



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 45/2018 z dnia 7 maja 2018 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka  
spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine  
Crystalline w różnych wskazaniach**

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline, proszek á 1 mg, we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline sprowadzanego w trybie art. 29 ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2017 r. poz. 149, z późn. zm.), we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS.*

#### Problem zdrowotny

*3-metylokrotonylo-glicynuria jest to dziedziczne zaburzenie metabolizmu leucyny. Należy ono do chorób rzadkich. 3-metylokrotonylo-glicynuria jest jedną z najpowszechniejszych kwasów organicznych. Wysoką częstość występowania zaburzenia potwierdzono dzięki wprowadzeniu przesiewowych programów badania noworodków w oparciu o tandemowy spektrometr mas. Zdecydowana większość osób chorych nie wykazuje objawów, jedynie u niektórych osób wskutek wystąpienia czynników wyzwalających obserwuje się występowanie kwasicy organicznej.*



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

*Pacjenci, którzy nie mają objawów choroby często nie wymagają leczenia. U niektórych osób chorych może być konieczne stosowanie doustnej suplementacji L-karnityną.*

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

*U 75% chorych na GA I w wieku niemowlęcym obserwuje się makrocefalię, hipotonię oraz drażliwość. U niektórych osób objawy nie występują. W przypadku dzieci niezdiagnozowanych, pierwszy przełom encefalopatyczny ma miejsce pomiędzy 3. a 36. miesiącem życia i zazwyczaj jest związany z gorączką, bądź przebyciem szczepieniem czy też zabiegiem chirurgicznym. Przełom encefalopatyczny charakteryzuje się hipotonią, utratą zdolności motorycznych i drgawkami, które powodują obustronne uszkodzenia prążkowiec z ciężką wtórną dystonią, a także czasem z krwotokiem podtwardówkowym i siatkówki.*

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

*Acydurię glutarową typu I klasyfikuje się jako chorobę neurometaboliczną, którą można leczyć. Podstawowym lekiem jest L-karnityna, podawana na stałe doustnie w dużych dawkach.*

*Acyduria (kwasica) izowalerianowa (ang. isovaleric acidemia, IVA) ICD-10 E71.1, jest acydurią organiczną. Jest to rzadka choroba genetyczna, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Występujące objawy są spowodowane niedoborem enzymu dehydrogenazy izowalerylo-CoA.*

*W ciężkich przypadkach choroba jest diagnozowana w pierwszych tygodniach życia, w oparciu o przeprowadzoną ocenę kliniczną, szczegółowy wywiad rodzinny oraz specjalistyczne badania. Charakterystyczną cechą choroby jest zwiększenie stężenia glicyny we krwi i w moczu (hiperglicynemia oraz hiperglicynuria), wysokie stężenie amoniaku we krwi (hiperamoniemia), a także obniżony poziom płytek krwi oraz białych krwinek (małopłytkowość oraz neutropenia).*

*Choroba może być śmiertelna, jeśli leczenie nie zostanie wdrożone natychmiast.*

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

*W leczeniu acydurii izowalerianowej stosuje się suplementację L-karnityną oraz dietę ograniczającą spożycie aminokwasu – leucyny.*

*Acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria, MMA), wywołana jest niedoborem enzymu mutazy metylomalonylo - koenzymu A, odpowiedzialnego za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów.*

*Najczęściej jest to defekt aktywacji witaminy B12 do postaci enzymu lub defekt enzymatyczny metylomalonylokarbonylomytazy CoA konwertującej metylomalonylo-CoA do sukcynylo-CoA. U dzieci objawy pojawiają się już w pierwszych dniach życia, najpóźniej po kilku tygodniach. Zalicza się do nich: wymioty, odwodnienie, brak apetytu, brak przyrostu masy ciała, senność, zwiotczenie ciała, drgawki. Bez leczenia choroba może prowadzić do śpiączki i śmierci. Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby.*

*Diagnostyka acydurii metylomalonowej jest dostępna w Polsce w ramach programu badań*

*Leczenie polega na wprowadzeniu diety ubogiej w białko (wymaga ona wykluczenia z codziennego jadłospisu m.in. nabiału, mięsa, ryb, owoców morza oraz jajek). Uzupełnieniem leczenia jest antybiotykoterapia, L-kartnina oraz biotyna.*

*Acyduria propionowa (ang. propionic acidemia, zwana także kwasicą propionową, jest to organiczna kwasica spowodowana deficytem karboksylazy propionylo-koenzymu A. Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii.*

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

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

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

*Deficyt translokazy karnityny, zwany także niedoborem translokazy karnitynoacylokarnitynowej*

*(ang. carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, CACT, jest to zagrażające życiu dziedziczne zaburzenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, objawiające się zwykle w pierwszych 48 godzinach życia. Występuje wówczas hipoglikemia hipoketotyczna, hiperamonemia, kardiomiopatia, zaburzenia rytmu serca, uszkodzenie mięśni szkieletowych, zaburzenia czynności wątroby oraz*

hipotermia. Czasem dochodzi do nagłej śmierci niemowląt. Obserwuje się także objawy neurologiczne wraz z encefalopatią, padaczką i opóźnieniem rozwoju.

Niedobór CACT należy do chorób rzadkich. Do początku roku 2014 opisano mniej niż 60 przypadków wystąpienia choroby na świecie.

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

Rokowanie w przypadku ciężkiego niedoboru CACT jest niepomyślne, większość chorych umiera przed osiągnięciem wieku 3 miesięcy.

Leczeniem jest wprowadzenie diety o niskiej zawartości długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, uzupełnionej średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi. Zalecana jest suplementacja karnityną.

Zespół MELAS (miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa i udar) jest rzadkim, postępującym zaburzeniem wielonarządowym, charakteryzującym się encefalomiopatią, kwasicą mleczanową i epizodami podobnymi do udaru mózgu.

Nie istnieją skuteczne metody leczenia chorób mitochondrialnych. Ze względu na towarzyszący deficyt energetyczny podaje się pacjentom metabolity i kofaktory takie jak CoQ10, idebenon, L-karnityna i witaminy.

Oszacowanie rzeczywistej liczby pacjentów, chorujących na:

- 3-metylokrotonylo-glicynurię (MCC),
- cydurię glutarową I (GA I),
- acydurię izowalerianową (IVA),
- acydurię metylomalonową (MMA),
- acydurię propionową (PA),
- deficyt translokazy karnityny (CACT),
- zespół MELAS,

jest obarczone dużą niepewnością. Rzeczywista populacja docelowa może mieścić się w zakresie od ok. 50 chorych rocznie (dane MZ dot. importu docelowego). Wg danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym:

- E71.1 (inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach, w tym 3 metylokrotonyloglicynuria, kwasica metylomalonowa, kwasica propionowa, kwasica izowalerianowa) w poszczególnych latach wyniosła: 2015 r. – 129, 2016 r. – 121, 2017 r. – 131,
- E71.3 (zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych, w tym deficyt translokazy karnityny) w poszczególnych latach wyniosła: 2015 r. – 244, 2016 r. - 239, 2017 – 262,

- E72.3 (zaburzenia przemian lizyny i hydroksylizyny, w tym acyduria glutarowa) w poszczególnych latach wyniosła: 2015 r. – 16, 2016 r. – 21, 2017 r. – 15,
- G71.3 (miopatia mitochondrialna niesklasyfikowana gdzie indziej, w tym zespół MELAS) w poszczególnych latach wyniosła: 2015 r. – 121, 2016 r. – 144, 2017 r. – 164.

### Dowody naukowe

W procesie przygotowywania raportu, dla żadnej z ocenianych jednostek chorobowych nie odnaleziono badań z najwyższych poziomów klasyfikacji. Ocenę skuteczności L-karnityny przeprowadzono w oparciu o badania prospektywne i retrospektywne oraz opisowe (opisy przypadków). Odnalezione dane są niskiej jakości i nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie korzystnego efektu terapeutycznego płynącego z zastosowania karnityny. W żadnym z badań nie podano informacji, czy postać L-karnityny podawana pacjentom była postacią czystą krystalicznie. Jej dawkowanie było zróżnicowane i zmienne w czasie zależnie od wskazania, wieku, masy ciała i stanu chorego. W odnalezionych badaniach L-karnityna była stosowana w terapii w połączeniu z innymi preparatami (także suplementacją aminokwasów), właściwą dietą eliminacyjną oraz leczeniem wspomagającym w przypadku wystąpienia innych dolegliwości (stosowano m.in. antybiotyki, suplementację biotyną i in. witaminami), stąd trudno wnioskować, że uzyskane wyniki były spowodowane wyłącznie suplementacją L-karnityny.

### Problem ekonomiczny

W latach 2016 – marzec 2018 Minister Zdrowia wydał 159 zgód dla 52 indywidualnych pacjentów w wieku od 1 do 33 lat (z czego pacjenci <18 r.ż. stanowili 88,5%) na sprowadzenie żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline (proszek á 1 g) w ramach importu docelowego. Sprowadzono łącznie 832 opakowania, na kwotę ponad 3,2 mln zł. Średnia cena 1 opakowania, sprowadzonego w latach 2016 – marzec 2018 wynosiła 3 921,51 zł netto. Aktualna cena preparatu L-Carnitine Crystalline wynosi 4 350 zł netto.

Koszty refundacji żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline mogą wynieść ok. 2,7 mln zł rocznie.

### Główne argumenty decyzji

Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline w ww. wskazaniach była przedmiotem oceny Agencji w 2016 roku. W 2017 r. uzyskała negatywną opinię zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji. Brak jest dowodów naukowych dobrej jakości na skuteczność preparatu.

*Rada proponuje rozważenie zwiększenia dostępności L-karnityny poprzez umieszczenie jej na liście surowców farmaceutycznych w aptekach ogólnodostępnych.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.18.2018 „L-Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS”. Data ukończenia: 26 kwietnia 2018 r.