, Kyllermann 2004, Naughten 2004 i Hoffmann 1991.
- acyduria izowalerianowa (IVA)
  - 1 opis serii przypadków: Berry 1998.
  - 1 opis przypadku: Chinen 2017.
- acyduria metylomalonowa (MMA)
  - Wang 2018 - retrospektywne badanie oceniające wpływ m.in. L-karnityny na obraz kliniczny i efekty leczenia w populacji pacjentów z acydurią metylomalonową i homocystynurią (cbIC). Okres leczenia: 2-4 tygodnie. Okres obserwacji: 1-3 lata. Ocena jakości badania wg skali NICE – 2/8 pkt.
- acyduria propionowa (PA)
  - 1 opis przypadku: Bernheim 2017.
- deficyt dehydrogenazy acylo Co-A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHADD)
  - 1 opis przypadku: Korenke 2003.
- deficyt dehydrogenazy acylo Co-A bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCHAD)
  - 3 serie przypadków: Alsayed 2016, Mohamed 2010, Watanabe 2018.
  - 5 opisów przypadków: Fatehi 2018, Doi 2000, Touma 2001, Smelt 1998, Costa 1998.
- deficyt białka trójfunkcyjnego (MTP)
  - 2 opisy przypadków: Miyajima 1999 i Park 2009.
- deficyt translokazy karnityny (CACT)
  - 1 seria przypadków: Vitoria 2014.
  - 1 opis przypadku: Iacobazzi 2004.
- deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT2)
  - 3 opisy przypadków: Elpeleg 1993, Fontaine 1998, Hori 2010.
- deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD)
  - Derks 2014 - oceniano wpływ L-karnityny na występowanie uszkodzeń oksydacyjnych i zmian w obrębie enzymatycznych mechanizmów antyoksydacyjnych. Brak danych nt. okresu leczenia/obserwacji. Ocena jakości badania wg skali NOS – 5 pkt.
  - Huidekoper 2006 - oceniano określenie wpływu stosowania L-karnityny u pacjentów MCADD na przedłużone ćwiczenia o umiarkowanej intensywności. Okres leczenia: min. 4 tygodnie. Ocena jakości badania wg skali NICE – 4/8 pkt.
  - Lee 2005 - oceniano wpływ L-karnityny na tolerancję ćwiczeń fizycznych. Okres leczenia: 4 tygodnie. Ocena jakości badania wg skali NICE – 4/8 pkt.
  - Madsen 2013 - wpływ suplementacji L-karnityną na wskaźniki całkowitego utleniania kwasów tłuszczowych i stopień utlenienia palmitynianu. Okres leczenia: 4 tygodnie. Ocena jakości badania wg skali NOS – 5 pkt.

- 1 opis przypadku dotyczący zastosowania L-karnityny u pacjenta z MCADD: Treem 1989.
- pierwotny niedobór karnityny (CUD)
  - Madsen 2018 - badanie oceniające metabolizm podczas wysiłku fizycznego u pacjentów z pierwotnym niedoborem karnityny podczas lub bez suplementacji L-karnityną. Okres leczenia  $\geq 3$  lat. Okres obserwacji: 4 dni. Ocena jakości badania wg skali NOS – 5 pkt.
  - 3 opisy serii przypadków: Rasmussen 2014, Sarafoglou 2010, Vielhaber 2004.
  - 4 opisy przypadków: Agnetti 2013, Hou 2002, Yilmaz 2015, Yoon 2012.
- uogólniony deficyt odwodorowania (MADD)
  - 2 serie przypadków: Macchione 2018, Angelini 2014.
  - 12 opisów przypadków: Rosa 2012, Mandel 1988, Fontaine 1996, Creanza 2017, Ayala 2018, Yamaguchi 1991, Donis 2015, Pietrini 2014, Zhuo 2015, Ishii 2012, Izumi 2011, Liang 2004.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się m.in. następującymi parametrami:

- MD – ang. *Mean difference*, różnica średnich.

#### *Skuteczność kliniczna i praktyczna*

Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych dotyczących ocenianej technologii, ocenę skuteczności stosowania L-karnityny we wnioskowanych wskazaniach przeprowadzono w oparciu o dowody naukowe o niższej wiarygodności (badania jednoramienne, opisy serii przypadków, opisy przypadków). W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy odstąpiono od szczegółowego opisu wyników poszczególnych badań i przedstawiono podsumowanie wyników odnalezionych dowodów naukowych w odniesieniu do analizowanych wskazań:

- 3-metylokrotonylo-glicynuria (MCG)

W leczeniu pacjentów z 3-metylokrotonylo-glicynurią stosowano przede wszystkim dietę niskoproteinową oraz suplementację L-karnityną. Uzyskane dane wskazują niejednoznacznie na skuteczność L-karnityny w normalizacji poziomu karnityny we krwi i w moczu (Thomsen 2014). W niektórych przypadkach nie obserwowano zmian po jej podaniu (Lehnert 1996, Rutledge 1995).

Reasumując, odnalezione badanie i opisy przypadków wskazują na niejednoznaczne wyniki dotyczące skuteczności stosowania L-karnityny w terapii MCG.

- acyduria glutarowa I (GA-I)

Wnioski dotyczące postępowania w acydurii glutarowej typu I są następujące: wczesna diagnoza i leczenie m.in. z udziałem L-karnityny może zapobiec rozwojowi zaburzeń dystoniczno-dyskinetycznych związanych z acydurią glutarową. Jakkolwiek nie u wszystkich pacjentów uzyskano poprawę kliniczną, może być to związane z opóźnionym wdrożeniem leczenia i bardzo zaawansowanym stanem pacjenta, kiedy to cofnięcie powikłań choroby staje się niemożliwe.

Reasumując, odnalezione badania i opisy serii przypadków wskazują na niejednoznaczne wyniki dotyczące skuteczności stosowania L-karnityny w terapii GA-I.

- acyduria izowalerianowa (IVA)

Analiza publikacji dotyczących stosowania L-karnityny w populacji pacjentów z kwasimą izowalerianową wskazuje na skuteczność suplementacji L-karnityną w podnoszeniu stężień



wolnej i całkowitej karnityny w osoczu oraz stężenia karnityny w krwinkach czerwonych. Wykazano również, że wczesne rozpoczęcie terapii u chorych niemowląt bez powikłań umożliwi ich prawidłowy rozwój umysłowy. Nie wykazano różnicy w rocznej liczbie epizodów kwasicy ketonowej u pacjentów otrzymujących karnitynę, glicynę i dietę niskobiałkową w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko glicynę i terapię dietetyczną.

Reasumując, odnalezione opis przypadków i opis serii przypadków wskazują na niejednoznaczne wyniki dotyczące skuteczności stosowania L-karnityny w terapii IVA.

- acyduria metylomalonowa (MMA)

Efektywność kliniczną L-karnityny w populacji pacjentów z kwasica metylomalonową analizowano w oparciu o retrospektywną analizę 8 pacjentów z objawami neuropsychiatrycznymi. Po leczeniu przez 2-4 tygodnie złagodzeniu uległy objawy neuropsychiatryczne u 4 z 8 pacjentów. Odnotowano wzrost siły mięśniowej u pacjentów. W ciągu 1-3 lat obserwacji, objawy neuropsychiatryczne i motoryczne wszystkich pacjentów zostały złagodzone.

Reasumując, odnalezione badanie wskazuje wyniki na korzyść interwencji w terapii MMA, jednak wnioskowanie opiera się na małej próbie (8 osób), co ogranicza możliwość wnioskowania o efektach terapii.

- acyduria propionowa (PA)

W opisie przypadku noworodka z obustronną nefromegalią i zmianami hiperchogennymi w nerkach wskazano, że badanie ultrasonograficzne przeprowadzone w 8. miesiącu życia wykazało regresję zaburzeń czynności nerek.

