



Rekomendacja nr 124/2013

z dnia 16 września 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA (dieta eliminacyjna), saszetki á 12,5 g, we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA (dieta eliminacyjna), saszetki á 12,5 g, we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że ograniczone dane dotyczące stosowania diety eliminacyjnej we wnioskowanym wskazaniu, pochodzące z obserwacji klinicznych oraz przestanki patofizjologicznych, należy uznać za wystarczające z uwagi na fakt, że hiperamonemia pierwotna należy do grupy chorób rzadkich. Aktualne rekomendacje kliniczne, poświęcone postępowaniu we wrodzonych zaburzeniach cyklu mocznikowego/hiperamonemii pierwotnej, zalecają suplementację aminokwasami egzogennymi, w sytuacji obniżonej tolerancji białka, nie pozwalającej na osiągnięcie normalnego rozwoju i stabilizacji metabolicznej.

Mając na uwadze powyższe, finansowanie przedmiotowej technologii ze środków publicznych należy uznać za zasadne.

Przedmiot wniosku

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA (dieta eliminacyjna) nie znajduje się na listach refundacyjnych, może być jednak 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, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji).

Problem zdrowotny

Hiperamonemia jest definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu $>50 \mu\text{mol/l}$ ($>100 \mu\text{mol/l}$ u noworodków). W połączeniu z objawami klinicznymi jest traktowany jako stan nagły.



Hiperamonemia pierwotna odnosi się do wrodzonych deficytów enzymów uczestniczących w cyklu kwasu moczowego (UCD), skutkujących gromadzeniem się amoniaku w ciele pacjenta i obejmuje niedobór: liazy argininobursztynianowej (ASL), syntazy argininobursztynianowej (ASS), syntazy 1 karbamoilofosforanowej (CPS1), karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), arginazy 1 (ARG1).

Częstość występowania hiperamonemii pierwotnej szacuje się na 1:8 000 – 1:44 000 żywych urodzeń.

Hiperamonemia objawia się hipotonią, napadami padaczkowymi, wymiotami i zmianami neurologicznymi (włączając w to stupor). Może, poprzez inhibicję sekrecji insuliny, mieć również efekt diabetogeniczny. Hiperamonemia może powodować nieodwracalne zmiany dla rozwijającego się mózgu obejmujące: zaburzenia postawy, zaburzenia funkcji poznawczych, napady padaczkowe i porażenie mózgowie. Całkowity czas trwania śpiączki hiperamonemicznej oraz maksymalne stężenie amoniaku (lecz nie szybkość jego usuwania) jest ujemnie skorelowany z prognozą neurologiczną pacjenta. Dotyczy to stężenia amoniaku przekraczającego 300 mmol/l. Pozostawienie pacjenta bez odpowiedniego leczenia może skutkować zgonem.

Celem leczenia pacjentów z UCD jest normalizacja poziomu amoniaku oraz stężenia aminokwasów w osoczu krwi. Podstawowe postępowanie medyczne obejmuje interwencje dietetyczne oraz farmakoterapię. Leczenie dietetyczne jest leczeniem z wyboru, a jego cele obejmują:

- dostarczanie odpowiedniej ilości energii w celu wsparcia anabolizmu;
- ograniczenie przyjmowania białek do poziomu tolerowanego przez pacjenta, bez wytwarzania nadmiernego amoniaku;
- dostarczanie aminokwasów egzogennych w celu wsparcia wzrostu i rozwoju pacjenta;
- suplementację „warunkowo” egzogenną arginina lub cytrulina we wszystkich UCD z wyjątkiem argininemii;
- dostarczanie wszystkich wymaganych witamin i minerałów w ilościach odpowiednich dla wieku pacjenta.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt EAA należy do grupy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i nie podlega obowiązkowi rejestracji.

