



BP.401.8.2024.LAn

**Protokół nr 12/2024
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 19 marca 2024 roku**

Tomasz Pasierski otworzył posiedzenie o godzinie 11:55.

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (kworum 14 osób):

1. Artur Bachta
2. Małgorzata Bała
3. Anna Czerniecka-Kubicka
4. Andrzej Dąbrowski
5. Małgorzata Dzięziak
6. Katarzyna Galas
7. Paweł Grzesiewski
8. Roman Junik
9. Maciej Karaszewski
10. Marcin Lipowski
11. Tomasz Młynarski
12. Tomasz Pasierski
13. Igor Radziewicz-Winnicki
14. Zbigniew Siudak
15. Anna Socha-Banasiak
16. Małgorzata Sznitowska

Członkowie Rady nieobecni podczas posiedzenia:

1. Marcin Kołakowski
2. Ewa Obuchowicz
3. Jacek Rubik
4. Aleksandra Zasada

Proponowany porządek obrad:

1. Omówienie powiązań branżowych i ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima u pacjentów pediatrycznych oraz GA Express 15 u pacjentów pediatrycznych i dorosłych we wskazaniach: acyduria glutarowa typu I, padaczka pirydoksynozależna.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior u pacjentów pediatrycznych oraz UCD Amino we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1, cytrulinemia, argininobursztynuria.
4. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Żaden członek Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (16 głosów „za”) przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji omówił wniosek dot. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima oraz GA Express 15 we wskazaniach: acyduria glutarowa typu I, padaczka pirydoksynozależna. Następnie analityk Agencji przedstawił prezentację stanowiącą wprowadzenie do oceny technologii refundowanych w ramach procedury importu docelowego.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W dyskusji Rady udział wzięli: Małgorzata Bała, Tomasz Pasierski, Katarzyna Galas, Tomasz Młynarski, Igor Radziejewicz-Winnicki i Roman Junik.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (16 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje dot. refundacji środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1, cytrulinemia, argininobursztynuria.

Prowadzenie posiedzenia przejęła Małgorzata Bała.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Marcin Lipowski.

W dyskusji Rady głos zabrali: Andrzej Dąbrowski, Marcin Lipowski, Małgorzata Sznitowska i Maciej Karaszewski.

Prowadzenie posiedzenia przejął Tomasz Pasierski.

Głos zabrał Tomasz Pasierski, po czym zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 15 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (16 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 13:17.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 21/2024 z dnia 19 marca 2024 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima u pacjentów pediatrycznych oraz GA Express 15 u pacjentów pediatrycznych i dorosłych we wskazaniach: acyduria glutarowa typu I, padaczka pirydoksynozależna

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima u pacjentów pediatrycznych oraz GA Express 15 u pacjentów pediatrycznych i dorosłych we wskazaniach: acyduria glutarowa typu I, padaczka pirydoksynozależna.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Acyduria glutarowa typu I (GA I) jest rzadkim dziedzicznym zaburzeniem neurometabolicznym. Charakteryzuje się przełomami ostrej encefalopatii, które powodują uszkodzenia w prążkowiu oraz poważne zaburzenia ruchowe o charakterze dystonii i dyskinezy. Padaczka pirydoksynozależna (PDE) to z kolei rzadka dziedziczna choroba neurometaboliczna, której objawem są nawracające drgawki, odporne na leki przeciwpadaczkowe, ale odpowiadające na wysokie dawki pirydoksyny (witamina B6).

Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15 i Milupa GA 2 stanowią uzupełnienie diety pozbawionej lizyny i z ograniczeniem tryptofanu. Produkty te nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Polski.

