



Rekomendacja nr 62/2018

z dnia 22 czerwca 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Arginine Veyron (arginine hydrochloride), syrop á 3 g/15 ml, we wskazaniach: drgawki pirydoksynozależne, heteroplazmia – objawy zespołu MELAS, zespół MELAS, zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC, zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Arginine Veyron (arginine hydrochloride), syrop á 3 g/15 ml, we wskazaniach: drgawki pirydoksynozależne, heteroplazmia – objawy zespołu MELAS, zespół MELAS, zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC, zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Arginine Veyron (arginine hydrochloride), syrop á 3 g/15 ml, we wskazaniach: drgawki pirydoksynozależne, heteroplazmia – objawy zespołu MELAS, zespół MELAS, zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC, zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono badanie prospektywne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii u pacjentów z zespołem MELAS, którego wyniki zostały opublikowane w trzech artykułach (Koga 2005, Koga 2006, Koga 2007).

Wyniki oceny skuteczności stosowania L-argininy w populacji pacjentów z zespołem MELAS wskazują istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii w zakresie punktów końcowych dotyczących niższej częstości epizodów i liczby punktów ciężkości udaru oraz



poprawy zależnego od przepływu rozszerzenia naczyń krwionośnych u pacjentów po suplementacji L-argininą w porównaniu do czasu przed suplementacją leku.

W ocenie profilu bezpieczeństwa L-argininy u pacjentów z zespołem MELAS nie odnotowano występowania innych działań niepożądanych, poza bólem głowy u 2 pacjentów, związanym ze zbyt szybką infuzją L-argininy w leczeniu ostrej fazy epizodu podobnego do udaru, co nie jest istotnym zagrożeniem w kontekście ocenianej technologii medycznej (podanie doustne).

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości dowodów naukowych odnoszących się do wszystkich analizowanych wskazań, w tym brak jakichkolwiek badań spełniających warunki włączenia do przeglądu systematycznego w czterech z pięciu ocenianych wskazań (drgawki pirydoksynozależne, heteroplazmia – objawy zespołu MELAS, zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC, zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I). Badanie uwzględnione w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania L-argininy u pacjentów z zespołem MELAS (Koga 2005) dotyczy małolicznej populacji pacjentów i charakteryzuje się wysokim ryzykiem błędu systematycznego, co wpływa na wiarygodność wnioskowania.

Odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają suplementację argininą, jako terapię we wszystkich analizowanych wskazaniach z wyjątkiem wskazania heteroplazmia – objawy zespołu MELAS, dla którego nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia. Należy podkreślić, że odnalezione rekomendacje kliniczne opierają się na nielicznych dowodach naukowych o niskiej jakości tj. opisy przypadków i serii przypadków, opiniach ekspertów, co wpływa na ich wiarygodność.

Odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje francuskiego Haute Autorité de Santé (HAS) dotyczące finansowania preparatu leczniczego Arginine Veyron we wskazaniu: wrodzona hiperamonemia w deficycie cyklu mocznikowego, które stanowi jedno ze wskazań rejestracyjnych ocenianego leku we Francji.

Stosowanie argininy w analizowanych wskazaniach znajduje potwierdzenie w opiniach ekspertów klinicznych w przedmiotowym zakresie.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia w ocenianych wskazaniach w okresie 2016-marzec 2018 wydano łącznie 26 zgód na sprowadzenie produktu leczniczego Arginine Veyron (arginine hydrochloride) w ramach importu docelowego, sprowadzając łącznie 705 opakowań, na łączną kwotę 15 450 zł netto.

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, aczkolwiek brak jest danych umożliwiających przeprowadzenie stosownych obliczeń.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Arginine Veyron (arginine hydrochloride), syrop á 3 g/15 ml, we wskazaniach: drgawki pirydoksynozależne, heteroplazmia – objawy zespołu MELAS, zespół MELAS, zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC, zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I, na podstawie 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

Drgawki pirydoksynozależne

Padaczka pirydoksynozależna (ang. Pyridoxine-Dependent Epilepsy, PDE) jest rzadką chorobą neurometaboliczną o podłożu genetycznym. Jej przebieg jest związany z zaburzeniami na szlaku przemian aminokwasu lizyny, które prowadzą do wzrostu stężenia metabolitu inaktywującego witaminę B6. W ten sposób witamina B6 przestaje prawidłowo pełnić swoje funkcje, związane m.in. z metabolizmem aminokwasów i produkcją neuroprzekaźników. Choroba charakteryzuje się napadami opornymi na klasyczne leki przeciwpadaczkowe, wrażliwymi na farmakologiczne dawki witaminy B6. Następstwem może być niepełnosprawność umysłowa i opóźniony rozwój dziecka.

