



Rekomendacja nr 16/2017

z dnia 13 marca 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego IVA Cooler 15, saszetki, we wskazaniach: acyduria izowalerianowa; 3-metylokrotonyloglicynuria

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego IVA Cooler 15, saszetki, we wskazaniach:

- acyduria izowalerianowa - IVA;
- 3-metylokrotonylo-glicynuria - MCC;

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz oszacowanie kosztów związanych z ocenianą technologią nie uzasadniają wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ) IVA Cooler 15, saszetki, we wnioskowanych wskazaniach.

Dla żadnej z wnioskowanych jednostek chorobowych nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Prezes ma na uwadze, że dostępność dowodów może być ograniczona z uwagi na rzadkie rozpowszechnienie choroby w populacji, jednak brak jest także rekomendacji do stosowania diety o zmniejszonej ilości leucyny u chorych z acydurią izowalerianowa zaś jedyne odnalezione wytyczne dla 3-metylokrotonyloglicynurii są niejednoznaczne. W wytycznych ekspertów amerykańskich z 2008 roku, podkreśla się brak randomizowanych badań klinicznych wskazujących na skuteczność redukcji ilości leucyny w dziecie we wnioskowanych wskazaniach. Zaznaczono także, że dieta o ograniczonej zawartości leucyny nie wykazała pozytywnego wpływu na upośledzenie umysłowe i zaburzenia motoryczne u dzieci z objawowym przebiegiem choroby, ale decyzja odnośnie ograniczenia leucyny w dziecie powinna być podejmowana indywidualnie, zależnie od stanu pacjenta. Nie zaleca się stosowania diety o ograniczonej zawartości leucyny u dzieci i matek z bezobjawowym przebiegiem choroby.

Oszacowanie kosztów związanych ze stosowaniem ocenianej technologii przeprowadzono przyjmując średni koszt opakowania wnioskowanego ŚSSPŻ na poziomie 2113,09 zł w oparciu



o dane Ministerstwa Zdrowia dot. importu docelowego. Na tej podstawie można przypuszczać, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji IVA Cooler 15 roczne wydatki płatnika publicznego wyniosą ok. 465 tys. zł. Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia powyższych oszacowań. Z uwagi na brak możliwości określenia ewentualnego efektu zdrowotnego środka IVA Cooler 15 w leczeniu wnioskowanej populacji nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnej oceny ekonomicznej. Podobnie ocena wpływu na budżet płatnika publicznego została przeprowadzona z daleko idącym uproszczeniem z uwagi na niepewność co do wielkości populacji, a także sposobu rozliczania kosztów sprowadzanego w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który może być sprowadzany zarówno za pośrednictwem aptek ogólnodostępnych jak i aptek szpitalnych. Sposób sprowadzenia produktu warunkuje natomiast sposób rozliczenia, a tym samym alokację kosztów w systemie i ostateczną wielkość wydatków poniesionych na refundację.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego IVA Cooler 15, saszetki, we wskazaniach: acyduria izowalerianowa; 3-metylokrotonyloglicynuria, 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 2016 r., poz. 1793) i w zw. 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 izowalerianowa i 3-metylokrotonylo-glicynuria to choroby rzadkie wywoływane mutacjami genowymi (bloki metaboliczne na szlaku przemian aminokwasu – leucyny), o na ogół dobrym rokowaniu, o ile na czas podjęto leczenie. Diagnostyka tych chorób jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

Acyduria izowalerianowa (ang. *isovaleric acidemia*, IVA) jest kwasicą organiczną wywołaną niedoborem dehydrogenazy izowalerylo-CoA i charakteryzuje się dużą zmiennością kliniczną. Może ujawnić się w niemowlęctwie ostrymi objawami (wymioty, słaby przyrost masy ciała, drgawki, letarg, charakterystyczny zapach „spoconych stóp”, ostre zapalenie trzustki, łagodne do ciężkiego opóźnienie rozwoju) lub w okresie dzieciństwa kwasicą metaboliczną. Istnieje ryzyko, że chory zapadnie w śpiączkę. Zwiększone jest także stężenie glicyny we krwi i w moczu (hiperglicynemia oraz hiperglicynuria), wysokie stężenie amoniaku we krwi (hiperamoniemia), a także obniżony poziom płytek krwi oraz białych krwinek (małopłytkowość oraz neutropenia).

Choroba może być śmiertelna, jeśli leczenie nie zostanie wdrożone natychmiastowo.

Częstość występowania acydurii izowalerianowej w Stanach Zjednoczonych szacuje się na 1:250 000. Brak jest danych o częstości występowania w Polsce.

