



Rekomendacja nr 11/2017

z dnia 15 marca 2017r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA1 Anamix Infant, proszek do sporządzania roztworu doustnego, puszka á 400 g, we wskazaniach: acyduria glutarowa I (GA I) oraz drgawki pirydoksynozależne

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA1 Anamix Infant, proszek do sporządzania roztworu doustnego, puszka á 400 g, 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.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za uzasadnione wydawanie zgód na refundację produktu GA1 Anamix Infant we wskazaniach: acyduria glutarowa I (GA I) oraz drgawki pirydoksynozależne.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej odnotowano korzystny wpływ diety zrealizowanej z zastosowaniem mieszanek aminokwasów pozbawionymi lizyny i z niską zawartością tryptofanu (wraz z leczeniem towarzyszącym) na objawy choroby oraz na możliwość uzyskania normalnego rozwoju u chorego dziecka. Interpretując wyniki warto jednak mieć na uwadze, że badania te nie umożliwiają jednoznacznego określenia skuteczności wnioskowanej technologii medycznej we wskazaniach GA I oraz drgawki pirydoksynozależne, gdyż nie odnosiły się bezpośrednio do wnioskowanej technologii medycznej, a do produktów o zbliżonym składzie, zaś włączone publikacje stanowiły badania obserwacyjne oraz opisy przypadków, które są nisko klasyfikowane w hierarchii dowodów naukowych. Jednocześnie nie było możliwe porównanie ocenianej technologii z innymi



środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia mogą być stosowane w ocenianych wskazaniach.

Biorąc jednak pod uwagę wyniki analizy bezpieczeństwa oraz fakt, że omawiany produkt miałby być refundowany jedynie przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta wszystkie dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, można wskazać, że korzyści ze stosowania wnioskowanej technologii przewyższają ewentualne ryzyko. Znajduje to potwierdzenie w większości odnalezionych wytycznych klinicznych, gdzie stosowanie mieszanek aminokwasowych niezawierających lizyny jest rekomendowane obok zaleceń dotyczących stosowania diety ubogiej w te aminokwasy, mimo oparcia wnioskowania o dowody naukowe niskiej jakości.

Oszacowania Agencji wskazują, że koszt jednego opakowania (bez uwzględnienia marży detalicznej) wynosić może ok. 657,61 PLN. Co istotne, w omawianych wskazaniach w ramach importu docelowego sprowadzane są 3 inne produkty o składzie podobnym do ocenianego, a z dostępnych danych wynika, iż GA1 Anamix Infant stanowi opcję najtańszą, co przemawia na korzyść finansowania ocenianej technologii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: GA1 Anamix Infant, proszek do sporządzania roztworu doustnego, puszka á 400 g, 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, 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 glutarowa typu I (ang. glutaric acidemia type-1, GA I), ICD-10 E71.3, zwana także inaczej niedoborem dehydrogenazy glutarylo-CoA (ang. glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency, GDD) jest zaburzeniem neurometabolicznym dziedziczonym autosomalnie recesywnie, należącym do chorób rzadkich. Charakteryzuje się przełomami ostrej encefalopatii, które powodują uszkodzenia w prążkowie oraz poważne zaburzenia ruchu o charakterze dystonii i dyskinez.

Rokowanie jest zależne od szybkości rozpoznania choroby oraz od podjętego leczenia. Obecnie acydurię glutarową typu I klasyfikuje się jako chorobę neurometaboliczną, którą można leczyć. Jednak objawy neurologiczne są nieodwracalne.

Częstość występowania szacuje się na 1:40 000 – 1:80 000. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania acydurii glutarowej typu I w Polsce.

Padaczka pirydoksynozależna (PDE, ang. Pyridoxine-Dependent Epilepsy) to rzadka choroba neurometaboliczna, której objawem są nawracające, odporne na leki przeciwpadaczkowe, ale odpowiadające na wysokie dawki pirydoksyny (witamina B6) drgawki, występujące w okresie noworodkowym i niemowlęcym, sporadycznie u starszych dzieci, a także w okresie prenatalnym. Choroba ma podłoże genetyczne.

Prognozy są zróżnicowane i zależą m.in. od genotypu, towarzyszących zaburzeń w rozwoju mózgu i odpowiedzi na pirydoksynę. Późna diagnoza i późne rozpoczęcie leczenia zwykle wpływają na gorsze

rokowanie związane ze znacznym upośledzeniem rozwoju układu nerwowego. Ok. 70% pacjentów z PDE cierpi na zaburzenia poznawcze, 30% doznaje niedotlenienia okołoporodowego lub ma nieoczywiste objawy encefalopatii. Chorych nieleczonych pirydoksyną charakteryzuje wysoka śmiertelność.

Padaczka pirydoksynozależna występuje z częstością 1/20 000 do 1/783 000 urodzeń. Do roku 2015 opisano ponad 200 przypadków tej choroby. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania drgawek pirydoksynozależnych w Polsce.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu acydurii glutarowej typu I stosowana jest jednocześnie suplementacja L-karnityną i dieta z ograniczeniem lizyny. W przypadku drgawek pirydoksynozależnych wytyczne wskazują na dodatkową możliwość stosowania diety ograniczającej spożycie lizyny, w przypadku gdy monoterapia pirydoksyną nie jest wystarczająca do opanowania symptomów, w tym nie zapewnia prawidłowego rozwoju.

Zgodnie z treścią zlecenia raport dotyczy zasadności wydania zgody na refundację wnioskowanej technologii medycznej, „przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod”.

W związku z powyższym za komparator dla ocenianej technologii we wnioskowanych wskazaniach w warunkach polskich należy przyjąć stosowanie diety ubogiej w lizynę lub brak terapii.

Należy jednak wskazać, że w powyższych wskazaniach finansowany jest również import innych ŚSSPŻ: Milupa GA2 prima, XLYS Low Try Maxamaid oraz GA gel, które również stanowią mieszanki pozbawione lizyny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Oceniany preparat stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ) w postaci proszku do sporządzania roztworu pozbawionego lizyny i z niską zawartością tryptofanu, zawierający egzogenne i endogenne aminokwasy, węglowodany, tłuszcze, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe, wzbogacony długołańcuchowymi wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi i włóknami prebiotycznymi.

Produkt GA1 Anamix Infant wskazany jest do stosowania w postępowaniu dietetycznym w przypadku udowodnionej acydurii glutarowej typu 1 u niemowląt od narodzin do 12. mies. oraz jako uzupełnienie diety dzieci do 3. r.ż.

Wnioskowane wskazanie jest w części jest zbieżne ze wskazaniami wymienionymi powyżej. Brak jest natomiast informacji o możliwości jego stosowania u pacjentów z drgawkami pirydoksynozależnymi.

Produkt GA1 Anamix Infant nie zostały dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

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 stosowania GA1 Anamix Infant u pacjentów we wnioskowanych wskazaniach.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa we wskazaniu acyduria glutarowa typu I włączono:

- 2 badania obserwacyjne - Gokmen-Ozel 2012 oraz Kölker 2007 - opisujące terapię złożoną: karnityna i dieta z ograniczeniem lizyny uzupełniona o mieszankę. Liczba pacjentów objętych badaniami wynosiła 20 i 38. W badaniach nie podano okresu obserwacji. Badanie Gokmen-Ozel 2012 oceniono na 3/8 punktów w skali NICE, a badanie Kölker 2007 na 3/7 punktów w skali NOS.
- 2 opisy serii przypadków - Lee 2013 oraz Bijarnia 2008 - opisujące terapię złożoną: karnityna i dieta z ograniczeniem lizyny uzupełniona o mieszankę odpowiednio u 6 i 10 pacjentów. W badaniu Lee 2013 nie wskazano czasu obserwacji, zaś w badaniu Bijarnia 2008 wynosił on 55 miesięcy. Badania oceniono na 4 i 5 punktów w skali NICE.
- 1 badanie obserwacyjne (w zakresie oceny bezpieczeństwa) Boy 2013, oceniające postępowanie dietetyczne, parametry antropometryczne i biochemiczne u dzieci w okresie od 3. do 6. r.ż. Liczba pacjentów wynosiła 33 osoby. W badaniu nie podano okresu obserwacji.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa we wskazaniu drgawki pirydoksynozależne włączono:

- 1 badanie obserwacyjne Karnebeek 2012, do którego włączono 7 pacjentów. Okres obserwacji wynosił od 4 mies. do 12,1 lat. Badanie oceniono na 8/8 punktów w skali NICE.
- 2 opisy serii przypadków – Coughlin 2015 i Yuzyuk 2016 - Liczba pacjentów wynosiła 6 i 2. W badaniach nie podano okresu obserwacji. Badania oceniono na 7 i 3/8 punktów w skali NICE.
- 1 opis przypadku Mercimek-Mahmutoglu 2014, odnoszący się do obserwacji 22 miesięcznego pacjenta, u którego stosowano żywność medyczną bez lizyny i tryptofanu od 7 m.ż. Okres obserwacji wynosił 1 rok.
- 1 badanie kohortowe Teneiji 2016, w którym oceniano punkty końcowe terapii łączonej z zastosowaniem witaminy B6, diety z ograniczeniem lizyny oraz suplementacją argininy. W badaniu nie podano okresu obserwacji. W badaniu dokonano przeglądu elektronicznych kart 11 pacjentów.

Skuteczność

Acyduria glutarowa typu I

Gokmen-Ozel 2012

Wśród pacjentów u których choroba wykryta została przed wystąpieniem encefalopatii (4/9 pacjentów stosowało substytut białkowy) mediana liczby hospitalizacji wynosiła 2, natomiast zakres liczby przyjęć w przypadku dzieci, u których stosowano substytut białkowy, jako uzupełnienie diety, wynosił 2 – 9, a u dzieci z grupy, nieprzyjmującej substytutu białkowego: 0 – 5. Do pogorszenia stanu klinicznego doszło u 2 pacjentów: 1 z grupy przyjmującej substytut oraz 1 z grupy, u której ograniczono się jedynie do redukcji podaży białka.

Wśród pacjentów, u których choroba wykryta została po wystąpieniu encefalopatii (n=11) 7/11 pacjentów przyjmowali substytu białka. Mediana wieku w momencie pojawienia się objawów wynosiła 10 mies. (zakres: 6 mies. – 1,7 lat), a mediana wieku, do którego prowadzono obserwację: 12,3 lat (zakres 2,2 – 16,5 lat). 4 dzieci z opisywanej grupy zmarło, 6 charakteryzuje ciężki stopień niepełnosprawności, ale pozostają w stanie stabilnym. Tylko w przypadku 1 pacjenta uzyskano poprawę.

We wnioskach autorzy badania podkreślają, że pacjenci, u których nie doszło do rozwoju encefalopatii oraz leczeni dietą ubogą w białko, wzbogaconą substytutem białkowym pozbawionym lizyny i z niską zawartością tryptofanu oraz u których włączano odpowiednie postępowanie w stanach nagłych, nie rozwijali objawów klinicznych. Wyjątkiem była dziewczynka, u której acyduirii towarzyszyło inne nieuleczalne schorzenie.

Kölker 2007

Do analizy włączono 38 pacjentów (kohorta analizowana, NBS) oraz 62 pacjentów (kohorta historyczna), u których GA I wykryto przed wprowadzeniem badań przesiewowych noworodków (NBS), z których 9 zdiagnozowano przed wystąpieniem objawów. Mediana wieku dziecka w momencie diagnozy w przypadku grupy NBS wynosiła 0,25 mies., natomiast w kohorcie historycznej: 15 mies.

Autorzy przeanalizowali częstość występowania przełomu encefalopatycznego w okresie do 50 mies. życia w grupie NBS (4/38) względem pacjentów z kohorty historycznej, u których diagnozę postawiono po wystąpieniu objawów klinicznych (41/53). Wykazano, bezwzględne zmniejszenie ryzyka (ARR, ang. absolute risk reduction) o 33% w grupie badanej oraz NNT (ang. number needed to treat, liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu) wynoszące 1.50 Wyniki były istotne statystycznie.

Analiza przeżycia wykazała, że pacjentów zdiagnozowanych po wystąpieniu pierwszych objawów GA I charakteryzuje krótszy czas przeżycia niż pacjentów z grupy NBS i tych z kohorty historycznej, u których chorobę wykryto przed pojawieniem się objawów (wykazano istotność statystyczną w teście χ^2). Analizę przeprowadzono jednak, korzystając z ograniczonej ilości danych, ze względu na krótszy okres obserwacji dzieci z grupy NBS.

Lee 2013

Wyniki 4/6 pacjentów znajdowały się w granicach normy dla skali WPPSI-R (Skala oceniająca inteligencję u dzieci w wieku 2 lata i 6 mies. do 7 lat i 7 mies. Skala obejmuje podtesty i złożoną ocenę funkcjonowania intelektualnego w komunikacji werbalnej, wyniki w kategorii funkcji poznawczych, a także złożoną ocenę ogólnego rozwoju dziecka).

W przypadku jednej pacjentki wystąpiły dwa ostre epizody choroby oraz zaobserwowano zanikające zmiany w gałce błędej. Wynik oceny stopnia rozwoju wg WPPSI-R w wieku 6,5 lat znajdował się poniżej normy. U innej pacjentki, która charakteryzowała się powolnym rozwojem od niemowlęctwa, zaobserwowano zanikające zmiany w obrębie skorupy oraz gałki błędej. Wynik oceny rozwoju w skali Bayley-III (Skala oceniająca rozwój dzieci w wieku 0-42 miesięcy w sferze poznawczej, językowej biernej i czynnej, motoryki precyzyjnej i dużej, a także umożliwiająca ocenę zachowań adaptacyjnych dziecka), przeprowadzonej w 4 r.ż. znajdował się poniżej normy.

Bijarnia 2008

Według autorów badania, wykrycie choroby w badaniach przesiewowych noworodków i szybkie wdrożenie postępowania farmakologicznego i dietetycznego zmniejsza ryzyko poważnych zaburzeń neurologicznych.

Drgawki pirydoksynozależne

Coughlin 2015 i Karnebeek 2012

Wśród 6 pacjentów opisanych odpowiednio w publikacjach Coughlin 2015 i Karnebeek 2012 stosujących dietę ubogą w lizynę zaobserwowano:

- u 1 pacjenta kontynuację normalnego rozwoju zgodnie z krokami milowymi (badanie przeprowadzono w 5 mies. życia), utrzymanie kontroli drgawek;
- U 1 pacjenta kontynuację opóźnienia w rozwoju;
- U 3 pacjentów poprawę rozwoju, w tym u jednego poprawę w zapisie EEG i utrzymaną kontrolę drgawek;
- U 1 pacjenta poprawę w umiejętnościach adekwatnych do wieku, poza łagodnym opóźnieniem w motoryce małej;
- U 1 pacjentapostęp w umiejętnościach motorycznych i komunikacji (ocena rozwoju za pomocą skali Denver, która ocenia 4 kategorie: indywidualno-społeczną, koordynację wzrokowo-ruchową, mowę, lokomocję i kontrolę postawy).

Yuzyuk 2016

Przed wprowadzeniem diety ograniczającej lizynę u pierwszego pacjenta stwierdzono opóźnienie w dużej motoryce i opóźnienie mowy. Miesiąc po wprowadzeniu terapii pacjent wykonywał bez pomocy 2-3 kroki, czołgał się po schodach i samodzielnie jadł. Jego deficyty w mowie również uległy poprawie.

Drugi pacjent przed rozpoczęciem terapii dietetycznej charakteryzował się prawidłowym rozwojem motorycznym i jedynie łagodnym opóźnieniem w mowie ekspresyjnej (w 20. miesiącu życia wypowiadał jedynie 3 słowa). Próba wprowadzenia w 20. miesiącu życia dziecka diety z ograniczeniem lizyny wzbogaconej o formułę medyczną zakończyła się niepowodzeniem. Niemniej u pacjenta wprowadzono dietę z niewielkim ograniczeniem białka. W wieku 32 miesięcy stwierdzono adekwatny do wieku rozwój mowy ekspresyjnej i receptywnej.

