



Rekomendacja nr 48/2018

z dnia 22 maja 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
leczniczego Hydroxocobalamine (hydroxycobalamine acetate),
roztwór do wstrzykiwań, ampułka á 1 mg/ml oraz 10 mg/2ml, we
wskazaniach: acyduria metylomalonowa z wrażliwością na
kobalaminę, zaburzenia metabolizmu kobalaminy,
hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Hydroxocobalamine (hydroxycobalamine acetate), roztwór do wstrzykiwań, ampułka á 1 mg/ml oraz 10 mg/2ml, we wskazaniach: acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Hydroxocobalamine (hydroxycobalamine acetate), roztwór do wstrzykiwań, ampułka á 1 mg/ml oraz 10 mg/2ml, we wskazaniach: acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają hydroksykobalaminę jako opcję terapeutyczną stosowaną w leczeniu zaburzeń metabolizmu kobalaminy oraz acydurii metylomalonowej z wrażliwością na kobalaminę.

Eksperti kliniczni w swoich opiniach pozytywnie odnieśli się do finansowania produktu leczniczego Hydroxocobalamine w ocenianych wskazaniach.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii przeprowadzono na podstawie 1 randomizowanego badania porównującego hydroksykobalaminę z placebo w leczeniu



niemowląt z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy. Istotnie statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii vs placebo odnotowano w punktach końcowych dotyczących zwracania pokarmu oraz zmiany w percentylach w skali AIMS od początku badania do 1 m-ca po zastosowaniu interwencji. Natomiast w przypadku punktów końcowych dotyczących odmowy przyjmowania pokarmu oraz drgawek nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

W badaniu włączonym do analizy klinicznej nie oceniano profilu bezpieczeństwa hydroksykobalaminy. Przedstawiono jedynie informację o braku negatywnych skutków po iniekcjach kobalaminy.

Należy podkreślić, że przeprowadzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa hydroksykobalaminy obarczona jest ograniczeniami. Wynikają one głównie z braku wysokiej jakości badań we wskazaniach: acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę oraz hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G i nie pozwalają na pełne wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii w omawianych wskazaniach. Ponadto należy zwrócić uwagę na brak dowodów naukowych pozwalających ocenić profil bezpieczeństwa hydroksykobalaminy, co także wpływa na wiarygodność wnioskowania.

W zakresie kosztów finansowania ocenianej technologii brak jest wiarygodnych danych pozwalających oszacować populację chorych z analizowanymi wskazaniami, u której lek Hydroxocobalamin mógłby być zastosowany. W związku z powyższym oszacowanie wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej na wydatki płatnika publicznego nie jest możliwe.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia w okresie 2016-2018 (luty) sprowadzono łącznie 565 opakowań leku Hydroxocobalamin na łączną kwotę 36 242,75 zł we wskazaniu acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę. Natomiast w przypadku wskazań: zaburzenia metabolizmu kobalaminy oraz hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G sprowadzono łącznie 28 opakowań ocenianego leku, przy czym do dnia otrzymania przez Agencję przedmiotowego zlecenia Minister Zdrowia nie wydał decyzji o refundacji w ww. wskazaniach (postępowania w toku).

Z uwagi na ograniczone stosowanie leku (import docelowy), a także rzadkość występowania niektórych z ww. chorób prawdopodobne jest, że wydatki płatnika publicznego zostaną utrzymane na podobnym poziomie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Hydroxocobalamin (hydroxycobalamin acetate), roztwór do wstrzykiwań, ampułka á 1 mg/ml oraz 10 mg/2ml, we wskazaniach: acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2017 r. poz. 1938 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Zaburzenia metabolizmu kobalaminy

Do zaburzeń metabolizmu kobalaminy zalicza się: wrodzony niedobór czynnika wewnętrznego, zespół Imlerslund-Gräsbeck (IGS), homocystynurię bez acydurii metylomalonowej, acydurię metylomalonową z homocystynurią, acydurię metylomalonową spowodowaną defektem receptora transkobalaminy, niedobór transkobalaminy, niedobór transkobalaminy typu I, acydurię metylomalonową z wrażliwością na kobalaminę. Zatem jedno z ocenianych wskazań - zaburzenia metabolizmu kobalaminy obejmuje pozostałe oceniane wskazania: acydurię metylomalonową z wrażliwością na kobalaminę oraz hiperhomocysteinemię związaną z deficytem kobalaminy G (cblG). Z uwagi na fakt, iż zaburzenia metabolizmu kobalaminy należą do chorób rzadkich, w większości przypadków brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dla populacji polskiej.

Wrodzony niedobór czynnika wewnętrznego (IFD) to rzadkie zaburzenie wchłaniania witaminy B12 (kobalaminy), charakteryzujące się niedokrwistością megaloblastyczną i zaburzeniami neurologicznymi. Odnotowano zarówno przypadki sporadyczne, jak i rodzinne dziedziczone w sposób autosomalny recesywny. Częstość występowania nie jest znana. W literaturze odnotowano ok. 100 przypadków, z czego ok. 50 zostało potwierdzonych molekularnie. Choroba z reguły ujawnia się przed ukończeniem 5 roku życia, ale odnotowano jej ujawnienie się także u pacjentów w pierwszej i trzeciej dekadzie życia. Rokowanie jest dobre. Bez leczenia mogą wystąpić neurologiczne i hematologiczne komplikacje, które mogą być fatalne w skutkach.

Zespół Imlerslund-Gräsbeck (IGS) lub selektywne zaburzenie wchłaniania witaminy B12 (kobalaminy) z białkomoczem jest rzadkim autosomalnym zaburzeniem recesywnym, charakteryzującym się niedoborem witaminy B12, często skutkującym niedokrwistością megaloblastyczną, która reaguje na pozajelitowe leczenie witaminą B12. Zespół ten został pierwszy raz opisany w Finlandii i Norwegii, gdzie częstość występowania wynosi 1: 200 000. Objawy pojawiają się od 4 miesięcy (nie bezpośrednio po urodzeniu, jak w przypadku niedoboru transkobalaminy) do kilku lat po urodzeniu.

Homocystynuria bez acydurii metylomalonowej jest wrodzonym błędem metabolizmu witaminy B12 (kobalaminy), charakteryzującym się niedokrwistością megaloblastyczną, encefalopatią, a czasami opóźnieniem rozwoju, związanym z homocystynurią i hiperhomocysteinemią. Istnieją trzy typy homocystynurii bez acydurii metylomalonowej; cblE, cblG oraz cblD-wariant 1 (cblDv1). Wszystkie trzy rodzaje niedoboru metylokobalaminy dziedziczone są autosomalnie recesywnie. Nieznana jest częstość występowania. Dotychczas zgłoszono około 30 przypadków cblE, około 38 przypadków cblG oraz 5 przypadków cblDv1.

Acyduria metylomalonowa z homocystynurią jest wrodzoną wadą metabolizmu witaminy B12 (kobalaminy), którą cechują anemia megaloblastyczna, letarg, opóźniony rozwój fizyczny, niepełnosprawność intelektualna oraz napady drgawek. Istnieją cztery klasy komplementacyjne wad metabolizmu kobalaminy (cblC, cblD, cblF i cblJ) prowadzące do acydurii metylomalonowej z homocystynurią (acyduria metylomalonowa z homocystynurią typ cblC, typ cblD, typ cblF i typ cblJ). Wszystkie cztery typy choroby dziedziczą się autosomalnie recesywnie. Należy zapewnić poradnictwo genetyczne rodzinom dotkniętym tą chorobą. W Stanach Zjednoczonych roczna częstość występowania, szacowana na podstawie programu badań przesiewowych noworodków w Kalifornii, wynosi 1/67 000 (dla typu cblC). Typ cblC jest najczęstszym typem (ponad 550 przypadków). Dotychczas doniesiono o rzadkich przypadkach typów cblD (6 przypadków), cblF (15 przypadków) oraz cblJ (3 przypadki). U większości pacjentów utrzymują się objawy opóźnienia rozwoju motorycznego i mowy, niepełnosprawności intelektualnej i zaburzenia okulistyczne. Wczesne rozpoznanie i leczenie są kluczowe. Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby.

Acyduria metylomalonowa spowodowana defektem receptora transkobalaminy wg Orpha.net jest chorobą rzadką, dziedziczną autosomalnie recesywnie. Początek choroby występuje w okresie noworodkowym lub niemowlęcym. Częstość występowania choroby szacuje się na <1 / 1 000 000.

