



Rekomendacja nr 200/2014

z dnia 18 sierpnia 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F
(dieta eliminacyjna) we wskazaniach: hipertriglicydemia;
hiperamoniemia; hipoapolipoproteinemia; chylotorax
(obecność płynu w jamie opłucnowej)**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F (dieta eliminacyjna) proszek à 600 g we wskazaniach: hipertriglicydemia, hipoapolipoproteinemia.

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F (dieta eliminacyjna) proszek à 600 g we wskazaniach: hiperamoniemia, chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F (dieta eliminacyjna) proszek à 600 g we wskazaniach: Hipertriglicydemia, Hipoapolipoproteinemia.

Równocześnie **Prezes Agencji** uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F (dieta eliminacyjna) proszek à 600 g we wskazaniach Hiperamoniemia, Chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej).



Ze względu na fakt, że produkt Basic-F należy do grupy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i nie podlega obowiązkowi rejestracji, producent nie ma obowiązku przeprowadzania rejestracyjnych badań klinicznych.

W opinii eksperta klinicznego wnioskowana technologia jest niezbędna w leczeniu dietetycznym hipertriglicydemii oraz hipoapolipoproteinemii w okresie niemowlęcym i dziecięcym, ze względu na brak innych możliwości ograniczenia podaży tłuszczu, przy jednoczesnym zachowaniu zbilansowania diety pod względem wartości odżywczej.

Odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają w terapii hipertriglicydemii stosowanie diet o obniżonej podaży tłuszczów.

Zdaniem eksperta, nie ma uzasadnienia stosowanie wnioskowanej technologii w hiperamonemii, chyba, że towarzyszy jej inne schorzenie wymagające znacznego ograniczenia podaży tłuszczu.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania dietetycznego w leczeniu hipoapolipoproteinemii i chylotorax.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatu Basic-F w żadnym z wnioskowanych wskazań.

Przedmiot wniosku

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F (dieta eliminacyjna) proszek à 600 g, nie posiada ważnego pozwolenia na wprowadzenie do obrotu i brak jest go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium PR oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych.

Produkt ten 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.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Problem zdrowotny

Hipertriglicydemia

Hipertriglicydemia jest to zwiększenie ponad normę stężenia trójglicerydów we krwi, co wiąże się z ryzykiem rozwoju miażdżycy i jest definiowana, jako stężenie triglicerydów (TG) $\geq 1,7$ mmol/l (≥ 150 mg/dl). Znaczna hipertriglicydemia może doprowadzić do ostrego zapalenia trzustki, jest również czynnikiem ryzyka chorób sercowo naczyniowych.

Zwiększone stężenie triglicerydów może mieć charakter wtórny i być spowodowane przez następujące jednostki chorobowe/czynniki: cukrzyca, zapalenie trzustki, niedoczynność tarczycy, przewlekła niewydolność nerek, zespół nerczycowy, zespół Cushinga, lipodystrofia, ciąża i różne leki (glikokortykosteroidy, beta-blokery, retinoidy, estrogeny doustne [nie w postaci przeskórnej], tamoksyfen, inhibitory proteazy stosowane w leczeniu AIDS).

Podstawę leczenia hipertriglicydemii stanowią następujące zmiany stylu życia: kontrola masy ciała, regularna aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu, ograniczenie spożycia alkoholu i unikanie dużej ilości węglowodanów w diecie.

Hiperamonemia

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 traktowana, jako stan nagły.

Hiperamonemia pierwotna odnosi się do wrodzonych deficytów enzymów uczestniczących w cyklu kwasu mocznikowego (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.

Hipoapolipoproteinemia

Nie odnaleziono informacji dotyczących wskazania hipoapolipoproteinemia.

Chylotorax

Terminem chylotorax określa się obecność chłonki w jamie opłucnowej. Powstaje w wyniku wycieku chłonki z przewodu piersiowego. Może do niego doprowadzić uraz, osłabienie ścian naczynia i uścisk z zewnątrz. Do przerwania przewodu może dojść w trakcie intensywnego kaszlu lub wymiotów. Urazowe rozerwanie przewodu może być wczesnym lub późnym powikłaniem wypadków komunikacyjnych, częściej jednak powstaje, jako powikłanie różnych zabiegów operacyjnych w obrębie klatki piersiowej.

Częstość występowania szacuje się na 0,1-2% wśród dorosłych z objawami płynu w opłucnej. Około 50% chylotorax powstaje w wyniku choroby nowotworowej z czego 60% stanowią chłoniaki. Występuje też w przypadku urazów jatrogennych (zabiegi operacyjne w obrębie klatki piersiowej (65-85%) i penetrujących urazów klatki piersiowej. Chylothorax występuje, jako powikłanie zabiegów kardiochirurgicznych oraz torakochirurgicznych w 0,2 - 1% przypadków.

Charakterystyczną cechą jest mętny lub mleczny wygląd płynu z dużą zawartością lipidów, zwłaszcza triglicerydów i chylomikronów. Początkowo pacjent może nie zgłaszać żadnych objawów, do czasu zgromadzenia się dużych ilości chłonki w jamie opłucnej. Objawy pojawiają się średnio po 7-10 dniach.

Leczenie chylotorax jest zawsze przyczynowe – może być zachowawcze lub operacyjne. Bez względu na wybór opcji terapeutycznej stosuje się: dietę, drenaż i obliterację jamy opłucnej (jeśli sytuacja tego wymaga), właściwe nawodnienie.

Opis wnioskowanego świadczenia

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) Basic-F (dieta eliminacyjna) proszek à 600 g, nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i brak jest go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium PR oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych.

Zgodnie z ulotką producenta, produkt dietetyczny Basic-F zawiera minimalną ilość tłuszczów i jest stosowany w żywieniu pacjentów z zaburzeniami metabolizmu tłuszczów: trawienia, absorpcji, chylotorax i wrodzonych błędów β -oksydacji. W związku z minimalną ilością tłuszczu w preparacie,

pacjenci muszą równolegle otrzymywać suplementację zmodyfikowanymi kwasami tłuszczowymi (LCT - długołańcuchowe triglicerydy, MCT - średniołańcuchowe triglicerydy), dostosowanymi do ich indywidualnych potrzeb. Mogą one być dodawane bezpośrednio przed podaniem do roztworu preparatu Basic-F.

Składniki w oparciu o ulotkę (Basic F): maltodekstryna, oddtłuszczone mleko, laktoza, białko serwatkowe, mix minerałów i elementów śladowych, mix witamin, emulgator, L-karnityna. Ponadto zgodnie z jej treścią Basic-F:

- może być stosowany u noworodków i niemowlaków, jako substytut mleka krowiego;
- nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia;
- może być stosowany tylko pod nadzorem lekarza.

Dawkowanie produktu jest uzależnione od wieku, masy oraz kondycji metabolicznej pacjenta.

Alternatywna technologia medyczna

Wg opinii eksperta klinicznego alternatywnymi świadczeniami dla ocenianego produktu leczniczego Basic F (dieta eliminacyjna) proszek à 600 g są we wskazaniu:

- Hipertriglicydemia – bardzo niskotłuszczowa dieta, a w stanach nagłych (np. ostre zapalenie trzustki) afereza;
- Hipoapolipoproteinemia – bardzo niskotłuszczowa dieta oraz unikanie czynników ryzyka aterosklerozy.

Dla pozostałych wskazań ekspert nie przedstawił propozycji technologii alternatywnych.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania baz danych do analizy klinicznej włączono 2 publikacje: *Kagnici 2013*, dotyczącą hipertriglicydemii oraz *Epaud 2008*, odnoszącą się do chylotorax. W żadnej z nich nie odnoszono się bezpośrednio do zastosowania preparatu Basic-F. W badaniach tych przedstawiono informację, iż zastosowanie niskotłuszczowych diet wraz z suplementacją MCT pozwoliło na obniżenie poziomu triglicerydów we krwi pacjentów cierpiących na hipertriglicydemie (*Kagnici 2013*) oraz pozwoliło na stabilizację chylotorax u 4 z 6 pacjentów z badania *Epaud 2008*.

Oceniana technologia to śsspż nie wymagający rejestracji. W związku z tym producent nie ma obowiązku przeprowadzania rejestracyjnych badań klinicznych.

Hipertriglicydemia

Kagnici 2013

Abstrakt konferencyjny. Ocena okresu obserwacji 32 pacjentów z hipertriglicydemią otrzymujących dietę z niską zawartością tłuszczu i suplementacją MCT. Mediana wieku wynosiła 3 ± 3 miesiąca. Mediana początkowego poziomu triglicerydów wynosiła $3\ 892 \pm 4\ 694$ mg/dL, po 1 miesiącu 904 ± 808 mg/dL, po 2 miesiącu 975 ± 981 mg/dL i $1\ 064 \pm 1\ 286$ mg/dL po 6 miesiącach. Pokrewieństwo pomiędzy rodzicami rozpoznano u 14 pacjentów, dyslipidemia u rodzeństwa występowała u 17 pacjentów. W historii pacjentów wykryto również występowanie wśród członków rodzin wczesnych zawałów mięśnia sercowego.

Chylotorax

Epaud 2008

Jednośrodkowe retrospektywne badanie opisowe przedstawiające doświadczenie oraz strategię postępowania ośrodka w leczeniu idiopatycznego chylototax u dzieci. Do badania zakwalifikowano

6 pacjentów: 4 chłopców i 2 dziewczynki, mediana wieku wynosiła 8 lat (zakres 2-14). U wszystkich rozpoznano chylotorax na podstawie obecność bogatego w triglicerydy (1,2 mmol/L) i frakcję komórkową (>1000 komórek/ml, w większości limfocytów) płynu w płucach. U pacjentów występowały następujące objawy: kaszel (n=4), przyspieszony oddech (n=4), osłabienie (n=5), ból brzucha (n=2), zapalenie oskrzeli (n=1). Mediana ilości triglicerydów w płynie wynosiła 25,5 mmol/L (zakres 8,6-54 mmol/L), a średnia ilość limfocytów wynosiła 3275/mm³ (zakres 2600- 4300/mm³). Profil lipidowy i poziom homeostazy był normalny u wszystkich pacjentów. Badanie spirometryczne przeprowadzone u wszystkich dzieci wykazało czynnościową pojemność zalegającą na średnim poziomie 81% ± 22% wartości normalnej, zdolności dyfuzji gazów w płucach wynosiła 84% ± 18% normalnego poziomu, a średnie ciśnienie tlenu w aorcie wynosiło 90 ± 18 mm Hg.

Mediana okresu obserwacji wynosiła 6 lat (zakres 2-16 lat). Wszyscy pacjenci otrzymywali dietę wzbogaconą MCT przez medianę czasu wynoszącą 29 miesięcy (zakres 10-50 miesięcy). Pacjenci co 3 tygodnie otrzymywali dożylną suplementację z witaminami: A, D, E i K oraz niezbędnymi kwasami tłuszczowymi.

U 4 pacjentów z powodu nieprzyjęcia się diety z MCT po medianie czasu 13 dni (zakres 7-21) dodano całkowite odżywianie pozajelitowe (ang. *total parenteral nutrition*). U 1 pacjenta przez 8 miesięcy stosowano somatostatynę, lecz z powodu dolegliwości bólowych konieczne było zaprzestanie jej podawania. Leczenie dietetyczne ustabilizowało chylotorax u 4 pacjentów.

U wszystkich pacjentów przeprowadzono leczenie operacyjne, u 2 nie powstrzymało to wycieku chłonki do płucnej.

Hiperamonemia i hipoapolipoproteinemia

Nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających stosowanie dietetycznych preparatów niskotłuszczowych we wskazaniach hiperamonemia i hipoapolipoproteinemia.