Zgodnie z ulotką producenta, wskazaniem do stosowania produktu są zaburzenia metabolizmu białek, które wymagają suplementacji aminokwasami egzogennymi, jak UCD lub zanik girlandowaty. Produkt jest odpowiedni dla pacjentów od 3 roku życia.

Alternatywne technologie medyczne

Do potencjalnych komparatorów należą diety eliminacyjne wykorzystywane w terapii UCD: ucd1 i ucd2 (Milupa) oraz Cyclinex-1 (Abbot Laboratories).

Skuteczność kliniczna

W ramach przeglądu systematycznego baz danych nie odnaleziono publikacji raportujących wyniki z badań pierwotnych dotyczących stosowania preparatu EAA w terapii hiperamonemii pierwotnej.

Odnaleziono jedno badanie (Acosta 2005) dotyczące oceny efektów terapii żywnością medyczną u pacjentów z defektami enzymów cyklu kwasu moczowego. W badaniu wykorzystano produkt Cyclinex-1 (Abbot Laboratories, Columbus, USA), należący do grupy diet eliminacyjnych stosowanych w terapii UCD o składzie proporcjonalnym do analizowanego w ramach tego opracowania produktu EAA.

Udział w badaniu brało 17 pacjentów w wieku do 4 lat. Wyniki badania sugerują, iż stosowanie preparatu w połączeniu z dostarczaniem odpowiedniej ilości białek i energii, poprawia wzrost i status białkowy. W opinii autorów badania preparaty medyczne oparte o aminokwasy egzogenne mają

potencjał do poprawy całkowitej tolerancji białek, bez podnoszenia stężenia amoniaku w osoczu. Pacjenci z UCD powinni być poddani indywidualnej terapii, w oparciu o różnice w genotypie i ciężkości poszczególnych deficytów enzymatycznych, pozwalającej utrzymać anabolizm bez podnoszenia stężenia amoniaku w osoczu krwi.

Do ograniczeń badania należą: krótki czas jego trwania (6 miesięcy), mała populacja, brak grupy kontrolnej, a także możliwe słabe spełnianie zaleceń lekarskich u małych dzieci i potencjalny pozytywny wpływ na wyniki częstego monitorowania leczenia w jednostce badawczej.

Badanie zostało zaprojektowane i było sponsorowane przez producenta ocenianego preparatu (Abbot Laboratories).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną ocenianej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA (dieta eliminacyjna).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Minister Zdrowia wydał w 2012 r. 2 zgody na sprowadzenie produktu leczniczego EAA z Wielkiej Brytanii, z czego obie podlegały refundacji, natomiast w 2013 r. wydano 6 zgód na sprowadzenie niniejszego leku z zagranicy, z czego 5 zostało zrefundowanych. Łączna kwota zgód na import docelowy w III kwartale 2012 r. zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ wyniosła 3 460 PLN netto, zaś w I kwartale 2013 - 13 896 PLN netto.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono wytyczne z 2012 roku odnoszące się do diagnostyki i postępowania w UCD wskazujące, iż suplementacja aminokwasami egzogennymi jest wymagana w sytuacji obniżonej tolerancji białka, która nie pozwala na osiągnięcie normalnego rozwoju i stabilizacji metabolicznej. Racjonalnym postępowaniem jest dostarczanie 20-30% całkowitego spożycia.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania EAA ze środków publicznych.

Na amerykańskiej stronie producenta produktu odnaleziono dla ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Reimbursement Code (50600-0549-06), co wskazuje iż EAA może podlegać refundacji w USA.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 3.07.2013 r. (znak: MZ-PLD-460-18536-40/AL/13), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA (Dieta eliminacyjna), saszetki á 12,5 g we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 193/2013 z dnia 16 września 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA (dieta eliminacyjna) we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 193/2013 z dnia 16 września 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA (dieta eliminacyjna) we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna.
2. Raport Nr: AOTM-RK-431-12/2013. EAA (dieta eliminacyjna), we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.
3. Ulotka środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA.