



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 54/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego MSUD COOLER (dieta eliminacyjna) we wskazaniu
choroba syropu klonowego

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego MSUD COOLER (dieta eliminacyjna) we wskazaniu choroba syropu klonowego.

Uzasadnienie

Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających preparat MSUD COOLER, również nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych adekwatnych do problemu decyzyjnego. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu MSUD COOLER. Wg opinii eksperta MSUD COOLER stanowi jedynie uzupełnienie stosowanej diety eliminacyjnej o gotowe do spożycia preparaty przyjmowane „poza domem”.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 3 lipca 2013 r. znak: MZ-PLD-460-18536-43/AL/13 (data wpływu do AOTM 4 lipca 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Rekomendacji Prezesa dla świadczenia opieki zdrowotnej MSUD COOLER (dieta eliminacyjna), woreczki á 130 ml, we wskazaniu: choroba syropu klonowego, w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanego z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Mając na uwadze ograniczony zakres dostępnych danych (wynikający z braku rejestracji środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD COOLER w Polsce), zwrócono się do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej, ograniczonej do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji ww. produktu leczniczego w Wlk. Brytanii, uzupełnionej o przegląd dostępnych rekomendacji klinicznych, rekomendacji refundacyjnych dla tego leku na świecie oraz opinie ekspertów klinicznych. Pismem z dnia 05 lutego 2014r. Minister wyraził zgodę na taki sposób postępowania.

Problem zdrowotny

Choroba syropu klonowego (ang. maple syrup urine disease, MSUD) to rzadka autosomalna typu recesywnego, wada lub niedobór enzymu odpowiedzialnego za oksydację aminokwasów rozgałęzionych – leucyny, izoleucyny i waliny. W rezultacie dochodzi do gromadzenia się tych aminokwasów wraz z odpowiadającymi im α -ketokwasami we krwi, w płynie mózgowo-rdzeniowym i w moczu. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii zapadalność na MSUD w



Polsce wynosi 1/300 000 porodów w ciągu roku, czyli jeden nowy przypadek rocznie. Obecnie, w Polsce około 10-12 osób choruje na MSUD.

W klasycznej postaci MSUD noworodek po urodzeniu jest pozornie zdrowy (wg punktacji w skali Apgar 10), jednak w pierwszym tygodniu życia pojawiają się trudności w karmieniu i ciężki stan ogólny – wiotkość, drżenia, senność i śpiączka. Często stwierdza się również hipoglikemię i obecność ketonów w moczu, niekiedy występuje kwasica metaboliczna. Zgon następuje zazwyczaj we wczesnym niemowlęctwie. Postać „przerywana” MSUD może ujawniać się w różnym wieku i objawia się napadowymi zaburzeniami neurologicznymi (utrata przytomności, drgawki, ataksja) występujące zwykle w okresie infekcji z gorączką oraz w innych stanach zwiększonego katabolizmu. Natomiast wariant MSUD zależny od witaminy B1 spowodowany jest zmniejszoną zdolnością dekarboksylazy rozgałęzionych ketokwasów do wiązania koenzymu tej reakcji. Podstawę rozpoznania MSUD stanowi stwierdzenie podwyższonego stężenia leucyny, izoleucyny i waliny we krwi metodą tandemowej spektroskopii mas (MS/MS) oraz selektywnego zwiększenia wydalania w moczu tych aminokwasów. Wykazanie obecności w moczu rozgałęzionych ketokwasów (metodą GC-MS) i ewentualne badania enzymatyczne w leukocytach potwierdzają rozpoznanie. Pomocny w ustaleniu rozpoznania może być również charakterystyczny zapach moczu, przypominający zapach karmelu. W przypadku każdego rozpoznanego MSUD należy ocenić, czy objawy ustępują pod wpływem podaży B1 (10 mg/dobę). Postać klasyczna MSUD wymaga różnicowania z wrodzonymi chorobami metabolicznymi, które występują u noworodka z zespołem objawów intoksykacji (acyduria metylomalonowa, izowalerianowa, propionowa i tyle). Podstawą różnicowania jest badanie profilu wydalanych w moczu kwasów organicznych metodą GC-MS. Tymczasem, w rozpoznaniu „przerywanej” postaci MSUD należy brać pod uwagę inne defekty metaboliczne o przebiegu napadowym, w tym niektóre warianty wrodzonych hiperamonemii i zaburzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. Zbyt późne zastosowanie leczenia znacznie pogarsza rokowanie, co do prawidłowego rozwoju umysłowego. Odpowiednio wcześnie zastosowana dieta eliminacyjna (z ograniczeniem leucyny, izoleucyny i waliny), zbilansowana pod względem zapotrzebowania na białko i energię, pozwala uzyskać prawidłowy rozwój dzieci z tym defektem. W pierwszym okresie leczenia niekiedy konieczne jest przyspieszenie odtrucia dializą otrzewnową, hemodializą i hemoperfuzją.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Preparat MSUD COOLER jest substytutem białka wolnym od leucyny, izoleucyny i waliny, zawierającym aminokwasy, węglowodany, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe. MSUD COOLER jest produktem nieposiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, może jednak być sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie, na Wykazie Leków Refundowanych (WLR) nie znajduje się żaden śssp przeznaczony dla pacjentów z MSUD.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających preparat MSUD COOLER, w związku z czym zdecydowano się uwzględnić wyniki badania dla preparatu MSUD Express. Wyniki badania Hallam 2005 wskazują, że preparat MSUD Express jest preparatem dobrze tolerowanym przez pacjentów i jego stosowanie wiąże się ze znaczącym obniżeniem stężenia leucyny w surowicy, przez co możliwe jest zwiększenie podaży naturalnego białka u pacjentów z MSUD. W związku z powyższym preparat MSUD Express może stanowić alternatywę dla obecnie stosowanych produktów będących substytutem białka. Ograniczenia analizy klinicznej wynikają z braku dostępności badań klinicznych

