

## Rekomendacja nr 8/2017

z dnia 6 lutego 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środków  
spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego XMTVI  
Maxamaid (preparat złożony), proszek, 500g; XMTVI Maxamum  
(preparat złożony), proszek, 500g, we wskazaniach: acyduria  
metylomalonowa (MMA), acyduria propionowa (PA) przy założeniu,  
że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody  
leczenia lub istnieją przeciw-wskazania do prowadzenia terapii z  
użyciem takich metod**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktów XMTVI Maxamaid (preparat złożony), proszek, 500g; XMTVI Maxamum (preparat złożony), proszek, 500g, we wskazaniach: acyduria metylomalonowa (MMA), acyduria propionowa (PA) przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że brak jest dowodów, które w pełni uzasadniałyby wydawanie zgód na refundację produktów XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum we wskazaniach: acyduria metylomalonowa (MMA), acyduria propionowa (PA).

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia omawiane produkty miałyby być finansowane w ramach importu docelowego. Rozwiązanie to zakłada, że produkty te miałyby być refundowane jedynie przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta wszystkie dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. Nie odnaleziono badań, które w pełni spełniałyby te kryteria.

Włączone do analizy klinicznej badania nie odnosiły się bezpośrednio do wnioskowanej technologii medycznej, a do suplementów zawierających różne mieszanki aminokwasów. Włączone publikacje stanowiły badania obserwacyjne, które uniemożliwiają jednoznaczne wskazanie skuteczności suplementacji aminokwasami we wskazaniach MMA i PA. Ponadto wnioski płynące z analizy sugerują, że uzupełnianie diety suplementami ubogimi w walinę i izoleucynę może wpływać na spowolnienie wzrostu u dzieci.

W zakresie analizy ekonomicznej i wpływu na budżet płatnika publicznego należy podkreślić, że brak jest informacji dotyczących rzeczywistych kosztów wnioskowanej technologii medycznej w poprzednich latach.

Oszacowania Agencji wskazują, że koszt jednego opakowania (bez uwzględnienia marży detalicznej) wynosić może ok. 942,05 PLN dla XMTVI Maxamaid i 1 244,43 zł dla XMTVI Maxamum. Co istotne z danych przekazanych przez eksperta klinicznego w ramach importu docelowego na terenie Polski dostępnych jest 9 produktów o składzie podobnym do ocenianych produktów, stosowanych we wskazaniu MMA i PA. Brak jest jednak informacji o cenach tych produktów, zatem niemożliwe jest stwierdzenie, czy wnioskowana technologia medyczna jest technologią konkurencyjną cenowo.

Biorąc pod uwagę powyższe, podjęcie pozytywnej decyzji co do finansowania produktów XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum może skutkować sytuacją, w której budżet płatnika zostanie obciążony wydatkami związanymi z finansowaniem produktów o niepotwierdzonej skuteczności, we wskazaniach dla których dostępne są produkty o zbliżonym składzie i być może niższej cenie.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu:

- XMTVI Maxamaid (preparat złożony), proszek, 500g,
- XMTVI Maxamum (preparat złożony), proszek, 500g,

we wskazaniach: acyduria metylomalonowa (MMA), acyduria propionowa (PA) przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciw-wskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2016 r. poz. 1793 z późn. zm.) 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. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm).

### **Problem zdrowotny**

Acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic acidemia, MMA, ICD-10 E71.1) to heterogenna grupa zaburzeń, charakteryzująca się zaburzeniami metabolizmu kwasu metylomalonowego, który jest wytwarzany podczas przemiany niektórych aminokwasów (izoleucyna, metionina, treonina lub walina) i nieparzystej długości łańcuchowych związków kwasów tłuszczowych.

Przyczyną MMA może być mutacja w obrębie 9 różnych genów i na tej podstawie wyróżnia się podtypy choroby: mut(0), mut(-), cblA, cblB, cblC, cblD, cblF, cblH, i cblJ. W przypadku mut(0) enzym mutaza metylomalonylo-CoA jest nieaktywny, a w mut(-) jego aktywność jest szczątkowa, ale działanie enzymu jest nieprawidłowe. W pozostałych typach MMA zaburzone jest wytwarzanie kobalaminy, czyli kofaktora dla mutazy metylomalonylo-CoA.

Mutacje mut(0), mut(-), cblA, cblB występują odpowiednio w 30, 10, 30 i 20 procentach przypadków MMA. Mutacje cblC, cblF oraz cblJ wywołują w wszystkich przypadkach MMA oraz homocystynurię (nieprawidłowy metabolizm metioniny), a cblD może powodować MMA lub homocystynurię, albo obydwa schorzenia. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.

Częstość występowania na świecie szacuje się na 1 na 50 000 żywych urodzeń. Kwasica metylomalonowa może prowadzić do śmierci w okresie noworodkowym lub wieku późniejszym podczas epizodu dekompensacji metabolicznej. U pacjentów, którzy przeżyją często występuje upośledzenie neurorozwojowe, jednak w części przypadków rozwój funkcji poznawczych przebiega

prawidłowo. U chorych na MMA zdarzają się choroby nerek, które mogą prowadzić do ich przewlekłej niewydolności. Inne powikłania, które mogą wystąpić to, m.in. objawy pozapiramidowe, nawracające zapalenie trzustki, osteoporoza, kardiomiopatia, nawracające infekcje, które mogą być związane z neutropenią oraz hipoglikemia.

Odsetek przeżywalności 20 lat wynosi >60% dla ciężkich postaci (mut(0) i cblB) i >90% dla później ujawniających się postaci MMA (mut(-), cblA).

Acyduria propionowa (ang. propionic acidemia, PA, ICD-10 E71.1) jest kwasicą organiczną charakteryzującą się zaburzeniami produkcji enzymu karboksylazy propionylo-CoA. Enzym ten jest wytwarzany podczas przemiany niektórych aminokwasów (izoleucyna, metionina, treonina lub walina), nieparzystej długości łańcuchowych związków kwasów tłuszczowych, tymidyny, uracylu lub cholesterolu.

Przyczyną PA są mutacje w genach PCCA (13q32) lub PCCB (3q21-q22) kodujących alfa i beta podjednostki karboksylazy propionylo-CoA. Powoduje to niedobór dimeru karboksylazy propionylo-CoA składającego się z dwóch różnych podjednostek (łańcuch alfa na chromosomie 13q32 i łańcuch beta na chromosomie 3q13.3). Choroba jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny.

Częstość występowania na świecie szacuje się na 1 na 100 000 żywych urodzeń. Przebieg nieleczonej choroby nie jest dobrze scharakteryzowany, mimo że liczba powikłań i następstw jest dobrze znana. Śmiertelność w długim okresie czasu pozostaje wysoka, szczególnie dla pacjentów cierpiących na postać ciężką. U większości pacjentów, którzy osiągają dłuższy czas przeżycia występują upośledzenie rozwoju różnego stopnia i powikłania neurologiczne lub inne.

Do powikłań w przebiegu kwasicy zalicza się: niepełnosprawność intelektualną, neuropatię wzrokową, kardiomiopatię, zespół wydłużonego QT, zapalenie trzustki, zapalenie skóry i zaburzenia immunologiczne.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z treścią zlecenia raport dotyczy zasadności wydania zgody na refundację produktów XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum we wskazaniach MMA i PA, „przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod”. W związku z powyższym w ocenianym wskazaniu nie istnieją technologie alternatywne dla technologii ocenianych.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Oceniane preparaty stanowią środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ) w postaci proszku do sporządzania roztworu pozbawionego metioniny, treoniny i waliny, o niskiej zawartości izoleucyny, zawierającego zbalansowaną ilość innych aminokwasów, węglowodany, witaminy, mikro- i makroelementy.

Produkt XMTVI Maxamaid wskazany jest do stosowania w diecie eliminacyjnej u dzieci od 1 do 8 r.ż. z acydurią propionową i acydurią metylomalonową, natomiast XMTVI Maxamum wskazany jest do stosowania w diecie eliminacyjnej u dzieci powyżej 8 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży z acydurią propionową i acydurią metylomalonową.

Wnioskowane wskazanie jest zbieżne ze wskazaniami wymienionymi powyżej.

Produkty XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum nie zostały dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej we wskazaniach: acyduria propionowa i acyduria metylomalonowa.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych ani badań klinicznych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa ŚSSPŻ XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid u pacjentów z acydurią metylomalonową lub z acydurią propionową.