Niedobór transkobalaminy (transcobalamin, TC) jest zaburzeniem transportu kobalaminy. Zaburzenie to zazwyczaj objawia się w pierwszych kilku miesiącach życia i charakteryzuje się niedokrwistością megaloblastyczną, opóźnieniem wzrastania, wymiotami, osłabieniem i pancytopenią. Dziedziczenie jest autosomalnie recesywne. Dotychczas opisano ponad 40 przypadków niedoboru TC na świecie. Rozpoznanie niedoboru transkobalaminy obejmuje m.in. wyniki badań laboratoryjnych wykazujących pancytopenię (lub izolowaną niedokrwistość megaloblastyczną albo łączne występowanie niedokrwistości i leukopenii) oraz akumulację homocysteiny i kwasu metylomalonowego. Stężenie metioniny może być obniżone. Na ogół stężenie kobalaminy w surowicy nie jest obniżone (większość kobalaminy we krwi obwodowej jest związana z haptokoryną). Obserwuje się obniżenie zdolności wiązania nienasyconej B12 (badanie należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia witaminą B12) i poziomu holo-TC (aktywnej witaminy B12). Rozpoznanie potwierdza się badaniem ilościowym transkobalaminy całkowitej w surowicy lub osoczu lub przez badanie genetyczne w kierunku mutacji w TCN2. Rozpoznanie po urodzeniu można postawić na podstawie badania surowicy noworodków metodą tandemową spektrometrią mas w celu wykrycia obecności C3 pochodnych karnityny pochodzących z kwasu metylomalonowego. Rozpoznanie różnicowe obejmuje dziedziczne choroby wchłaniania kobalaminy w przewodzie pokarmowym (zespół Imlerslund i Gräsbecka i wrodzony niedobór czynnika wewnętrznego); wrodzone wady komórkowego metabolizmu kobalaminy, w szczególności postaci powodujące współwystępowanie homocystynurii i kwasicy metylomalonowej (cblC, cblD, cblF, cblJ i cblX); niedokrwistość złośliwą. Rozpoznanie prenatalne można postawić albo przez badania genetyczne TCN2 lub przez inkubację amniocytów w pożywce pozbawionej jakichkolwiek źródeł egzogennej transkobalaminy, do której dodano znakowaną radioaktywnie kobalaminę. Mierzy się ilość znakowanej kobalaminy związanej z transkobalaminą. Niedobór transkobalaminy jest ciężką zagrażającą życiu i szybko postępującą chorobą. Leczenie rozpoczęte wcześnie jest bardzo skuteczne i cofa kliniczne i hematologiczne objawy choroby. Przy braku leczenia mogą się rozwinąć niedobór immunologiczny (znaczna hipogammaglobulinemia z brakiem wytwarzania swoistych przeciwciał po stymulacji antygenowej) i zaburzenia neurologiczne (poważne upośledzenie umysłowe, ataksja i deficyty piramidowe).

Niedobór transkobalaminy typu I - Jedną z przyczyn niedoboru kobalaminy są wrodzone nieprawidłowości transportu witaminy B12 lub metabolizmu wewnątrzkomórkowego, do których należy m. in. niedobór transkobalaminy I, będącej jednym z białek odpowiadających za transport oraz przyswajanie kobalaminy. Synteza transkobalaminy I odbywa się w gruczołach zewnątrzwydzielniczych (w tym w śliniankach) i prekursorach komórek mieloidalnych. Zawarta w ślinie TC I łączy się z wit. B12, tworząc kompleks oporny na działanie kwasu solnego. Jest zaburzeniem neurometabolicznym dziedziczonym autosomalnie recesywnie. Charakteryzuje się przełomami ostrej encefalopatii, które powodują uszkodzenia w prądkowiu oraz poważne zaburzenia ruchu o charakterze dystonii i dyskinezy. Należy do chorób rzadkich, częstość występowania szacuje się na 1:40 000-1:80 000.

Acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę (wit. B12) (MA) jest wadą wrodzoną metabolizmu kobalaminy charakteryzującym się nawracającymi śpiączkami katatonicznymi lub przejściowymi wymiotami, odwodnieniem, hipotonią i deficytem intelektualnym, który odpowiada na witaminę B12. Są 3 typy acyduria metylomalonowej z wrażliwością na kobalaminę: cblA, cblB, cblD - wariant 2 (cblDv2). Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Do tej pory zgłoszono ponad 120 pacjentów z cblA, 66 pacjentów z cblB i 6 pacjentów z cblDv2. Częstość występowania MA (wszystkie 3 typy razem) wynosi 1: 48 000 – 1: 61 000 w Ameryce Północnej i 1: 26 000 w Chinach, ale tylko część pacjentów reaguje na kobalaminę. Rokowanie różni się w zależności od typu MA, przy czym najlepsze jest w przypadku pacjentów z cblA (większość pacjentów jest w dobrym stanie zdrowia do 30 roku życia). Wśród pacjentów, którzy długo żyją z tą chorobą występuje przewlekła niewydolność nerek.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia produkt leczniczy Hydroxocobalamin (hydroxycobalamine acetate) w latach 2016-2018 został sprowadzony w ramach importu docelowego łącznie dla 9 pacjentów (liczba unikalnych PESELI we wnioskach) we wskazaniach acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemia z deficytem kobalaminy G.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, wśród opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu zaburzeń metabolizmu kobalaminy oraz acydurii metylomalonowej z wrażliwością na kobalaminę oprócz hydroksykobalaminy wymieniana jest cyjanokobalamina.

Według opinii jednego z ekspertów klinicznych, technologią medyczną, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej mogłaby zostać zastąpiona przez hydroksykobalaminę jest cyjanokobalamina. Natomiast zdaniem innego eksperta klinicznego obecnie w Polsce brak jest dostępnych technologii (poza dostępnymi w ramach importu docelowego), które mogłyby zostać w rzeczywistej praktyce zastąpione przez hydroksykobalaminę.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2018 r., poz. 32) w Polsce aktualnie refundowany jest jeden produkt leczniczy zawierający cyjanokobalaminę (Vitaminum B12 WZF), który można stosować w leczeniu zaburzeń metabolizmu kobalaminy.

Ponadto z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że w ocenianych wskazaniach w latach 2016-2018 (luty) Minister Zdrowia nie sprowadził żadnych produktów leczniczych mogących stanowić alternatywę dla ocenianej technologii.

Opis wnioskowanego świadczenia

Z uwagi na fakt, iż żaden produkt leczniczy zawierający substancję czynną hydroxycobalamine acetate nie jest zarejestrowany na terenie Polski we wnioskowanych wskazaniach (w tym oceniany Hydroxocobalamin), informacje o wnioskowanej technologii medycznej przedstawiono na podstawie podsumowania charakterystyki produktu leczniczego Hydroxocobalamin, zarejestrowanego w Wielkiej Brytanii (SPCs).

Witamina B12 występuje w 4 głównych formach określanych łącznie jako kobalaminy, tj. deoksyadenozylkobalamina, metylkobalamina, hydroksykobalamina i cyjanokobalamina. Przez organizm wykorzystywane są głównie dwie z nich: metylkobalamina i 5-deoksyadenozylkobalamina. Syntaza metioninowa wymaga metylkobalaminy jako kofaktora. Enzym ten bierze udział w konwersji aminokwasu homocystieny w metioninę. Z kolei metionina jest niezbędna do metylacji DNA. Natomiast 5-deoksyadenozylkobalamina jest kofaktorem potrzebnym enzymowi, który przekształca L-metylomalonilo-CoA w sukcylo-CoA. Ta konwersja jest ważnym krokiem w pozyskiwaniu energii z białek i tłuszczów. Co więcej sukcylo-CoA jest niezbędny do produkcji hemoglobiny, substancji transportującej tlen w krwinkach czerwonych.

Do wskazań zarejestrowanych należą: anemia złośliwa (choroba Addisona-Biermera); profilaktyka i leczenie innych anemii makrocytowych związanych z niedoborem witaminy B12; amblyopia tytoniowa; atrofia wzrokowa Lebera.

Wskazania wnioskowane stanowią wskazania pozarejestracyjne.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia produkt leczniczy Hydroxocobalamin (hydroxycobalamine acetate) w latach 2016-2018 został sprowadzony w ramach importu docelowego we wskazaniu acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę, zaburzenia metabolizmu

kobalaminy, hiperhomocysteinemia z deficytem kobalaminy G. Wydano łącznie 25 zgód na refundację 565 opakowań (postać roztwór do wstrzykiwań, dawka: 1 mg/ml i 10 mg/2ml) w ww. wskazaniach.

Ponadto, w sprawie 3 wniosków złożonych do Ministra Zdrowia, dotyczących produktu Hydroxocobalamin (2 – we wskazaniu zaburzenia metabolizmu kobalaminy, 1 – we wskazaniu hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G), do dnia otrzymania przez Agencję przedmiotowego zlecenia nie wydano rozstrzygnięcia w zakresie refundacji ww. produktu leczniczego.

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.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa hydroksykobalaminy przeprowadzono dla wskazania zaburzenia metabolizmu kobalaminy na podstawie 1 badania:

- Torsvik 2013
 - jednośrodkowe, randomizowane, potrójnie zaślepione, dwuramienne
 - okres obserwacji: 1 miesiąc po podaniu leku,
 - przeprowadzone w dwóch grupach niemowląt:
 - ✓ z poziomem homocysteiny (tHcy) $\geq 6,5 \mu\text{mol/L}$ (do randomizacji),
 - ✓ z poziomem homocysteiny (tHcy) $< 6,5 \mu\text{mol/L}$ (do grupy porównawczej),
 - interwencje:
 - ✓ Grupa A: 400 μg hydroksykobalaminy (OHCbl) domięśniowo,
 - ✓ Grupa B: placebo jako wstrzyknięcie pozorowane,
 - ✓ Grupa porównawcza: brak interwencji,
 - liczba pacjentów: łącznie – 105 pacjentów (w tym 79 pacjentów do randomizacji i 21 w grupie porównawczej):
 - ✓ Grupa A (hydroksykobalamina, OHCbl) – 42 pacjentów,
 - ✓ Grupa B (placebo) – 37 pacjentów (w tym 35 pacjentów włączonych do analiz po 1 m-cu),
 - ✓ Grupa porównawcza – 21 pacjentów (w tym 15 pacjentów włączonych do analiz po 1 m-cu)
 - jakość badania oceniano wg Cochrane Collaboration: ryzyko błędu systematycznego we wszystkich badanych domenach oceniono jako niskie.

W celu oceny odpowiedzi na leczenie zastosowano skalę Rozwoju Motorycznego Dziecka (ang. Alberta Infants Motor Scale, AIMS). Skala ta identyfikuje zahamowanie rozwoju ruchowego niemowląt i małych dzieci lub jego nieprawidłowości oraz ocenia dojrzewanie rozwoju motorycznego w czasie. Jest to wystandaryzowana skala obserwacji dziecka od urodzenia do 18 miesiąca życia, czyli do momentu osiągnięcia samodzielnej dwunożnej lokomocji. AIMS została tak zaprojektowana, aby oceniać motorykę dużą w czterech pozycjach: w pronacyjnej, supinacyjnej, w siadzie i w staniu. Jest szeroko stosowana w badaniach w praktyce klinicznej. Ponadto skala AIMS jest najszybszą i skuteczną metodą określającą prawidłowość rozwoju motorycznego dziecka. W Polsce ta technika diagnozowania nie jest jeszcze rozpowszechniona. W badaniu Torsvik 2013 niemowlęta mogły uzyskać wynik od 0 do 60 punktów, który następnie został przeliczony na percentyle (od 5 do 90 percentyli). Wynik mniejszy niż 10 percentyli wskazywał na niedorozwój motoryczny dziecka.

Natomiast nie odnaleziono badań odnoszących się do wskazań: acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę oraz hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G.

Skuteczność

Na początku badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zgłaszanych objawach (zwracanie pokarmu, odmowa przyjmowania pokarmu, drgawki) u niemowląt pomiędzy wszystkimi grupami.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej technologii w porównaniu z placebo odnotowano po 1 miesiącu leczenia w punktach końcowych:

- zwracanie pokarmu – zaobserwowano większą poprawę w zwracania pokarmu w grupie niemowląt leczonych hydroksykobalaminą (u 22/32 niemowląt, 69%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (u 7/24 niemowląt, 29%);
- zmiana w percentylach w skali AIMS od początku badania do 1 m-ca po zastosowaniu interwencji – wyższy wynik uzyskano u 34/42 (81%) pacjentów leczonych hydroksykobalaminą vs 13/32 (41%) otrzymujących placebo.

Natomiast w przypadku punktów końcowych dotyczących odmowy przyjmowania pokarmu oraz drgawek nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami. Przy czym w okresie obserwacji matki ze wszystkich 3 grup niemowląt na ogół zgłaszały poprawę, zwłaszcza w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących drgawek i drżenia.

Bezpieczeństwo

W badaniu Torsvik 2013 nie oceniano bezpieczeństwa. Przedstawiono jedynie informację o braku negatywnych skutków po iniekcjach kobalaminy.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia również nie odnaleziono dokumentów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii (przeszukiwano m.in. strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejskiej Agencji Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencji ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA).