Mercimek-Mahmutoglu 2014

Dietę z ograniczeniem lizyny wprowadzono u dziecka w 7 mies. życia. Ocena rozwoju dziecka dokonana w 19 mies. życia wskazała na adekwatny do wieku rozwój małej i dużej motoryki i rozwój mowy w zakresie ekspresji i recepcji. Aczkolwiek wyniki były gorsze niż uzyskane w 7. miesiącu życia dla domeny dotyczącej dużej motoryki i recepcji wizualnej. Gorsze wyniki w porównaniu do obserwacji przeprowadzonych w 7. miesiącu życia obserwowano w adekwatnej do wieku ocenie motoryki dokonanej za pomocą skali Rozwoju Motorycznego Peabody, jednakże wyniki zawierały się w zakresie 23-50 percentyla, więc pozostawały w zakresie normy.

Teneiji 2016

W badaniu dokonano przeglądu elektronicznych kart 11 pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali pirydoksynę, 5 pacjentów stosowało dietę z ograniczoną zawartością lizyny w połączeniu z medycznym żywieniem (Glutarex I – mieszanka niezawierająca lizyny i tryptofanu), natomiast 9 pacjentów przyjmowało suplementację arginina.

U 3 z 5 pacjentów dieta z ograniczeniem lizyny została rozpoczęta w okresie pierwszych 7 mies. życia. Wszyscy ci pacjenci stosowali również arginina. Wszyscy trzej pacjenci charakteryzowali się prawidłowym rozwojem poznawczym i/lub neurorozwojem. U jednego z tych pacjentów występowało opóźnienie w dużej motoryce.

U dwóch pacjentów, u których ograniczenia lizyny w diecie włączono w 9 i 7 r.ż. nie występowały drgawki, jednakże u jednego z nich stwierdzono ciężkie opóźnienie rozwoju, natomiast u drugiego umiarkowaną niepełnosprawność intelektualną.

W przypadku 4 pacjentów, którzy stosowali pirydoksynę i suplementację arginina, a nie stosowali ograniczeń dietetycznych u 3 pacjentów nie występowały drgawki, natomiast u 1 pacjenta drgawki występowały sporadycznie. Dodatkowo u pacjentów tych występowało: ciężkie (1 pacjent) i umiarkowane (2 pacjentów) ogólne opóźnienie rozwoju, umiarkowana (1 pacjent) i ograniczona (1 pacjent) niepełnosprawność intelektualna i dysfunkcje poznawcze (2 pacjentów).

U 2 pacjentów stosujących jedynie pirydoksynę oraz leki przeciwpadaczkowe drgawki występowały okazjonalnie, a jednocześnie występowały u nich umiarkowane lub lekkie opóźnienie w ogólnym rozwoju, dysfunkcje poznawcze, zaburzenia lękowe (1 pacjent), zespół Aspergera (1 pacjent), zaburzenia kompulsywno-obsesyjne.

Bezpieczeństwo

Acyduria glutarowa typu I

W badaniu Gokmen-Ozel 2012, oceniano m.in. parametry antropometryczne oraz wskaźniki odżywienia. Istotnie statystycznie różnice na korzyść diety niskobiałkowej wzbogaconej substytutem białkowym pozbawionym lizyny i z niską zawartością tryptofanu (wyższe wartości) uzyskano w przypadku median stężeń wit. B12 w surowicy krwi oraz wapnia, albumin, hemoglobiny, waliny, tauryny, tyrozyny, treoniny, leucyny i fenyloalaniny w osoczu. Natomiast stężenie lizyny w osoczu oraz średnia objętość komórek były istotnie statystycznie mniejsze u pacjentów leczonych substytutem białkowym. Różnica w wartości Z (liczba odchyłeń standardowych, o jakie dana wartość leży powyżej lub poniżej średniej) mediany przy uwzględnieniu wieku była większa w przypadku pacjentów, których dietę wzbogacano substytutem białkowym, nie uzyskano jednak istotności statystycznej.

W badaniu Kölker 2007 dzieci zdiagnozowane w ramach badań skriningowych noworodków, u których wdrożono postępowanie dietetyczne, poddano obserwacji pod względem wzrostu, masy ciała oraz wartości BMI do 24 mies. ż. Wartości tych parametrów mieściły się w zakresie odpowiednim dla zdrowych dzieci. U żadnego z pacjentów nie występowała dystrofia. Nie stwierdzono również zwiększonego współczynnika otyłości. Średni obwód głowy był podwyższony, co było zgodne z oczekiwaniami autorów i jest odzwierciedleniem wysokiej częstości występowania makrocefalii u dzieci chorych na acydurię glutarową typu I.