W 2020 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 Prima, we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I. W uzasadnieniu tego stanowiska podkreślono, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu acydurii glutarowej typu I stosowana jest jednocześnie suplementacja L-karnityną i dieta z ograniczeniem lizyny. Wytyczne nie wskazują konkretnych

produktów do stosowania w analizowanym wskazaniu, a różne produkty sprowadzane z zagranicy dla pacjentów z acydurią typu I nie stanowią dla siebie technologii alternatywnych. Brak jest natomiast innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o zbliżonym składzie i przeznaczeniu, dostępnych dla pacjentów na rynku polskim. Pozytywną rekomendację wydał w tym zakresie także Prezes AOTMiT. Z kolei w 2017 r. Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT pozytywnie ocenili środek GA1 Anamix Infant we wskazaniach: acyduria glutarowa I (GA I) oraz drgawki pirydoksynozależne, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

W 2023 r. Minister Zdrowia wydał zgodę na sprowadzenie w ramach importu docelowego we wskazaniu acyduria glutarowa typu I wszystkich analizowanych produktów, natomiast w padaczce pirydoksynozależnej – trzech: GA gel, GA 1 Anamix Infant i GA 1 Anamix Junior. W ramach importu w analizowanych wskazaniach sprowadzano także inne produkty: Milupa Basic – p (GA I) i Arginine (PDE).

Obecne zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację wskazanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego w ocenianych wskazaniach, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Dowody naukowe

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu GA I stosowana jest jednocześnie suplementacja L-karnityną oraz dieta z ograniczeniem lizyny i tryptofanu. Francuski Krajowy Protokół Diagnostyki i Leczenia Acydurii Glutarowej typu I (FSMR G2M 2021) wymienia listę produktów dietetycznych (mieszanek aminokwasów MAA i żywności niskobiałkowej) dostępnych w tym wskazaniu (GA1 Anamix Infant Nutricia, GA1 Anamix Junior Nutricia, GA Gel Vitaflor, XLYS Low Try Maxamum SHS). Pozostałe wytyczne nie wskazują konkretnych produktów do stosowania w ocenianym wskazaniu.

Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia PDE wskazują na konieczność uzupełnienia podstawowej terapii (przyjmowanie odpowiednio dostosowanych dawek pirydoksyny) o dietę niskolizynową. Ma ona na celu długoterminową poprawę wyników neurologicznych, a także przeciwdziałanie zaburzeniom neurorozwojowym i nieprawidłowościom w mózgu, natomiast nie zapobiega występowaniu napadów padaczkowych. Tym samym stosowanie pirydoksyny nie może stanowić terapii alternatywnej dla stosowania mieszanki ubogiej w lizynę, gdyż postępowanie dietetyczne stanowi jedynie uzupełnienie leczenia.

W wyniku wyszukiwania do analizy skuteczności i bezpieczeństwa we wskazaniu GA I włączono badanie prospektywne nierandomizowane Märtner 2020 oraz badania retrospektywne Bozaci 2023 i Strauss 2020. Wyniki tych badań wskazują, że stosowanie preparatów metabolicznych niezawierających lizyny wspiera zapobieganiu uszkodzeń prążkowiec oraz prawidłowy wzrost i rozwój psychomotoryczny.

Do analizy we wskazaniu PDE włączono cztery opisy przypadków, w których oceniano skuteczność leczenia obejmującego m.in. preparat niezawierający lizyny. Wszyscy pacjenci wykazali znaczną poprawę wyników klinicznych, neurologicznych i rozwojowych, w tym brak napadów padaczkowych.

Problem ekonomiczny

W 2023 r. wydanych zostało 57 zgód na refundację produktów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15 oraz Milupa GA 2 Prima, w tym 50 dla pacjentów z GA I oraz 7 dla pacjentów z PDE. Na tej podstawie sprowadzono opakowania dla 38 pacjentów – 34 z GA oraz 4 z PDE. Łączny koszt wyniósł ok. 974 tys. zł w pierwszym ze wskazań (790 opakowań), a ok. 95 tys. zł w drugim wskazaniu (90 opakowań).