Według podsumowania charakterystyki produktu leczniczego Hydroxocobalamin, zarejestrowanego w Wielkiej Brytanii (SPCs) częstotliwość działań niepożądanych nie była znana.

Ograniczenia analizy klinicznej

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości dowodów naukowych, które pozwoliłyby na wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu we wskazaniach: acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę oraz hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G. Odnaleziono tylko 1 badanie dotyczące stosowania hydroksykobalaminy w leczeniu zaburzeń metabolizmu kobalaminy (nie sprecyzowano jakich). Nie odnaleziono badań pozwalających porównać ocenianą technologię z cyjanokobalaminą, stanowiącą technologię alternatywną dla hydroksykobalaminy.

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 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

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 ocenę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia. W związku z powyższym ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym produktem leczniczym.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia w ocenianych wskazaniach w okresie 2016-2018 (luty) sprowadzono łącznie 565 opakowań leku Hydroxocobalamin na łączną kwotę 36 242,75 zł, przy czym zgody na refundację dotyczyły tylko wskazania: acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę.

Natomiast w pozostałych analizowanych wskazaniach do Ministra Zdrowia wpłynęły łącznie 3 wnioski dotyczące produktu Hydroxocobalamin (zaburzenia metabolizmu kobalaminy – 2 wnioski, hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G – 1 wniosek). Jednak do dnia otrzymania przez Agencję przedmiotowego zlecenia Minister Zdrowia nie wydał rozstrzygnięcia w zakresie refundacji ocenianej technologii w ww. wskazaniach. We wskazaniu zaburzenia metabolizmu

kobalaminy sprowadzono 22 opakowania, zaś we wskazaniu hiperhomocysteinemia z deficytem kobalaminy G 6 opakowań leku.

Ograniczenia analizy

Cena produktu najprawdopodobniej nie zawiera marży detalicznej produktu ani dopłaty świadczeniobiorców. W związku z powyższym kwota refundacji poniesiona przez płatnika publicznego będzie prawdopodobnie wyższa niż to wynika z udostępnionych danych i jednocześnie trudna do dokładnego oszacowania, ze względu na fakt, iż produkty lecznicze w ramach importu docelowego mogą być sprowadzane zarówno za pośrednictwem aptek ogólnodostępnych, jak i aptek szpitalnych. Sposób sprowadzenia produktu warunkuje natomiast sposób finansowania danego produktu, a tym samym ostateczną wielkość wydatków płatnika publicznego poniesionych na refundację.

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.

Z uwagi na brak danych o liczebności populacji docelowej, niemożliwe jest oszacowanie wpływu finansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

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 toku wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne następujących organizacji:

- Panel Ekspertów EHOD 2017 (Europa);
- The British Society for Hematology BSH 2014 (Wielka Brytania);
- British Inherited Metabolic Disease Group, BIMDG 2015, 2017 (Wielka Brytania);
- Guideline Development Group, GDG 2014 (międzynarodowe);
- New England Consortium of Metabolic Programs, NECoMP 2013 (Wielka Brytania).

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych towarzystw/agencji HTA, w tym dwie dotyczące leczenia zaburzeń metabolizmu kobalaminy oraz hiperhomocysteinemii (EHOD 2017 i BSH 2014) oraz cztery odnoszące się do terapii acydurii metylomalonowej (BIMDG 2015, 2017, NECoMP 2013 i GDG 2014). Wszystkie odnalezione wytyczne wymieniają hydroksykobalaminę jako opcję terapeutyczną w leczeniu zaburzeń metabolizmu kobalaminy oraz acydurii metylomalonowej z wrażliwością na kobalaminę.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Hydroxocobalamin w ocenianych wskazaniach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 14.02.2018 r. (znak pisma: PLD.46434.891.2018.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Hydroxocobalamin (hydroxycobalamin acetate), roztwór do wstrzykiwań, ampułka á 1 mg/ml oraz 10 mg/2ml, we wskazaniach: acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2017 r. poz. 1938 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 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 49/2018 z dnia 14 maja 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Hydroxocobalamin (hydroxycobalamin acetate) w różnych wskazaniach.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2018 z dnia 14 maja 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Hydroxocobalamine (hydroxycobalamine acetate) w różnych wskazaniach.
2. Hydroxocobalamine (hydroxycobalamine acetate) we wskazaniach: acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.15.2018. Data ukończenia: 9 maja 2018 r.