Reasumując, odnaleziony opis przypadku wskazuje wyniki na korzyść interwencji w terapii LCHADD. Jednakże w związku z małą próbą kliniczną (pojedynczy przypadek), ciężko wnioskować, czy analogiczne efekty otrzymano by w całej populacji chorych.

- deficyt dehydrogenazy acylo Co-A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHADD)

Odpowiedź na suplementację kreatyną i L-karnityną u pacjenta z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych obejmowała zniwelowanie bólu mięśni, poprawę i normalizację funkcję komórek (wzrost frakcji wyrzutowej z 23% do 36%).

Reasumując, odnaleziony opis przypadku wskazuje wyniki na korzyść interwencji w terapii LCHADD, jednak jakość doniesienia naukowego jest niska a wnioskowanie opiera się o wyniki uzyskane u jednego pacjenta.

- deficyt dehydrogenazy acylo Co-A bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCHAD)

Odpowiedź pacjentów z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych przejawiała się w poprawie siły mięśniowej (Fatehi 2018,) wielkości i funkcji wątroby, obniżenie poziomu kinazy kreatynowej (Doi 2000), ustąpienie epizodów kwasicy metabolicznej wraz z prawidłowym wzrostem i rozwojem (Touma 2001). Istnieją również doniesienia o braku skuteczności L-karnityny w tej populacji (Smelt 1998, Watanabe 2018), gdzie nie uzyskano poprawy klinicznej po wdrożeniu L-karnityny lub wręcz uzyskano ją po zaprzestaniu podawania L-karnityny.

Reasumując, odnalezione opisy przypadków i serii przypadków na niejednoznaczne wyniki dotyczące skuteczności stosowania L-karnityny w terapii VLCHAD.

- deficyt białka trójfunkcyjnego (MTP)

Odpowiedź na suplementację L-karnityną dorosłego pacjenta obejmowała ustąpienie bólu mięśni i podwyższenie poziomu wolnej karnityny (surogatowy punkt końcowy).

Suplementacja L-karnityną w wysokiej dawce nie zapobiegła rabdomiolizie z kwasimą mleczanową występującą podczas wysiłku, podczas gdy niska dawka utrzymywała subnormalne stężenie wolnej karnityny i poprawiła tolerancję wysiłku. W przypadku niemowlęcia z ciężką postacią postępowanie oparte na podawaniu glukozy, diecie opartej na średniołańcuchowych trójglicerydach i suplementacji L-karnityną nie zapobiegło zaawansowanej niewydolności serca prowadzącej do zgonu.

Reasumując, odnalezione opisy przypadków wskazują na niejednoznaczne wyniki dotyczące skuteczności stosowania L-karnityny w terapii MTP.

- deficyt translokazy karnityny (CACT)

W odnalezionych publikacjach dotyczących suplementacji L-karnityną w populacji pacjentów z deficytem translokazy karnityny zastosowanie diety bogatej w średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe i karnitynę było skuteczne w odwróceniu objawów klinicznych niedoboru CACT oraz znacznie poprawiło wynik badania profilu acylokarnityn.

Reasumując, odnalezione opisy przypadków i opis serii przypadków wskazują wyniki na korzyść interwencji w terapii CACT, jednak trudno wskazać w jakim stopniu był to efekt właściwie prowadzonej diety a w jakim suplementacji L-karnityną.

- deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT2)

Wdrożenie suplementacji L-karnityną u pacjentów z deficytem transferazy karnityno-palmitynowej typu II spowodowało normalizację poziomu wolnej karnityny i stosunku acylowana / wolna karnityna we krwi (Fontaine 1998, Hori 2010), poprawę stanu klinicznego pacjenta, wielkość i funkcje wątroby i echokardiogram, przy istnieniu biochemicznych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (Elpeleg 1993).

Reasumując, odnalezione opisy przypadków wskazują na niejednoznaczne wyniki dotyczące skuteczności stosowania L-karnityny w terapii CPT2.

- deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD)

Suplementacja L-karnityną w populacji chorych z niedoborem dehydrogenazy acylo Co-A średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych pomaga chronić organizm pacjenta przed uszkodzeniami oksydacyjnymi (Derks 2014). Autorzy publikacji zalecają przeprowadzenie dalszych badań, które określą znaczenie kliniczne stresu oksydacyjnego. Tolerancję wysiłku u pacjentów z niedoborem MCAD można poprawić krótkoterminowo poprzez suplementację L-karnityną (Lee 2005, Heidekoper 2006); jednak nie można wykluczyć, że pacjenci MCADD mogą także odnieść korzyści z suplementacji L-karnityną podczas ćwiczeń o umiarkowanej intensywności trwających dłużej niż 2 godziny (Heidekoper 2006). W analizowanym przypadku pojedynczego pacjenta (Treem 1989) terapia L-karnityną nie zapobiegła letargowi, wymiotom, hipoglikemii i nagromadzeniu wolnych kwasów tłuszczowych w odpowiedzi na głodówkę, pomimo normalizacji poziomu karnityny w osoczu i wyraźnego wzrostu wydalania estrów karnityny z moczem.

Reasumując, odnalezione badania oraz opis przypadku wskazują na niejednoznaczne wyniki dotyczące skuteczności stosowania L-karnityny w terapii MCADD.

- pierwotny niedobór karnityny (CUD)

Zgodnie z wynikami odnalezionych dowodów naukowych suplementacja L-karnityną u pacjentów z pierwotnym niedoborem karnityny wskazuje na skuteczność w podnoszeniu stężeń wolnej i całkowitej karnityny w osoczu (surogatowy punkt końcowy). Pozwala całkowicie wyeliminować objawy (kardiomiopatię, hepatopatię) i zapobiegać powikłaniom sercowym, ale także zwiększać zdolność utleniania kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych podczas wysiłku fizycznego i w innych sytuacjach z potrzebą zwiększonego

utleniania kwasów tłuszczowych, takich jak wysiłek umysłowy, stres, zimno, dreszcze, gorączka i post.

Reasumując, odnalezione badanie oraz opisy przypadków i opisy serii przypadków wskazują wyniki na korzyść interwencji w terapii CUD.

- uogólniony deficyt odwodorowania (MADD)

Suplementacja L-karnityną w populacji pacjentów z MADD spowodowała poprawę w zakresie rozwoju psychoruchowego u dzieci (Rosa 2012, Yamaguchi 1991, Fontaine 1996), ustąpienie nieprawidłowych objawów neurologicznych, powrót funkcji i wielkości wątroby do normy (Mandel 1988), wzrost siły mięśniowej i ustąpienie dolegliwości bólowych (Macchione 2018, Pietrini 2014, Angelini 2014), normalizację poziomu kinazy kreatynowej i brak nawrotów rabdomiolyzy (Izumi 2011). Creanza 2017 opisał przypadek ciężarnej pacjentki z MCADD, u której postępowanie dietetyczne, suplementacja L karnityną i ryboflawiną umożliwiły prawidłowy przebieg ciąży i urodzenie zdrowego dziecka.

Reasumując, odnalezione opisy przypadków i serii przypadków wskazują wyniki na korzyść interwencji w terapii MADD, jednakże stanowią one dowody niskiej jakości w hierarchii doniesień naukowych.

### *Bezpieczeństwo*

W większości odnalezionych publikacji nie raportowano działań niepożądanych związanych z leczeniem L-karnityną. W badaniach, w których przedstawiono informacje o bezpieczeństwie stosowania L- karnityny główne negatywne skutki związane z leczeniem to wystąpienie hiperglicynemii (Berry 1988), u niektórych pacjentów zaobserwowano zaburzenia czynności wątroby (Hoffmann 1996). Ponadto głównie wskazywano na przyrost masy ciała i dolegliwości jelitowe oraz przykry zapach ciała (Rasmussen 2014, Thomsen 2014).

W dostępnych publikacjach wskazywano, że odnotowane przypadki zgonów wynikały z licznych komplikacji. Brak jest informacji na ile stany te związane były z podawaniem L-karnityny, a na ile ze stanem ogólnym pacjenta i pozostałą (poza L-karnityną) stosowaną terapią.

### Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA) nie zidentyfikowano żadnych informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, dotyczących bezpieczeństwa stosowania L-karnityny.

Zgodnie z informacjami w ulotce produktu leczniczego Carnitor, dopuszczonego do obrotu przez FDA, produktu Carnitor (zawierającego lewokarnitynę) nie stwierdzono bardzo częstego oraz częstego występowania zdarzeń niepożądanych. Zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym wysypkę, pokrzywkę i obrzęk twarzy, głównie u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie. Do występujących zdarzeń niepożądanych należą biegunka, nudności i wymioty. Częstość występowania tych zdarzeń nie została określona. Łagodna miastenia została opisana tylko u kilku pacjentów. Donoszono o wystąpieniu drgawek u pacjentów z wcześniejszą aktywnością napadową lub bez niej.

Zgodnie z informacjami Wnioskodawcy na stronie internetowej międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (*WHO Uppsala Monitoring Centre*) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w trakcie stosowania preparatu preparatu Levocarnitine obejmujące ilość zarejestrowanych zdarzeń niepożądanych w poszczególnych latach 1988-2019. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożadanymi były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania i zaburzenia żołądka i jelit.

### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, m.in.:

- nie odnaleziono badań RCT dotyczących stosowania L-karnityny we wnioskowanej populacji. W związku ocenę skuteczności i bezpieczeństwa L-karnityny w analizowanych wskazaniach przeprowadzono w oparciu o dowody naukowe o niższej wiarygodności: opisy przypadków, serie przypadków i jednoramienne badania bez randomizacji, zaś możliwość uogólniania wniosków na ich podstawie jest ograniczona;
- w odnalezionych badaniach L-karnityna była stosowana w terapii w połączeniu z innymi preparatami, stąd trudno wnioskować, że uzyskane wyniki były spowodowane wyłącznie suplementacją L-karnityny;
- w niektórych publikacjach nie podano informacji o długości leczenia L-karnityną, co jest istotną informacją w kontekście oceny wyników jak również charakterystyce wnioskowanych wskazań wymagających ciągłej podaży leku;
- w większości badań brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania L-karnityny bądź dane były szczątkowe, co uniemożliwia dokonanie oceny bezpieczeństwa terapii;
- Na etykiecie produktu L-karnityna firmy Nutricia w sekcji „Przygotowanie i sposób użycia” zaznaczono, iż „proszek można mieszać z substytutami białka, dodawać do żywności komponowanej z produktów jednoskładnikowych, dodawać do innej żywności i napojów dozwolonych do spożycia, rozpuszczać w wodzie albo spożywać w postaci pasty”, co sugeruje podanie doustne. Natomiast wnioskodawca do analizy klinicznej włączył badania, w których L-karnityna była podawana zarówno doustnie jak i w postaci iniekcji. Należy jednak zaznaczyć, iż uzgodniony program lekowy nie precyzuje sposobu podania L-karnityny, jednak skuteczność terapii może być zależna od drogi podania leku.

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące kwestie:

- w niektórych badaniach włączonych do analizy nie przedstawiono informacji, czy podawana pacjentom L-karnityna była postacią czystą krystalicznie.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie przedstawiono instrumentu dzielenia ryzyka.

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).*

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*, CMA), porównując L-karnitynę refundowaną w ramach wnioskowanego programu lekowego z L-karnityną finansowaną w ramach importu docelowego.

W oszacowaniach uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta), która ze względu na wnioskowane warunki objęcia refundacją (program lekowy, bezpłatnie dla pacjenta) jest tożsama z perspektywą NFZ.

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

W analizie uwzględniono następujące koszty bezpośrednie:

- koszt L-karnityny według wnioskowanych warunków refundacji w ramach programu lekowego;
- koszt L-karnityny w ramach importu docelowego;
- koszt monitorowania chorego stosującego L-karnitynę sprowadzaną w ramach importu docelowego;
- koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz monitorowania jego skuteczności;
- koszty diagnostyki w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Natomiast odstąpiono od uwzględnienia kosztów podania w związku z brakiem danych, u jakiego odsetka chorych podanie lub wydanie L-karnityny ma miejsce w trybie hospitalizacji albo wizyty ambulatoryjnej.