Opisane w publikacji Boy 2013 wyniki wskazują na normalny przyrost masy ciała i łagodnie opóźniony przyrost długości ciała w przypadku pacjentów stosujących postępowanie dietetyczne, u których nie doszło do przełomu encefalopatycznego. Pacjentów, u których przełom wystąpił, charakteryzuje ograniczony przyrost masy ciała i opóźniony przyrost długości ciała.

Drgawki pirydoksynozależne

Bezpieczeństwo związane ze stosowaniem mieszanek aminokwasów z ograniczeniem lizyny oceniono w dwóch badaniach: Karnebeek 2012 oraz Mercimek-Mahmutoglu 2014.

W badaniu Karnebeek 2012 nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych, a stan odżywienia i rozwój somatyczny pacjentów pozostawał w zakresie normy. Poziom lizyny we krwi mieścił się w dolnej granicy normy, dostosowanej do wieku, natomiast poziom tryptofanu znajdował się w zakresie normy.

W opisie jednego przypadku Mercimek-Mahmutoglu 2014 parametry stanu odżywienia pacjenta nie wskazywały na obecność niedożywienia białkowego.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronach URPL, EMA, FDA i WHO nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania GA1 Anamix Infant.

Ograniczenia analizy

- Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GA 1 Anamix Infant w ocenianych wskazaniach. Włączone do analizy badania dotyczą oceny skuteczności postępowania dietetycznego lub innych mieszanek aminokwasów stosowanych w skojarzeniu z innymi terapiami. Ponadto badania te są dowodami z niskiego stopnia wiarygodności: badania obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, serie przypadków i opisy przypadków.
- Badania włączone do analizy dotyczą chorób rzadkich, stąd liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka. Ewaluacja neurorozwoju pacjentów była prowadzona za pomocą różnych skal pomiarowych, również w obrębie pojedynczych badań, co uniemożliwia jednoznaczną interpretację wyników.
- Dla acydurii glutarowej typu I brak jest badań ukierunkowanych na ocenę skuteczności przyjmowania mieszanek aminokwasowych pozbawionych lizyny i ze zmniejszoną zawartością tryptofanu. We wszystkich opisanych badaniach, mieszanki te były włączane do leczenia jednocześnie z innym postępowaniem, a celem badań była analiza skuteczności wczesnej diagnostyki połączonej z odpowiednio zaimplementowanym leczeniem.
- Do ograniczeń badań dotyczących drgawek pirydoksynozależnych należy fakt, iż w większości badań pacjenci nie otrzymywali mieszanki aminokwasów określonej jako bez lizyny, z ograniczoną zawartością tryptofanu, która byłaby najbardziej zbliżona opisem do GA1 Anamix Infant. Jednocześnie w badaniach pacjenci przyjmowali różne dawki pirydoksyny, gdyż dotychczas nie ustalono optymalnej dawki pirydoksyny wpływającej na ustąpienie drgawek. Stąd niemożliwa jest ocena wpływu samych ograniczeń dietetycznych na ustąpienie objawów.
- Odnalezione badania nie umożliwiają porównania skuteczności i bezpieczeństwa z innymi łącznie stosowanymi w ocenianych wskazaniach.

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 związku z powyższym ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym ŚSSPŻ.

Wraz ze zleceniem otrzymano dane dotyczące importu docelowego (w obu wskazaniach) produktu GA1 Anamix Infant w przedmiotowych wskazaniach w latach 2014-2016.:

- W 2016 r. sprowadzono 416 opakowań za kwotę 263 120 zł,
- w 2015 r. sprowadzono 224 opakowań za kwotę 141 680 zł,
- w 2014 r. sprowadzono 109 opakowań za kwotę 67 700 zł.