Główne argumenty decyzji

- Odnalezione wytyczne rekomendują podawanie pacjentom mieszanin aminokwasowych z ograniczoną ilością lizyny i tryptofanu.
- Dołączone do analizy badania wspierają dotychczasowe wnioskowanie.
- W świetle opinii ekspertów klinicznych oceniane środki stanowią zalecaną opcję leczenia dietetycznego polegającego na redukcji prekursorów kwasu glutarowego w diecie pacjenta. Restrykcja lizyny w diecie pacjenta z drgawkami pirydoksynozależnymi ma uzasadnienie w razie rozpoznania deficytu antykwityny (tj. PDE-ALDH7A1).
- W ocenianych wskazaniach na polskim rynku nie ma żadnych preparatów dietetycznych. Jednocześnie zasadne jest zapewnienie odpowiedniego wyboru w tym zakresie, m.in. z uwagi na to, że pacjent może nie tolerować smaku niektórych produktów.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146) oraz w zw. 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 2023, poz. 826, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: WS.4211.3.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.431.3.2017 oraz OT.4311.15.2020) „GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima u pacjentów pediatrycznych oraz GA Express 15 u pacjentów pediatrycznych i dorosłych we wskazaniach: acyduria glutarowa typu I, padaczka pirydoksynozależna”; data ukończenia: 13 marca 2024 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 22/2024 z dnia 19 marca 2024 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior i UCD Amino 5 we wskazaniach:
deficyt transkarbamyłazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu, cytrulinemia, argininobursztynuria

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- *UCD Trio, puszka 400 g, u pacjentów pediatrycznych,*
- *UCD Anamix Infant, puszka 400 g, u pacjentów pediatrycznych,*
- *UCD Anamix Junior, puszka 400 g, u pacjentów pediatrycznych,*
- *UCD Amino 5, opakowanie zbiorcze, 30 saşetek, u pacjentów pediatrycznych i dorosłych,*

we wskazaniach: deficyt transkarbamyłazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu, cytrulinemia, argininobursztynuria.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wszystkie ww. choroby należą do zaburzeń cyklu mocznikowego (UCD, ang. urea cycle disorders), których przyczyną są wrodzone deficyty enzymów uczestniczących w cyklu mocznikowym. Leczenie poszczególnych UCD jest podobne. Stosuje się przede wszystkim tzw. wymiatacze amoniaku (np. benzoesan sodu i fenylomaślan sodu), suplementację aminokwasami egzogennymi oraz ograniczenie spożycia białka. W przypadkach niepoddających się leczeniu zachowawczemu rozważa się przeprowadzenie przeszczepienia wątroby.

Preparaty UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior i UCD Amino 5 należą do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Produkty UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior są mieszankami aminokwasów egzogennych, węglowodanów, tłuszczów, witamin i minerałów, a produkt UCD Amino 5 zawiera jedynie aminokwasy egzogenne. Preparaty mają postać proszku, ich dawkowanie ustala lekarz lub dietetyk i zależy ono od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta.

W 2021 roku analizowane preparaty były już oceniane przez Radę Przejrzystości i uzyskały pozytywną opinię dotyczącą importu docelowego we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka, cytrulinemia typu I (SRP nr 2/2021 z dnia 4 stycznia 2021r).

Obecne opracowanie AOTMiT jest aneksem do raportu z 2020 roku, który stał się podstawą do wydania ww. pozytywnej opinii Rady i zawiera aktualizację danych w odniesieniu do nowych wytycznych klinicznych oraz dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych technologii we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy ornitynowej (OTCD) oraz deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1D). Dodatkowo, oprócz wymienionych wyżej wskazań, Minister Zdrowia (MZ) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację ocenianych technologii we wskazaniach niewymienionych w poprzednim zleceniu, tj. argininobursztynuria oraz cytrulinemia (poprzednie zlecenie obejmowało tylko cytrulinemię typu I). Zwrócono się także z prośbą o przekazanie opinii w powyższej sprawie do ekspertów klinicznych.