W związku z powyższym do analizy włączono 2 badania z niższego poziomu wiarygodności, w których oceniano skuteczność stosowania suplementacji różnymi mieszankami aminokwasów w MMA i/lub PA:

- Manoli 2016 - prospektywne badanie obserwacyjne, w którym interwencje stanowiły: białko pochodzenia naturalnego lub białko pochodzenia naturalnego wraz z suplementacją mieszankami aminokwasów (Propimex1/2, OA1/2, XMTVI Analog, Maxamaid, Maxamum, MMA/PA Express). Liczebność populacji badania wynosiła 61 osób (tylko chorzy MMA), zaś okres obserwacji obejmował 10 lat. Badanie oceniono na 5/8 pkt wg skali NICE - nie przyznano punktów za jasność zdefiniowania punktów końcowych badania, opisanie wyników badania oraz za jednoznaczne stwierdzenie kolejności rekrutowania pacjentów do badania.
- Touati 2006 - badanie retrospektywne (opis serii przypadków), w którym interwencje stanowiły: białko pochodzenia naturalnego lub białko pochodzenia naturalnego wraz z suplementacją mieszankami aminokwasów. Liczebność populacji badania wynosiła 137 osób (85 – MMZ, 52-PA), zaś okres obserwacji obejmował lata 1970-2005. Badanie oceniono na 5/8 pkt wg skali NICE - nie przyznano punktów za prospektywne zbieranie danych, wielośrodkowość pochodzenia przypadków oraz za jednoznaczne stwierdzenie kolejności rekrutowania pacjentów do badania.

### *Skuteczność*

W badaniu Manoli 2016 oceniano wpływ niskiego spożycia białka i niezbilansowanej suplementacji mieszankami aminokwasów rozgałęzionych na zmniejszenie wzrostu oraz zmniejszoną masę mięśniową u pacjentów z MMA.

- W odniesieniu do spożycia białka pochodzenia naturalnego i białka z suplementów dla grup (w zależności od mutacji i dla grupy po transplantacji), wykazano, że w grupie badanej codzienne spożycie białka pochodzenia naturalnego było zbliżone do zalecanej dziennej ilości u zdrowych dzieci. W celu osiągnięcia zalecanej dziennej podaży białka, dodatkowa suplementacja była prowadzona u 65% wszystkich pacjentów, i u 85% pacjentów w podgrupie z mutacją mut.
- Wpływ spożycia białka na wzrost oraz inne skutki choroby:
  - W odniesieniu do oceny związku między ilością białka przyjmowaną przez pacjenta podczas badania a parametrami wzrostu pacjentów z genotypem mut0, zaobserwowano negatywną korelację pomiędzy ilością stosunku leucyna/walina w diecie, a wzrostem, wagą oraz gęstością kości. Zależności te były istotne statystycznie. Z kolei gdy wzięto pod uwagę całkowite spożycie ilości suplementów

aminokwasowych w przeliczeniu na kg masy ciała na dzień, korelacja z parametrami wzrostu nie była istotna statystycznie. Autorzy badania sugerują, że dieta o dużej zawartości suplementów ubogich w walinę i izoleucynę, zwłaszcza w kontekście zredukowania w niej ilości białka pochodzenia naturalnego wiąże się ze słabymi parametrami wzrostowymi.

- Wykazano dodatnią korelację spożycia białka i parametrów biochemicznych oceniających podaż białka z beztłuszczową masą ciała i liczbą płytek krwi.

Wykazano negatywną korelację wskaźników czynności nerek, a wskaźnikiem wzrostu pacjenta oraz stężeniem prealbuminy.

W badaniu Touati 2006 oceniano:

- Dzielne spożycie białka -wyniki wskazują, że:
  - całkowita ilość przyjętego białka była istotnie statystycznie większa dla dzieci w wieku lat 3 i 6, u których prowadzono suplementację mieszaniną aminokwasów w stosunku do dzieci, którym nie podawano suplementów aminokwasowych.
  - ilość dostarczonej energii była we wszystkich trzech grupach wiekowych mniejsza w przypadku braku suplementacji aminokwasów, jednak różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.
- Przeżywalność pacjentów z podziałem na lata 1970-1987 i 1988-2005, przy czym nie poddawano analizie różnic w przeżywalności dzieci, u których stosowano suplementację mieszaninami aminokwasów, w stosunku do tych, u których suplementacji nie prowadzono. Wyniki wskazują, że latach 1970-1987 w początkowej fazie po zdiagnozowaniu MMA lub PA zmarło 20% dzieci, 55% w późniejszym wieku, a 25% przeżyło. W okresie 1988-2005 14% dzieci zmarło w początkowej fazie po zdiagnozowaniu MMA lub PA, 18% w wieku późniejszym, a 68% przeżyło. W badaniu podkreślono jednak, że poprawa przeżywalności w latach 1988-2005 w stosunku do 1970-1987 nie zależy od dodatkowej podaży aminokwasów, a raczej od poprawy w opiece nad chorymi.
- Ilość białka pochodzenia naturalnego w diecie była dostosowywana indywidualnie na podstawie oceny zawartości mocznika w moczu oraz wydalanych kwasów organicznych. Podejście to poparto założeniem, że zawartość mocznika odzwierciedla katabolizm białek, a ryzyko nadmiernego spożycia białka jest małe jeśli poziom mocznika w moczu jest bardzo niewielki. Autorzy badania zaznaczyli, że w praktyce starali się utrzymywać u pacjentów nieotrzymujących suplementacji mieszaninami aminokwasów stosunek mocznika do kreatyniny na poziomie 10-20 w ciągu pierwszych trzech lat życia oraz 5-10 powyżej 3 roku życia. Z kolei u większości pacjentów otrzymujących suplementację aminokwasami stosunek ten wynosił >30. Zdaniem autorów pozwala to wnioskować, że mieszaniki aminokwasów nie są wykorzystywane przez pacjenta, a katabolizowane do mocznika, stąd zawartość mocznika w moczu za punkt odniesienia do oceny wykorzystania białka pochodzenia naturalnego. Z tego względu, autorzy badania zaznaczyli, że w swojej praktyce preferują nie podawanie suplementacji aminokwasami, zwłaszcza w pierwszych latach życia pacjentów.

### *Bezpieczeństwo*

W badaniach włączonych do analizy nie oceniano punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa suplementacji mieszaninami aminokwasów.

Nie zidentyfikowano też dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ŚSPŻ XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid w toku przeglądu stron internetowych takich instytucji jak:

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,  
Europejska Agencja Leków, Agencja Żywności i Leków i Światowa Organizacja Zdrowia

#### *Ograniczenia analizy klinicznej*

- Główne ograniczenie analizy klinicznej stanowi brak dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ŚSSPŻ XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid w ocenianym wskazaniu. Ze względu na brak badań dotyczących ocenianej technologii w analizie uwzględniono badania, które w sposób ogólny badały wpływ stosowania suplementacji mieszankami aminokwasów u dzieci z MMA i/lub PA, przy czym mieszanki te mogły być zróżnicowane pod względem składu. Ponadto nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania ŚSSPŻ Maxamum i Maxamaid.
- W badaniu Touati 2006 jedynym punktem końcowym związanym z suplementacją aminokwasami było codzienne spożycie białka przez pacjenta. Pozostałe punkty końcowe, takie jak wzrost, odsetek zgonów czy hospitalizacje z powodu dekompensacji metabolicznej nie były analizowane w kontekście zastosowania w terapii suplementów zawierających mieszanki aminokwasów. Powyższe punkty końcowe były w badaniu oceniane w poszczególnych grupach wiekowych, niezależnie od tego czy dzieciom podawano suplementację, czy nie. Autorzy badania dodatkowo podkreślili, że w ich opinii poprawa przeżywalności w latach 1988-2005 w stosunku do 1970-1987 nie zależy od dodatkowej podaży aminokwasów, a raczej od poprawy w opiece nad chorymi. Nie określili jednak w jaki sposób opieka ta uległa poprawie.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł)*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby w sposób wiarygodny przeprowadzić analizę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia.

Przeprowadzona analiza kliniczna nie wskazuje jakich efektów można się spodziewać w wyniku zastosowania ocenianych technologii.

W odniesieniu do kosztów ocenianych śsspż podkreślenia wymaga to, że sposób dystrybucji i tym samym sposób rozliczania, a także fakt uzyskania zgody na refundację lub jej braku, warunkują wysokość finansowania ze środków publicznych oraz alokację w budżecie płatnika publicznego kosztów związanych z nabyciem tych śsspż. Tym samym brak jest pełnych danych o rzeczywistych kosztach omawianych technologii.