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

Zespół MELAS (ang. mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke)

Jest rzadkim postępującym zaburzeniem wielonarządowym, charakteryzującym się encefalomiopatią, kwasicą mleczanową i epizodami podobnymi do udaru mózgu. Zespół MELAS jest powodowany przez mutacje w mitochondrialnym DNA (mtDNA) i dlatego jest przenoszony przez dziedziczenie macierzyńskie (zwane również dziedziczeniem mitochondrialnym). Objawy zespołu MELAS występują często w dzieciństwie po okresie normalnego rozwoju. Wczesne objawy mogą obejmować osłabienie i ból mięśni, nawracające bóle głowy, utratę apetytu, wymioty i drgawki.

To jeden z bardziej powszechnych stanów spośród chorób mitochondrialnych, które ujawniają się i występują przede wszystkim u dzieci. Częstość występowania zespołu MELAS na świecie wynosi 1-9/1 000 000. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dla Polski.

Heteroplazmia – objawy zespołu MELAS

Zjawisko jednoczesnego występowania w jednej komórce cząsteczek zmutowanego DNA obok mtDNA bez mutacji zwane jest heteroplazmią. Stopień heteroplazmii (czyli proporcja między ilością DNA zmutowanego i prawidłowego w komórce) decyduje o tym, czy dojdzie do zaburzenia funkcji mitochondriów, a zatem decyduje o fenotypie komórki. Ze względu na to, że prawie wszystkie patogenne mutacje mitochondrialnego DNA są funkcjonalnie recesywne, krytyczny stopień heteroplazmii jest zazwyczaj stosunkowo wysoki (>70–80%). Po przekroczeniu krytycznego stopnia heteroplazmii pojawiają się charakterystyczne objawy towarzyszące chorobom mitochondrialnym takie jak ataki epilepsji, osłabienie mięśni szkieletowych, kardiomiopatia, atrofia nerwu wzrokowego czy zaburzenia funkcji nerek i cukrzyca. Wystąpienie objawów i stopień ich nasilenia zależą od zapotrzebowania energetycznego danej tkanki czy narządu i w pierwszej kolejności występują w tkankach i narządach o dużej intensywności metabolizmu tlenowego takich jak mięśnie i układ nerwowy.

Badania epidemiologiczne przeprowadzone przez zespoły badawcze w różnych częściach świata wykazały, że pełnoobjawowe choroby mitochondrialne spowodowane mutacjami w mtDNA występują ze średnią częstością 1 na 5000, natomiast częstość patogennych mutacji mtDNA niedających zmian fenotypowych (niski stopień heteroplazmii) jest o wiele wyższa (1 przypadek na kilkaset przebadanych osób). Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dla Polski.

Zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC (ang. ornithine transcarbamylase)

Deficyt OTC, inaczej hiperamonemia typu II, to choroba genetyczna spowodowana przez niedobór transkarbamylazy ornityny (OTC), tj. enzymu wiążącego karbamylfosforan z ornityną. Deficyt tego białka powoduje zablokowanie cyklu mocznikowego na etapie produkcji cytruliny (i w następstwie także argininy). W klasycznej postaci pierwsze objawy choroby pojawiają się dość gwałtownie

w pierwszych godzinach lub dniach życia u uprzednio zdrowego noworodka, zwykle po pierwszym posiłku zawierającym białko. Występują wymioty, obniżenie napięcia mięśniowego i temperatury ciała, drgawki śpiączka, zaburzenia oddychania. Po zastąpieniu pokarmu mlecznego dożylnymi wlewkami glukozy i elektrolitów można stwierdzić przejściową poprawę. Powrót do prawidłowego żywienia powoduje ponowne pogorszenie choroby i zgon (objawy przypominają posocnicę lub uraz okołoporodowy). Choroba może ujawniać się także w późniejszych okresach życia u heterozygot płci żeńskiej.

Choroba występuje z częstością 1-9/100 000. Nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych dla Polski.

Zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I

Cytrulinemia typu I jest hiperamonemią wynikająca z deficytu syntazy kwasu argininobursztynowego, w której dochodzi do gromadzenia się cytruliny. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się hiperamonemię i podwyższone stężenie cytruliny w osoczu oraz umiarkowane wydalanie kwasu orotowego z moczem. Obraz kliniczny jest niejednorodny, od ciężkiej postaci noworodkowej (źle rokującej), do bezobjawowego. Pacjenci z łagodną postacią choroby zwykle dobrze odpowiadają na leczenie, choć nierzadko stwierdza się lekkie lub umiarkowane upośledzenie umysłowe.

Choroba występuje z częstością 1-9/100 000. Nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych dla Polski.

Alternatywna technologia medyczna

Według odnalezionych wytycznych klinicznych do opcji terapeutycznych stosowanych w analizowanych wskazaniach tj. w deficycie OTC – (L-)cytrulina oraz w zespole MELAS należy cytrulina. Przy czym według wytycznych doustna suplementacja cytruliną w leczeniu zespołu MELAS wymaga dalszych badań. W przypadku leczenia drgawek pirydoksynozależnych oraz cytrulinemii typu I wytyczne nie wskazują alternatywnych leków. Natomiast dla wskazania heteroplazmia – objaw zespołu MELAS nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących leczenia.

Zdaniem jednego z ekspertów klinicznych nie można mówić o zastępowaniu technologii medycznych, a stosowanie argininy w przedmiotowych wskazaniach jest leczeniem z wyboru, a więc uważanym za najskuteczniejsze. Natomiast drugi z ekspertów wymienia L-argininę wśród technologii stosowanych z wyboru, a w deficycie OTC wskazuje cytrulinę wśród technologii stosowanych obecnie w Polsce.

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. 13) w Polsce aktualnie refundowane są 2 produkty lecznicze stosowane we wskazaniach „padaczka” oraz „drgawki inne niż określone w ChPL”, zawierające diazepamum. Jednakże ani wytyczne kliniczne ani ekspert kliniczny nie wymieniają tej substancji w leczeniu PDE.

Opis wnioskowanego świadczenia

Z uwagi na fakt, iż żaden produkt leczniczy zawierający substancję czynną arginine hydrochloride nie jest zarejestrowany w Polsce we wnioskowanych wskazaniach (w tym oceniany Arginine Veyron), informacje o ocenianej technologii medycznej przedstawiono na podstawie podsumowania charakterystyki produktu Arginine Veyron zarejestrowanego we Francji (fr. Résumé des Caractéristiques du Produit, RCP).

Zgodnie z RCD Arginine Veyron substancja czynna chlorowodorek argininy, w przypadku wrodzonych zaburzeń cyklu mocznikowego, umożliwia detoksykację i eliminację amoniaku w postaci cytruliny lub kwasu argininobursztynowego.

Na podstawie RCP Arginine Veyron wskazania rejestracyjne leku obejmują:

- Uzupełniające leczenie zaburzeń dyspeptycznych;
- Leczenie wspomagające astenii funkcjonalnej;
- Wrodzoną hiperamonemię w deficycie cyklu mocznikowego.

Dawkowanie jest uzależnione od wieku i rodzaju schorzenia.

Wskazania wnioskowane stanowią wskazania pozarejestracyjne.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia oceniany produkt leczniczy Arginine Veyron (arginine hydrochloride), w okresie 2016-03.2018 został sprowadzony w ramach importu docelowego we wskazaniach: drgawki pirydoksynozależne, zespół MELAS, zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC, zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I, heteroplazmia – objawy zespołu MELAS. Wydano łącznie 26 zgód na refundację 705 opakowań dawki syropu 3 g/15 ml (butelka 250 ml) w ww. wskazaniach.