Zgodnie oszacowaniami wnioskodawcy roczny całkowity koszt stosowania L-karnityny [redacted] w ramach importu docelowego roczny koszt kształtuje się na poziomie 22,3 tys. PLN. Wprowadzenie wnioskowanego programu lekowego zmniejszy roczne wydatki na leczenie jednego pacjenta [redacted].

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości, testując wpływ na wyniki zmiany zużycia L-karnityny na pacjenta (+/- 20%). Wyniki analizy wrażliwości są zgodne z wynikami analizy podstawowej - [redacted].

#### *Ograniczenia analizy*

Biorąc pod uwagę dostępne dane wybór techniki analitycznej jako CMA należy uznać za zasadny.

Oszacowanie rocznego zużycia L-karnityny w przeliczeniu na jednego pacjenta oparto na danych Ministerstwa Zdrowia dotyczących importu docelowego. W przypadku wskazań klinicznych nie objętych danymi Ministerstwa Zdrowia, przyjęto średnie zużycie w oparciu o dane Ministerstwa Zdrowia dla innych wskazań oraz w oparciu o stosunek zalecanych dawek. Należy jednak zwrócić uwagę, że w związku z niepewnością tych parametrów w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne założenia dotyczące średniej liczby opakowań L-karnityny przypadających na pacjenta.

Jednakże w ramach analizy wrażliwości nie testowano innych parametrów, m.in. wpływu alternatywnych wartości kosztów włączenia do programu, diagnostyki czy monitorowania skuteczności terapii, co w pewnym stopniu ogranicza wnioskowanie z przedstawionej analizy.

W analizie nie uwzględniono kosztów podania, co uzasadniono brakiem niezbędnych danych. Brak uwzględnienia kosztów podania można uznać za ograniczenie niniejszej analizy.

**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. 2019 poz. 784.)**

*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.*

Należy podkreślić, iż w związku z brakiem dotychczas refundowanych technologii medycznych w analizowanych wskazaniach, nie jest możliwe oszacowanie urzędowej ceny zbytu leku w oparciu o art. 13 ustawy o refundacji.

**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.*

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o włączeniu do refundacji L-karnityny w ramach wnioskowanego programu lekowego przeprowadzono w porównaniu z L-karnitiną sprowadzaną w ramach importu docelowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za ocenianą technologię medyczną perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorca) jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

W analizie uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano łącznie na [redacted]

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla L-karnityny w ramach programu lekowego w miejsce jej sprowadzania w ramach importu docelowego, oszacowane oszczędności wynoszą [redacted] rocznie.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy analizowano wpływ na wyniki zmiany zużycia L-karnityny na pacjenta (+/- 20%) oraz alternatywną liczebność populacji docelowej.

W wariancie maksymalnym (zużycie liczby opakowań L-karnityny wyższe o 20%) oszacowane [redacted] rocznie. Uwzględniając mniejsze o 20% zużycie liczby opakowań L-karnityny [redacted].

W wariantcie minimalnym (zmniejszona liczebność populacji docelowej) oszacowane [redacted] [redacted] rocznie.

#### Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona m.in. od następujących aspektów.

Przedstawione oszczędności wynikają z obniżenia kosztu L-karnityny, należy jednak zwrócić uwagę, że należy spodziewać się wzrostu kosztów związanych z kwalifikacją chorych do programu lekowego oraz z monitorowaniem skuteczności w ramach programu lekowego.

Ponadto, należy podkreślić, że oszacowania liczebności populacji docelowej oparto na [redacted]

Ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest także kwestia związana z trudnością z precyzyjnym oszacowaniem dawkowania, wynikającą z faktu, iż dawkowanie L karnityny powinno być ściśle dostosowane do danego pacjenta (maksymalny możliwy zakres dawek wynosi od 0 do 200 mg/kg. m.c. / dobę). W analizie wykorzystano dane o liczbie opakowań L-karnityny sprowadzonych w ramach importu docelowego (dane udostępnione przez Ministerstwo Zdrowia na potrzeby opracowań AOTMiT). W przypadku wskazań klinicznych, dla których nie były dostępne dane Ministerstwa Zdrowia, przyjęto średnią arytmetyczną z danych Ministerstwa Zdrowia. Alternatywne założenia dotyczące średniej liczby opakowań L-karnityny przypadających na pacjenta testowano w ramach analizy wrażliwości – obliczenia wskazały na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej.

W ramach analizy wnioskodawca nie uwzględnił kosztów podania. Założono iż podanie lub wydanie L-karnityny może nastąpić w trybie hospitalizacji albo wizyty ambulatoryjnej. Jednakże mając na uwadze, iż jest to koszt nieróżnicujący nie wpływa to na założenia w modelu.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Warto zwrócić uwagę, że w ramach prac Agencji nie odnaleziono jednostki chorobowej o nazwie „uogólniony deficyt odwodorowania”. Wg strony [www.orpha.net](http://www.orpha.net) skrót MADD (ang. *multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency*) tłumaczony jest jako „mnogi niedobór dehydrogenazy acetylo-CoA” (w literaturze odnaleziono także inne tłumaczenia: „deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA kwasów tłuszczowych” i „deficyt dehydrogenaz acylo-CoA kwasów tłuszczowych”). Tym samym sugeruje się zastosowanie w programie lekowym nazwy jednostki chorobowej wg nazewnictwa stosowanego na stronie [www.orpha.net](http://www.orpha.net).

#### 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.*

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W toku wyszukiwania odnaleziono następujące wytyczne kliniczne:

- British Inherited Metabolic Disease Group BIMDG 2018, 2015, 2008 (aktualizacja 2017), 2008 (aktualizacja 2016), 2008a (aktualizacja 2016) (Wielka Brytania);
- National Health Service NHS 2018, 2016 (Wielka Brytania);
- Alberta Health Service AHS 2018 (Kanada);
- European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases EIMD 2016 (Europa);
- publikacja N. Boy 2016;
- publikacja Yamada 2018.

Należy zaznaczyć, że do analizy rekomendacji klinicznych włączono dokumenty opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat.

Reasumując, w odnalezionych wytycznych zaleca się suplementację karnityną jako jedną ze składowych strategii leczenia. Jedynie w przypadku zastosowania karnityny w leczeniu MCADD wskazano na wątpliwości dotyczące jej zastosowania (NHS 2016), gdyż badania nad korzystnym efektem i tolerancją są sprzeczne. Natomiast w publikacji Yamada 2018 przedstawiono ograniczenia dotyczące zastosowania karnityny w LCHADD i VLCADD, ponieważ nie udowodniono korzystnego efektu suplementacji L-karnityny.

Dla dwóch wskazań (MCG i CUD) nie odnaleziono wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat.

Ponadto, przedstawiono podsumowanie rekomendacji klinicznych przedstawionych w ramach poprzednich opracowań Agencji dotyczących zastosowania L-karnityny w analizowanych wskazaniach. Odnalezione wówczas wytyczne kliniczne wymieniają L-karnitynę jako składnik diety w analizowanych wskazaniach:

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

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

### Acyduria glutarowa typu I

Odnaleziono 4 rekomendacje (N. Boy 2016, BIMDG 2013, Kölker 2011 oraz EIMD 2011) – we wszystkich jest podkreślana konieczność ciągłej suplementacji L-karnityną w dawkach zapewniających prawidłowe stężenie wolnej L-karnityny w osoczu (50-300 mg/kg masy ciała na dzień). Ponadto zwraca się także uwagę na konieczność stosowania diety bezlizynowej oraz podawania ekwiwalentu białka



w postaci preparatów nie zawierających w swoim składzie lizyny. Podczas ostrych epizodów choroby należy zwiększyć dawkę karnityny. W publikacji Kölker z 2011 roku opisana jest także konieczność ograniczenia zawartości tryptofanu w spożywanych pokarmach.

#### Acyduria izowalerianowa

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

#### Acyduria metylomalonowa

Odnaleziono 2 rekomendacje (Baumgartner 2014, BIMDG 2008b), w których podkreślono konieczność stosowania diety wysokokalorycznej w celu zapobiegnięcia katabolizmu endogennych białek. Jednocześnie podkreśla się, że dieta powinna być uboga w aminokwasy: izoleucynę, treoninę, metioninę i walinę. Ponadto rekomenduje się podawanie witaminy B12 (hydroksykobalaminy) oraz antybiotyków, takich jak neomycyna i metronidazol, w celu zmniejszenia wytwarzania kwasu propionowego z flory jelitowej. Zaleca się także suplementację L-karnityną w dawce 50-300 mg/kg m.c. dziennie, ponieważ duże dawki L-karnityny podanej doustnie pełnią ważną rolę w usuwaniu szkodliwych metabolitów organicznych.

#### Acyduria propionowa

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

#### Deficyt translokazy karnityny (CACT)

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

#### *Rekomendacje refundacyjne*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono także pozytywne rekomendacje refundacyjne francuskiej agencji Haute Autorité de Santé (HAS) z 2005, 2013 i 2015 r., dotyczące 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 oraz niedobory beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. W uzasadnieniu najnowszej rekomendacji HAS z 2015 r. 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 wcześniej przeprowadzonego wyszukiwania, dotyczącego oceny L-karnityny w zakresie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego, odnaleziono informację z 2017 r. wydaną przez *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC), dotyczącą zgód na refundację L-karnityny dla indywidualnych pacjentów w Nowej Zelandii w leczeniu chorób

metabolicznych w okresie 1 marca 2012-31 sierpnia 2017, a także informację, że *Ontario Ministry of Health* (OMH) w Kanadzie refunduje L-karnitynę w ramach programu *Inherited Metabolic Diseases* w acyduriach organicznych, zaburzeniach utleniania kwasów tłuszczowych, deficycie transportera karnityny oraz wtórnym deficycie karnityny.

Na aktualnym wykazie leków finansowanych w ramach kanadyjskiego The Exceptional Access Program (EAP) z grudnia 2019 r. znajdują się następujące postaci L-karnityny do stosowania doustnego: Carnitor 100 mg/ml roztwór doustny, Carnitor 330 mg tabletki oraz Carnitor 200 mg/ml zastrzyk.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę L-karnityna jest finansowana w 3 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych najczęściej wynosi 100% oraz nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.01.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1416.2019.10.PB (JKB)), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-karnityna, proszek, 50 x 1 g., kod EAN: 5016533045017, we wskazaniach: w ramach programu lekowego: " Leczenie uzupełniające L-karnityną we wskazaniach: 3 metylokrotonylo-glicynuria – MCG, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, zaburzenia spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD, deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – MCADD, pierwotny deficyt karnityny – CUD, uogólniony deficyt odwodorowania – MADD (E 71.1, E 71.3, E 72.3)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 17/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-karnityna w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną we wskazaniach: 3 metylokrotonylo-glicynuria – MCG, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, zaburzenia spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD, deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – MCADD, pierwotny deficyt karnityny – CUD, uogólniony deficyt odwodorowania – MADD (E 71.1, E 71.3, E 72.3)".

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-karnityna w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną we wskazaniach: 3 metylokrotonylo-glicynuria – MCG, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, zaburzenia spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD, deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – MCADD, pierwotny deficyt karnityny – CUD, uogólniony deficyt odwodorowania – MADD (E 71.1, E 71.3, E 72.3)".
2. Wniosek o objęcie refundacją L-karnityny w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCG, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, zaburzenia spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD, deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – MCADD, pierwotny deficyt karnityny – CUD, uogólniony deficyt odwodorowania – MADD (E 71.1, E 71.3, E 72.3)". Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.2.2020; data ukończenia: 03.02.2020 r.