Bezpieczeństwo stosowania

Nie dotyczy. Oceniana technologia to śsspż nie wymagający rejestracji. W związku z tym producent nie ma obowiązku przeprowadzania rejestracyjnych badań klinicznych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ sprowadzanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F (dieta eliminacyjna) następuje zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2010 r., Nr 136, poz. 914 z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego środka, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej (3,20 PLN). Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ liczba wydanych zgód na refundację sprowadzanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F w ramach importu docelowego w okresie: 2013 - 06.2014 r. wyniosła dla kolejnych wskazań:

- hipertriglicydemia:
 - 2013 r.: 3 zgody na łączną kwotę (netto): 4329,6-4762,88 zł;
 - 2014 r.: 2 zgody na łączną kwotę (netto): 2976,6-3274,48 zł;
- hiperamonemia:
 - 2013 r.: 2 zgody na łączną kwotę (netto): 3653,1-4018,68 zł;
 - 2014 r.: 2 zgody na łączną kwotę (netto): 4329,6-4762,88 zł;

- hipoapolipoproteinemia:
 - 2013 r.: 3 zgody na łączną kwotę (netto): 6900,3-7590,84 zł;
 - 2014 r.: 1 zgoda na łączną kwotę (netto): 5141,4-5655,92 zł
- chylotorax:
 - 2014 r.: 1 zgoda na łączną kwotę (netto): 1082,4-1190,72 zł.

Należy podkreślić, iż w przekazanym przez Ministerstwo Zdrowia zestawieniu brak jest wartości rozliczonych zgód łącznie, a jedynie podane są zakresy na które wydano zgody, co nie jest odzwierciedleniem realnych wydatków poniesionych przez NFZ w zakresie finansowania ze środków publicznych diety eliminacyjnej Basic-F. Wnioskowanie dotyczące potencjalnej liczby pacjentów, a co za tym idzie poniesionych kosztów związanych z przyznaniem zgód na refundację na podstawie tak przekazanych danych nie jest możliwe do przeprowadzenia.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnalezione 3 rekomendacje kliniczne (*UK 2014, UK 2013, Solis 2002*) zalecają w terapii hipertriglicerodemii stosowanie diet o obniżonej podaży tłuszczów. Rekomendacje wymieniają preparaty: Portagen, Lipisorb SHS Nutricia Caprilon, SHS Nutricia Monogen, Vitaflo Lipistart. Zwracają również uwagę na konieczność stosowania dostosowanej do indywidualnych potrzeb pacjenta suplementacji diety (węglowodany/tłuszcze/składniki mineralne).

Odnaleziona rekomendacja kliniczna (*Haberle 2012*). wskazuje, iż suplementacja aminokwasami egzogennymi jest wymagana w sytuacji obniżonej tolerancji białka, która nie pozwala na osiągnięcie normalnego rozwoju i stabilizacji metabolicznej. Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania preparatu Basic-F w terapii hiperamonemii.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania dietetycznego w leczeniu hipoapolipoproteinemii i chylotorax.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatu Basic F we wnioskowanych wskazaniach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26 czerwca 2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-20064-1066/AB/14), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Basic-F (dieta eliminacyjna) proszek à 600 g we wskazaniach: Hipertriglicerydemia, Hipoapolipoproteinemia, Hiperamonemia, Chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej), na podstawie art. 31 e ust. 1 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.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku 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 250/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Basic F (dieta eliminacyjna) we wskazaniach: hipertriglicerydemia; hiperamonemia; hipoapolipoproteinemia; chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 250/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Basic F (dieta eliminacyjna) we wskazaniach: hipertriglicerydemia; hiperamonemia; hipoapolipoproteinemia; chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej).

2. Basic-F (dieta eliminacyjna) proszek à 600 g we wskazaniach: Hipertriglicydemia, Hipoapolipoproteinemia, Hiperamonemia, Chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej) Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Raport Nr: AOTM-OT-431-20/2014