Na podstawie powyższych danych obliczono średni koszt opakowania GA1 Anamix Infant, który wynosi 657,61 zł.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w powyższych wskazaniach finansowany jest również import innych ŚSSPŻ: Milupa GA2 prima, XLYS Low Try Maxamaid oraz GA gel. Średni koszt opakowania tych ŚSSPŻ wynosi odpowiednio

- Milupa GA2 prima – 1060,86 zł
- XLYS Low Try Maxamaid – 987,33 zł
- GA gel – 1763,46 zł

Ograniczenia analizy

- 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 w ramach importu docelowego dostępnych jest 5 produktów o składzie podobnym do ocenianych produktów, które także stosowane są GA I. Analogicznie jak w przypadku ocenianych technologii, brak jest informacji o rzeczywistych kosztach tych produktów, zatem niemożliwe jest jednoznaczne 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.

Na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji produktów GA1 Anamix Infant udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia, przeprowadzono oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego. Założono, że:

- koszt opakowania wnioskowanego środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego wynosi 657,61 zł
- liczebność populacji docelowej wynosi maksymalnie 19 osób rocznie

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji ŚSPŻ GA1 Anamix Infant wydatki płatnika wyniosą ok. 474 794 PLN rocznie.

Ograniczenia analizy

- Zgodnie z otrzymanymi danymi z Ministerstwa Zdrowia w roku 2016 wydano zgody dla 11 pacjentów na refundację preparatu GA1 Anamix i dla 8 pacjentów na pozostałe preparaty. Należy jednak wskazać, że przekazane dane nie pozwalają na weryfikację czy 1 pacjent otrzymywał zgodę na import więcej niż jednego rodzaju produktu. W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia w wariantach maksymalnych, uznając, że jeden pacjent otrzyma zgodę na refundację 1 produktu leczniczego, tym samym uznając, że dla wszystkich pacjentów zgoda ta dotyczyć będzie produktu GA1 Anamix Infant.
- Udostępnione przez Ministerstwo Zdrowia kwoty dotyczące kosztów ponoszonych na refundację produktów GA1 Anamix Infant 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 spożywczo 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 ostateczną 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 5 rekomendacji (Boy N. 2016, British Inherited Metabolic Diseases Group 2013, Kölker 2011, Orphanet 2013 oraz NHS National Institute for Health Research 2012), w których stosowanie mieszanek aminokwasowych niezawierających lizyny z lub bez jednoczesnego ograniczenia tryptofanu jest rekomendowane obok zaleceń dotyczących stosowania diety ubogiej w te aminokwasy. Poza rekomendacją Kölker 2011, w której zaznaczono, że dowody na stosowanie bezlizynowych suplementów aminokwasów z niską zawartością tryptofanu oparto o dowody z poziomu C (opisy przypadków), siły zaleceń nie podano.

Odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące drgawek pirydoksynalozależnych (Karnebeek 2014 i Stockler 2011). Obie rekomendacje wskazują na stosowanie diety ograniczającej lizynę jako opcji uzupełniającej terapię pirydoksyną. W rekomendacji Stockler 2011 zwrócono jednak uwagę, iż skuteczność diety eliminującej lizynę musi być jeszcze potwierdzona klinicznie, zanim zostanie oficjalnie rekomendowana. Jedynie w rekomendacji Karnebeek 2014 wymienia się mieszanki aminokwasów niezawierające lizyny. Nie podano siły zaleceń.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do omawianych technologii medycznych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.01.2017r.. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.223.2017.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA1 Anamix Infant, proszek do sporządzania roztworu doustnego, puszka á 400 g, 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, 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 Stanowiska Rady Przejrzystości nr 17/2017 z dnia 27 lutego 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA1 ANAMIX INFANT we wskazaniach acyduria glutarowa I – GA I, drgawki pirydoksynozależne.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2017 z dnia 27 lutego 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA1 ANAMIX INFANT we wskazaniach acyduria glutarowa I – GA I, drgawki pirydoksynozależne.
2. Raport nr OT.431.3.2017 „GA1 Anamix Infant, proszek do sporządzania roztworu doustnego, puszka á 400 g we wskazaniach: Acyduria glutarowa I – GA I, Drgawki pirydoksynozależne” z dn. 22.02.2017 r.