dla śsspż stosowanych u pacjentów z MSUD, co w dużej mierze jest powodowane tym, iż MSUD jest chorobą rzadką.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny kosztów-efektywności dokonano przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych. W wyniku systematycznego przeszukiwania baz bibliograficznych i referencji nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych adekwatnych do problem decyzyjnego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18659-43/AL/13 z dnia 19.09.2013) w roku 2012 wydano 2 zgody na refundację śsspż MSUD COOLER na łączną kwotę 12 210 PLN netto, natomiast w roku 2013 wydano 3 zgody na łączną kwotę refundacji mieszczącą się w przedziale 78 888-86 782 PLN netto.

Wykonano oszacowanie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia związanych z refundacją preparatu MSUD COOLER sprowadzanego w ramach importu docelowego. Wykorzystano dane przedstawione przez MZ oraz dane dotyczące wielkości populacji przedstawione w opinii eksperckiej. W wariantcie maksymalnym uwzględniono liczbę pacjentów kwalifikujących się do terapii oszacowaną przez eksperta, w wariantcie minimalnym i podstawowym wykorzystano dane MZ dotyczące liczby wydanych zgód. Średnią liczbę opakowań wykorzystanych w leczeniu jednego pacjenta oraz średnią cenę za opakowanie preparatu MSUD COOLER przyjęto na podstawie danych MZ. W wariantcie podstawowym szacowane wydatki z budżetu MZ na refundację preparatu MSUD COOLER powinny wynosić 65 740 PLN rocznie, natomiast w wariantcie minimalnym i maksymalnym odpowiednio 12 120 PLN i 180 800 PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne dotyczące postępowanie z pacjentami z MSUD (SERC 2014, Children's University Hospital 2004). Kluczową rolę w postępowaniu medycznym u pacjentów z MSUD odgrywa dieta, polegająca na odpowiedniej podaży egzogennych aminokwasów wolnych od BCAA, odpowiedniej podaży płynów, zapewnieniu właściwego bilansu energetycznego i równowagi kwasowo-zasadowej, oraz stabilizacji innych parametrów biochemicznych. Suplementacja preparatami zawierającymi walinę i izoleucynę jest wskazana w przypadku, gdy ich stężenie w osoczu spadnie poniżej dopuszczalnej granicy, co może skutkować upośledzeniem procesów anabolicznych. Pacjenci z MSUD w stanie ostrym wymagają leczenia za pomocą dializ, żywienia pozajelitowego bądź żywienia przez zgębnik.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla preparatu MSUD COOLER. Odnaleziono natomiast informację, iż śsspż stosowane w MSUD są finansowane w Kanadzie w prowincji Ontario w ramach programu „Inherited Metabolic Diseases (IMD) Program”. Preparat MSUD COOLER firmy Vitaflo znajduje się na liście śsspż finansowanych w ramach ww. programu.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-DS-431-12-2013, MSUD COOLER (dieta eliminacyjna), woreczki á 130 ml we wskazaniu: choroba syropu klonowego, luty 2014.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.