Dowody naukowe

W odniesieniu do OTCD i CPS1D przegląd rekomendacji klinicznych, dotyczących postępowania w zaburzeniach cyklu mocznikowego, zaktualizowano o dwa dokumenty (wytyczne francuskie PNDS 2021 oraz Konsensus ekspertów Bélanger-Quintana 2022), natomiast w przypadku cytrulinemii oraz argininobursztynurii przeprowadzono szerszą analizę uwzględniającą dokumenty wcześniejsze (BIMDG 2017a, BIMDG 2018, Haberle 2019, PCRRT 2020, zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019, PNDS 2021, Bélanger-Quintana 2022, a także publikację książkową Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, pt. „Choroby rzadkie” Dobrzańska 2020). Leczenie czterech analizowanych UCD sprowadza się przede wszystkim do dostosowania tzw. zmiataczy amoniaku, półproduktów cyklu mocznikowego (L-argininy lub L-cytruliny) oraz przestrzegania diety niskobiałkowej. Suplementacja egzogennych aminokwasów jest kluczowa, gdy tolerancja białka jest zbyt niska, aby zapewnić adekwatne ich spożycie z naturalnej żywności i suplementów.

W ramach zaktualizowanego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno obserwacyjne badanie wielośrodkowe Posset 2020, którego celem była ocena wpływu postępowania dietetycznego na antropometryczne punkty końcowe u pacjentów z UCD. Do badania włączono 307 osób z deficytem transkarbamylazy ornitynowej lub z argininobursztynurią lub pacjentów z cytrulinemią typu I. Wykazano, że u pacjentów objawowych leczenie zachowawcze nie wpływa negatywnie na przyrost masy ciała, jednak wiąże się z ryzykiem opóźnienia wzrastania, które nie jest związane z dietą ograniczającą podaż białka. Pacjenci objawowi mają obniżone, lecz mieszczące się w granicach normy, stężenia aminokwasów rozgałęzionych w osoczu.

Opis badania Molema 2019 uzupełniony o wyniki dla pacjentów z cytrulinemią lub argininobursztynurią potwierdza sugestię, że mieszanki aminokwasów przynoszą korzystne skutki pacjentom w stabilnym stadium choroby.

W opinii Konsultant Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, w omawianych zaburzeniach cyklu mocznikowego leczenie dietetyczne w oparciu o wnioskowane technologie stanowi leczenie z wyboru, bowiem jego podstawą jest ograniczenie białka naturalnego w diecie pacjenta w stopniu uwzględniającym jego indywidualną tolerancję i zapobiegającym wystąpieniu hiperamonemii.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w okresie styczeń – grudzień 2023 r. wydano łącznie 24 zgody na refundację produktów UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 dla 13 pacjentów w analizowanych wskazaniach, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 406 tys. zł. Dzienna dawka produktów UCD nie została ustalona, postępowanie dietetyczne w każdym z ocenianych wskazań jest indywidualne, a dawkowanie poszczególnych produktów UCD jest zależne od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta, dlatego nie jest możliwe wskazanie prognozy wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Precyzyjne określenie liczby pacjentów nie jest możliwe, jednak uwzględniając dotychczasowe informacje MZ oraz opinie ekspertów można przyjąć, że populacja osób, u których oceniane technologie byłyby refundowane w ramach importu docelowego, będzie nieliczna. Wobec powyższego, obciążenie dla płatnika publicznego nie będzie istotne.

Główne argumenty decyzji

- Zgodnie z ograniczonymi dowodami naukowymi, rekomendacjami klinicznymi oraz stanowiskiem ekspertów stosowanie wnioskowanych technologii medycznych u pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami cyklu mocznikowego stanowi wraz z dietą niskobiałkową podstawę leczenia dietetycznego.*
- Z uwagi na nieliczną populację pacjentów obciążenie dla płatnika publicznego nie będzie istotne.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) oraz w zw. 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 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), z uwzględnieniem opracowania nr: WS.4211.2.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4311.20.2020) „UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior u pacjentów pediatrycznych oraz UCD Amino 5 u pacjentów pediatrycznych i dorosłych we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu, cytrulinemia, argininobursztynuria”; data ukończenia: 13 marca 2024 r.