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 L-argininy przeprowadzono na podstawie 1 badania określonego jako CCT (opisanego w 3 publikacjach Koga 2005, Koga 2006, Koga 2007) w populacji pacjentów z zespołem MELAS. Publikacje Koga 2005, Koga 2006 i Koga 2007 traktowane są jako jedno badanie, gdyż odnoszą się do tej samej populacji pacjentów, w tym publikacja Koga z 2006 stanowi analizę subpopulacji całego badania. W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania L-argininy dokonano porównania wyników u pacjentów po suplementacji L-argininy w porównaniu do okresu przed jej wprowadzeniem. Poniżej przedstawiono opis publikacji Koga 2005 i Koga 2006 włączonych do analizy klinicznej:

- badanie prospektywne, jednoośrodkowe, randomizacja: brak informacji, zaślepienie: brak informacji, dwuramienne;
- typ hipotezy: brak informacji;
- czas leczenia: 18 mies. (w badaniu Koga 2006 ≥ 24 miesiące);
- interwencje: L-argininę stosowano w dwóch formach:
 - ✓ w ostrej fazie MELAS, stosowano L-argininę w infuzji lub placebo, (oceniano wpływ L-argininy na poprawę stanu w trakcie epizodu podobnego do udaru);
 - ✓ suplementacja stała L-argininą 0,15-0,3 g/kg/dzień (6 osób, oceniano wpływ L-argininy na częstość wystąpień udarów i ich ciężkość);
- liczba pacjentów:

- ✓ Grupa MELAS: 24 pacjentów z 34 zdarzeniami ostrej fazy MELAS (12/34 leczono placebo i 22/34 L-argininą w interwencji); 6/24 (25%) pacjentów otrzymywało doustną L-argininę;
- ✓ Grupa kontrolna: 72 zdrowych pacjentów;

W publikacji Koga 2006:

- ✓ Grupa badana: 15 pacjentów;
- ✓ Grupa kontrolna: 20 zdrowych pacjentów;
- Ocena jakości badania: Badanie oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration i wskazano na wysokie ryzyko w domenach: metoda randomizacji; ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów; zaślepienie oceny efektów oraz niskie w domenach: niekompletne dane nt. efektów; selektywne raportowanie;

W przypadku pozostałych ocenianych wskazań (drgawki pirydoksynozależne, heteroplazmia – objawy zespołu MELAS, zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC, zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I) nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Skuteczność

Zespół MELAS

W badaniu Koga 2005 odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej technologii po suplementacji L-argininą w porównaniu z okresem przed suplementacją L-argininą dla punktów końcowych:

- Częstość epizodów – Średnia częstość epizodów zmalała u pacjentów po suplementacji L-argininą w porównaniu do czasu przed suplementacją ($0,09 \pm 0,09$ vs $0,78 \pm 0,42$);
- Liczba punktów ciężkości udaru – Średnia liczba punktów ciężkości udaru po leczeniu była niższa po niż przed suplementacją L-argininą ($0,17 \pm 0,18$ vs $2,04 \pm 0,34$). Po suplementacji L-argininą, żaden pacjent z zespołem MELAS nie miał poważnego ataku podobnego do udaru, w tym hemi-konwulsji czy hemi-niedowładu, a tylko ból głowy lub teichopsję;
- Zależne od przepływu rozszerzenie naczyń krwionośnych (ang. flow-mediated vasodilation, FMD) – Średnie zależne od przepływu rozszerzenie naczyń krwionośnych uległo poprawie po 2-letnim okresie suplementacji w porównaniu z okresem przed suplementacją ($113,1 \pm 2,4$ vs $104,7 \pm 1,8$).

Ponadto odnotowano, że średnie stężenie L-argininy w osoczu u pacjentów z zespołem MELAS po rozpoczęciu suplementacji wyniosło 92 ± 17 $\mu\text{mol/L}$ w porównaniu do średniej dla wszystkich 24 pacjentów z MELAS wynoszącej 84 ± 26 $\mu\text{mol/L}$. Przy czym nie przedstawiono informacji nt. istotności statystycznej wyniku.

Bezpieczeństwo

W badaniu Koga 2005 nie raportowano występowania innych działań niepożądanych poza bólem głowy u 2 pacjentów, związanym ze zbyt szybką infuzją L-argininy w leczeniu ostrej fazy epizodu podobnego do udaru.

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 RCP Arginine Veyron dopuszczonego do obrotu we Francji, istnieje ryzyko biegunki przy stosowaniu wysokiej dawki leku.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Arginine Veyron wskazują, że:

- u chorych z niedrożnością dróg żółciowych i niewydolnością wątroby lek należy stosować z ostrożnością;
- w przypadku biegunki lub bólu brzucha należy zawiesić podawanie leku;
- ponieważ lek ten zawiera sacharozę, jego stosowanie nie jest zalecane u pacjentów z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy i niedoborem sacharazy/izomaltazy;
- zawarty w leku parahydroksybenzoesan metylu może powodować reakcje alergiczne;
- lek zawiera małe ilości etanolu (mniej niż 100 mg na dawkę).