Ponadto, należy mieć na uwadze, że zgodnie z informacjami od eksperta klinicznego na terenie Polski ( w ramach importu docelowego) dostępnych jest 9 produktów o składzie podobnym do ocenianych produktów, które także stosowane są w MMA i PA. Analogicznie jak w przypadku ocenianych technologii, brak jest informacji o rzeczywistych kosztach tych produktów, zatem niemożliwe jest stwierdzenie, czy wnioskowana technologia medyczna jest technologią konkurencyjną cenowo.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie dotyczy.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Wraz ze zleceniem otrzymano dane dotyczące importu docelowego produktów XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum w przedmiotowych wskazaniach w latach 2015-2016.

W 2016 r. sprowadzono łącznie (w obu wskazaniach):

- 72 opakowania produktu XMTVI Maxamaid za kwotę 65,5 tys. zł;
- 160 opakowań produktu XMTVI Maxamum za kwotę 193 tys. zł.

Na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji produktów XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia oraz opinii ekspertów dotyczących wielkości populacji docelowej przeprowadzono oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego. Założono, że:

- koszt opakowania wnioskowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wynosi 942,05 PLN dla XMTVI Maxamaid i 1 244,43 zł dla XMTVI Maxamum;
- liczebność populacji docelowej wynosi maksymalnie 10 osób rocznie w każdym z ocenianych wskazań (łącznie 20 osób, każdy preparat otrzymuje po 10 osób)

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji ŚSSPŻ XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum wydatki płatnika wyniosą ok 724 tys. PLN rocznie.

Ograniczenia analizy:

- Udostępnione przez Ministerstwo Zdrowia kwoty dotyczące kosztów ponoszonych na refundację produktów XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum nie uwzględniają marży detalicznej produktu ani dopłaty świadczeniobiorców. W związku z powyższym kwota refundacji poniesiona przez NFZ w latach 2015-2016 była prawdopodobnie wyższa niż to wynika z udostępnionych danych i jednocześnie trudna do dokładnego oszacowania ze względu na fakt, iż środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego w ramach importu docelowego mogą być sprowadzane zarówno za pośrednictwem aptek ogólnodostępnych jak i aptek szpitalnych. Sposób sprowadzenia produktu warunkuje natomiast sposób rozliczenia, a tym samym ostateczna wielkość wydatków poniesionych na refundację.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 3 dokumenty dotyczące postępowania klinicznego we wskazaniu MMA i PA: National Institutes of Health 2012, Reid Sutton 2012, Baumgartner 2014

Zgodnie z odnalezionymi dokumentami, żywienie w acydurii propionowej oraz acydurii metylomalonowej opiera się głównie na ograniczeniu podaży białka do poziomu zapewniającego



niezbędną minimalną ilość aminokwasów takich jak izoleucyna, walina, treonina i metionina, by ograniczyć koncentrację toksycznych metabolitów. Żadne z odnalezionych dokumentów nie rekomendują podawania konkretnych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Wytyczne wskazują jedynie, że środki te powinny stanowić część całkowitej podaży białka, tak by przy nietolerancji na białka naturalne zapewnić odpowiednią ilość białka w diecie, zarówno u dorosłych jak i u nowo zdiagnozowanych niemowlaków karmionych piersią bądź mlekiem ludzkim.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do omawianych technologii medycznych.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.12.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5447.2016.JŻ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego XMTVI Maxamaid, proszek, 500g i XMTVI Maxamum, proszek, 500g we wskazaniach acyduria metylomalonowa (MMA) oraz acyduria propionowa (PA), przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2015 r. poz. 581 z późn. zm.) oraz 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. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2017 z dnia 30 stycznia 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum we wskazaniach acyduria metylomalonowa (MMA) oraz acyduria propionowa (PA)

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2017 z dnia 30 stycznia 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum we wskazaniach acyduria metylomalonowa (MMA) oraz acyduria propionowa (PA)
2. Raport nr OT.431.5.2016 „XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum we wskazaniach: Acyduria metylomalonowa – MMA, Acyduria propionowa – PA, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację” Data ukończenia: 26 stycznia 2016