3-metylokrotonylo-glicynuria (ang. *3-methylcrotonylglycinuria*, inaczej niedobór karboksylazy 3-metylokrotonyl-CoA, 3-MCCD), to dziedziczne zaburzenie metabolizmu leucyny o zmiennym obrazie klinicznym wywołwane mutacją genową, zaliczane do chorób rzadkich.

Zdecydowana większość pacjentów objawowych cechuje się prawidłowym rozwojem i wzrostem, aż do momentu pojawienia się ostrego przełomu metabolicznego, jednakże niektórzy chorzy pozostają bezobjawowi przez całe życie i nie wymagają leczenia.

Rokowanie dla osób chorych na MCC jest zazwyczaj dobre, jednakże w dużej mierze zależne od stopnia nasilenia występujących objawów choroby.

Szacuje się, że w Europie częstość urodzeń osób chorych na MCC wynosi od 1:50 000 do 1:30 000. Brak jest danych o częstości występowania w Polsce.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, preparaty nie zawierające leucyny można stosować u pacjentów zamiennie (mając na uwadze indywidualne zapotrzebowanie pacjentów na składniki odżywcze i wiek pacjentów).

W latach 2015-2016 w ramach importu docelowego we wskazaniach acyduria izowalerianowa oraz 3-metylokrotonyloglicynuria sprowadzono IVA Anamix Infant, Milupa LEU 2 prima, XLEU Maxamaid, XLEU Maxamum. Ponadto w opinii ekspertów w ocenianych wskazaniach mogą być również stosowane u pacjentów preparaty: Milupa Leu 1 (u dzieci w 1 roku życia), LEU-AM 2 i 3.

W jedynym zidentyfikowanym dokumencie dotyczącym 3-metylokrotonyloglicynurii zaznaczono, że nie zaleca się ograniczania leucyny w diecie u dzieci oraz matek z bezobjawowym przebiegiem 3-MCC. Nie osiągnięto jednak consensusu w zakresie redukcji ilości leucyny u dzieci i matek z objawowym przebiegiem choroby.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r. (Dz Urz. Min. Zdr. z 2017 r., poz. 17), w chwili obecnej żaden środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, stanowiący mieszkankę aminokwasów bez leucyny nie jest refundowany w analizowanych wskazaniach. Również w ramach przeglądu rejestru żywności prozdrowotnej, prowadzonego przez Główny Inspektorat Sanitarny (GIS), nie zidentyfikowano żadnego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego na polskim rynku o zbliżonym składzie i przeznaczeniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

IVA Cooler 15 to środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ) przeznaczony do stosowania w przypadku acydurii izowalerianowej oraz innych schorzeń wymagających suplementacji białkowymi substytutami nie zawierającymi leucyny u dzieci powyżej 3 r.ż., w postaci płynu do podawania doustnego, przy uwzględnieniu wieku, masy ciała i schorzeń pacjenta.

IVA Cooler 15 nie znajduje się w obrocie na terytorium Polski.

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.

Nie odnaleziono badań, które by opisywały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ŚSSPŻ niezawierającego leucyny bądź IVA Cooler 15.

Na stronach URPL, EMA, FDA i WHO nie zidentyfikowano ostrzeżeń lub komunikatów ani nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ŚSPŻ IVA Cooler 15.

Środek wskazany jest do stosowania powyżej trzeciego roku życia.

Ograniczenia analizy

Brak możliwości określenia skuteczności i bezpieczeństwa IVA Cooler 15 we wnioskowanych wskazaniach wynika z braku dostępnych danych pozwalających na wnioskowanie w tym zakresie.

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 zł 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.

Przeprowadzony dla przedmiotowego ŚSSPŻ we wnioskowanych wskazaniach przegląd systematyczny nie wskazał dowodów naukowych pozwalających na oszacowanie efektów zdrowotnych, jakich można by oczekiwać w wyniku zastosowania ocenianej substancji. Wobec tego nie jest możliwe przeprowadzenie modelowania.

Przedstawiono zatem wyłącznie koszty związane z nabyciem ocenianej substancji.

Na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji produktu IVA Cooler 15 udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia sprowadzono:

- 44 opakowania produktu IVA Cooler 15 w 2016 r. za łączną kwotę 90 728 zł;
- 40 opakowań produktu w roku 2015 za kwotę 82 480 zł.

Koszt opakowania wnioskowanego ŚSSPŻ oszacowano na 2116,29 zł (cena detaliczna), przy założeniu, że jest on sprowadzany za pośrednictwem apteki ogólnodostępnej (cena dla płatnika 2113,09 zł).