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 leczniczego.

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych spełniających kryteria włączenia dla wskazań: drgawki pirydoksynozależne, heteroplazmia – objaw zespołu MELAS, cytrulinemia typu I oraz deficyt OTC.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa L-argininy przeprowadzono tylko dla jednego z analizowanych wskazań – u pacjentów z zespołem MELAS, na podstawie badania, które jest badaniem o niskiej jakości.

L-argininę stosowano w dwóch formach – w przypadku wystąpienia ostrej fazy MELAS, stosowano L-argininę w infuzji lub placebo, natomiast suplementację stałą L-argininą w postaci doustnej podawano tylko części pacjentów (6 osób) w celu oceny wpływu na częstość wystąpień udarów i ich ciężkość, zaś ocenie podlega substancja w postaci syropu.

Ocenę skuteczność suplementacji L-argininą wykonano porównując wyniki tych samych 6 pacjentów przed rozpoczęciem suplementacji, do wyników po okresie suplementacji.

Grupą kontrolną w badaniu była populacja zdrowych pacjentów, do których porównywano pacjentów z MELAS pod względem charakterystyki parametrów biochemicznych (m. in. stężenie we krwi L-argininy, L-cytruliny czy tlenku azotu) oraz parametru FMD.

Powyższe kwestie wpływają na wiarygodność wnioskowania i nie umożliwiają pełnej oceny analizowanego produktu leczniczego.

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 pozwalających 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.

Na podstawie danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia szacunkowa średnia cena 1 opakowania á 250 ml, sprowadzonego w okresie 2016-03.2018 wyniosła 23 zł netto.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia w ocenianych wskazaniach w okresie 2016-03.2018 wydano łącznie 26 zgód na sprowadzenie produktu leczniczego Arginine Veyron (arginine hydrochloride) w ramach importu docelowego, sprowadzając łącznie łącznie 705 opakowań dawki syrop á 3 g/15 ml (butelka 250 ml) na łączną kwotę 15 450 zł netto, w tym w poszczególnych wskazaniach:

- drgawki pirydoksynozależne – 111 opakowań;
- zespół MELAS – 38 opakowań;
- heteroplazmia – objawy zespołu MELAS – 33 opakowania;
- zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC – 305 opakowań;
- zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu – 218 opakowań.

Ograniczenia analizy

Podane ceny nie zawierają marży apteki, a oszacowana na potrzeby oceny zbadania zasadności wydawania zgód na refundację przedmiotowego leku, kwota zgód na refundację w latach 2016-2018 nie stanowi kwoty, którą rzeczywiście poniósł NFZ w związku z jego finansowaniem.

Zgodnie z opinią jednego z ekspertów klinicznych, wyliczenie kosztów postępowania terapeutycznego i użycie wyliczenia jako obiektywnego dla grupy pacjentów obarczone będzie błędem wynikającym z indywidualnej tolerancji podawanego białka, tolerancji konkretnych preparatów aminokwasowych.

Zużycie zmienia się w zależności od wyrównania metabolicznego, wystąpienia dekompensacji metabolicznej, zaś dawkowanie zależy od wieku i masy pacjenta.

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 populacji docelowej, niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania 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:

- Pyridoxine-Dependent Epilepsy Concostrium PDEC 2014 (Międzynarodowe);
- Mitochondrial Medicine Society MMS 2017, 2015 (USA);
- British Inherited Management Pathway Group BIMDG 2017A, 2017B, 2012 (Wielka Brytania);
- New England Consortium of Metabolic Programs NEC1, NEC2 (USA);
- Urea Cycle Disorders Conference group. Consensus UCDC 2001 (USA);
- Karnebeek 2015 (Kanada);
- Stockler 2011 (Kanada);
- Haberle 2012 (Europejskie).

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych, w tym w poszczególnych wskazaniach:

Drgawki pirydoksynozależne, PDE

Wytyczne PDEC 2014 dotyczą stosowania diety ograniczającej spożycie lizyny, a publikacje Karnebeek 2015 i Stockler 2011 odnoszą się do leczenia PDE. Wytyczne leczenia drgawek pirydoksynozależnych i stosowania diety ograniczającej nie wymieniają argininy (PDEC 2014, Stockler 2013), natomiast w publikacji Karnebeek 2015 w postępowaniu dietetycznym suplementacja arginina wymieniana jest razem z dietą ograniczającą spożycie lizyny.

Zespół MELAS

Wytyczne dotyczące zespołu MELAS MMS 2015 zalecają użycie dożylnie chlorowodoru argininy przypadku wystąpienia udaru mitochondrialnego i zalecają rozważenie codziennej suplementacji arginina w celu zapobiegania udarom w zespole MELAS. Wytyczne MMS 2017 stanowią uzupełnienie wytycznych MMS 2015, i nie zmieniają zaleceń na temat stosowania argininy w zespole MELAS.

Zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC

W przypadku deficytu OTC odnaleziono protokół leczenia ostrego stanu w deficycie OTC, opisujące leczenie ustne lub dożylnie w zależności od stanu pacjenta, wśród leków zaleca się L-argininę (BIMDG 2017B).

Protokół postępowania z zaburzeniami cyklu mocznikowego u dorosłych (BIMDG 2012) dopuszcza leczenie ustne lub dożylnie w zależności od stanu pacjenta, wśród leków zaleca cytrulinę lub L-argininę w deficycie OTC.

Protokół NEC2 również zaleca podanie argininy dożylnie, a w przypadku, gdy stan jest stabilny i dziecko toleruje pokarmy można zastąpić formy dożylnie formami doustnymi (argininę można zastąpić cytruliną).

Wytyczne Haberle 2012, dotyczące leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego - deficyt OTC, zalecają stosowanie L-argininy lub L-cytruliny dożylnie w leczeniu ostrej hiperamonemii, jak i formie ustnej w leczeniu długoterminowym.

Wytyczne UCDC 2001 zalecają użycie dożylnie chlorowodoru L argininy w deficycie OTC, wytyczne nie opisują leczenia doustnego L-argininą.

Zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I

W przypadku cytrulinemii typu I protokoły leczenia ostrego stanu w cytrulinemii typu I opisuje leczenie ustne lub dożylnie w zależności od stanu pacjenta, wśród leków zaleca L-argininę (BIMDG 2017A).

Protokół postępowania z zaburzeniami cyklu mocznikowego u dorosłych (BIMDG 2012) dopuszcza leczenie ustne lub dożylnie w zależności od stanu pacjenta, wśród leków zaleca L-argininę w cytrulinemii typu I.

Protokół NEC1 zaleca podanie chlorowodoru argininy dożylnie w przypadku postępującej hiperamonemii natomiast, jeśli poziom amoniaku powróci do normy, można wprowadzać leki doustne.

Wytyczne Haberle 2012, dotyczące leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego - cytrulinemia typu I zalecają użycie L-argininy.

Wytyczne UCDC 2001 zalecają użycie dożylnie chlorowodoru L argininy w cytrulinemii typu I, wytyczne nie opisują leczenia doustnego L-argininą.

Heteroplazmia – objawy zespołu MELAS

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących wskazania heteroplazmia – objawy zespołu MELAS.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania leku Arginine Veyron. Haute Autorité de Santé (HAS) w 2005, 2006, 2010 oraz 2016 r. rekomendowała stosowanie ocenianej technologii we wskazaniu wrodzona hiperamonemia w deficycie cyklu mocznikowego.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 26.03.2018 r. (znak pisma: PLD.46434.1624.2018.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Arginine Veyron (arginine hydrochloride) we wskazaniach: drgawki pirydoksynozależne; heteroplazmia – objawy zespołu MELAS; zespół MELAS; zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC; zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I, na podstawie 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 63/2018 z dnia 18 czerwca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Arginine Veyron (arginine hydrochloride) w różnych wskazaniach.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2018 z dnia 18 czerwca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Arginine Veyron (arginine hydrochloride) w różnych wskazaniach.
2. Arginine Veyron (arginine hydrochloride) we wskazaniach: drgawki pirydoksynozależne; heteroplazmia – objawy zespołu MELAS; zespół MELAS; zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC; zaburzenia cyklu

mocznikowego – cytrulinemia typu I. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.20.2018. Data ukończenia: 6 czerwca 2018 r.