Poniżej przedstawiono oszacowania cen dla pojedynczego opakowania ŚSSPŻ sprowadzanych w ramach importu docelowego we wskazaniu IVA i 3-MCG na podstawie danych udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia, a w przypadku braku takich danych na podstawie informacji odnalezionych w aptekach internetowych:

- IVA Anamix Infant - cena detaliczna (CD) 538,64 zł;
- Milupa LEU 2 prima – CD 1 045,70 zł;

- XLEU Maxamaid – CD 803,40 zł;
- XLEU Maxamum – CD 1 280,20 zł;
- Milupa LEU 1 - 514-1395 zł (zakres cen z aptek internetowych).

Należy mieć na uwadze, że poszczególne produkty przeznaczone są dla osób w różnym wieku, mają także różną postać i wielkość opakowania, w związku z czym zawierają różną ilość poszczególnych składników odżywczych.

Zgodnie z art. 39 ust.1 ustawy o refundacji środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które nie posiadają dopuszczenia do obrotu na terytorium RP mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

Ograniczenia analizy

Na niepewność oszacowań wpływają następujące czynniki:

- w odniesieniu do kosztów ocenianego śsspz 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 tego śsspz. Tym samym brak jest pełnych danych o rzeczywistych kosztach omawianej technologii.

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. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.);

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.

Przyjmując za wskazaniem ekspertów klinicznych liczebność populacji obejmującej pacjentów z wnioskowanymi rozpoznaniem można oszacować populację docelową na nie więcej niż 30 osób rocznie w Polsce, w tym:

- we wskazaniu IVA - maksymalnie 10 osób
- we wskazaniu 3-MCG - 20 osób

Przyjmując szacunkowy koszt opakowania wnioskowanego ŚSSPŻ na 2113,09 zł, wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji ŚSSPŻ IVA Cooler 15 roczne wydatki płatnika publicznego wyniosą ok. 465 tys. zł.

Ograniczenia analizy

Na niepewność oszacowań mają wpływ:

- przybliżenia w oszacowaniu wielkości populacji docelowej spowodowane faktem, że nie są dostępne dane epidemiologiczne dla populacji polskiej; wobec powyższego wykorzystano szacunki ekspertów klinicznych, które mogą być subiektywne i nie oddawać rzeczywistej liczebności populacji docelowej;
- ograniczenia wskazane w ramach analizy klinicznej oraz ekonomicznej.

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

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania na stronach krajowych i międzynarodowych organizacji regulatorowych nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanych wskazań.

Natomiast zespół amerykańskich ekspertów¹ w 2008 opracował zalecenia, w których odniósł się do 3-metylokrotonyloglicynurii. Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania diety o zmniejszonej ilości leucyny, zwłaszcza u dzieci z asymptomatycznym typem choroby, skuteczność redukcji ilości leucyny w diecie określił, jako nieznaną. Zaznaczono także, że dieta

¹ Arnold GL., Koeberl DD., Matern D., Barshop B., Braverman N., Burton B., Cederbaum S., Fiegenbaum A., Garganta C., Gibson J., Goodman SI., Harding C., Kahler S., Kronn D., Longo N.: A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008 Apr;93(4):363-70.

o ograniczonej zawartości leucyny nie wykazała pozytywnego wpływu na upośledzenie umysłowe i zaburzenia motoryczne u dzieci z objawowym przebiegiem choroby.

- nie zaleca się ograniczania leucyny w diecie matek i dzieci z bezobjawowym przebiegiem choroby;
- nie osiągnięto konsensusu w zakresie ograniczania leucyny w diecie matek z objawowym przebiegiem choroby; decyzja odnośnie ograniczenia leucyny w diecie powinna być podejmowana indywidualnie, zależnie od stanu pacjenta;
- nie osiągnięto konsensusu w zakresie wpływu diety na stan pacjenta u dzieci z objawowym przebiegiem choroby; decyzja odnośnie ograniczenia leucyny w diecie powinna być podejmowana indywidualnie, zależnie od stanu pacjenta.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 20.02.2017 r. nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania IVA Cooler 15 w wymienionych w zleceniu MZ wskazaniach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5.01.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46435.3.2017.JŻ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego IVA Cooler 15, saszetki, we wskazaniach: acyduria izowalerianowa; 3-metylokrotonyloglicynuria, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793) 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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 24/2017 z dnia 6 marca 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego IVA Cooler 15 we wskazaniach: acyduria izowalerianowa i 3-metylokrotonyloglicynuria.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2017 z dnia 6 marca 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego IVA Cooler 15 we wskazaniach: acyduria izowalerianowa i 3-metylokrotonyloglicynuria.
2. IVA Cooler 15 we wskazaniach: acyduria izowalerianowa 3-metylokrotonyloglicynuria. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Nr: OT.431.1.2017.