



Rekomendacja nr 25/2019

z dnia 15 kwietnia 2019 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-p
we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria
izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa,
cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1), choroba
syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu
II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-p we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego,, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia.

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-p we wskazaniu: zespół Wolfa-Hirschhorna

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-P we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia.

Za niezasadne Prezes Agencji uważa wydawanie zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-P we wskazaniu: zespół Wolfa-Hirschhorna

Oceniane wskazania charakteryzują się genetycznie uwarunkowanymi wadami metabolizmu i zgodnie z opinią eksperta stanowią one choroby rzadkie, w których leczenie (zgodnie z wytycznymi klinicznymi – jeśli zostały wydane) oparte powinno być na odpowiednim postępowaniu dietetycznym (dieta niskobiałkowa).



Jedynie zespół Wolfa-Hirschhorna nie jest wadą metabolizmu, a zespołem wad wrodzonych, uwarunkowanych genetycznie. Jak wskazują eksperci kliniczni brak jest w ocenianym wskazaniu nie wykazano żadnego zaburzenia metabolizmu, w tym w szczególności metabolizmu białek, więc stosowanie preparatu mającego na celu wspomaganie diety niskobiałkowej jest nieuzasadnione.

W ramach wyszukiwania dowodów dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Basic-p odnaleziono 2 badania obserwacyjne, niskiej jakości, które sugerują pozytywny efekt zastosowania diety pozbawionej białka na stan ogólny pacjenta (szczególnie neurologiczny – *Bishop 2007*) oraz na poprawę podaży składników odżywczych i mineralnych w diecie (*Daly 2017*), bez istotnych zmian we wzroście i masie ciała pacjentów podczas badania.

Nie odnaleziono badań wysokiej jakości oceniającej skuteczność stosowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Ponadto włączone badania odnosiły się do innych preparatów żywieniowych o zbliżonym składzie do wnioskowanego preparatu Basic-p. Należy jednak podkreślić, że w przypadku rzadkich chorób metabolicznych, w których podstawą leczenia jest odpowiednie postępowanie dietetyczne, badania kliniczne wysokiej jakości nie są prowadzone i trudno jest oczekiwać wyników jednoznacznie wskazujących efekt kliniczny preparatów.

Mając na uwadze, że oceniany problem decyzyjny dotyczy niewielkiej liczby pacjentów, Prezes Agencji uznaje, że refundacja preparatu Basic-p w ramach importu docelowego może zwiększyć wachlarz dostępnych opcji żywieniowych dla pacjentów, bez znaczącego obciążenia budżetu płatnika publicznego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) Basic-p, we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2018 r. poz. 1510 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

Acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia charakteryzują się genetycznie uwarunkowanymi wadami metabolizmu/brakami lub niedoborami specyficznych enzymów. Jedynie zespół Wolfa-Hirschhorna nie jest wadą metabolizmu. Jest to zespół wad wrodzonych, uwarunkowany genetycznie.

W większości ww. chorób zaleca się stosowanie diety niskobiałkowej w połączeniu z preparatem aminokwasowym dostosowanym do rodzaju choroby.

W przypadku acydurii metylomalonowej można zastosować suplementację witaminy B12. Suplementacja karnityny zalecana jest w acydurii izowalerianowej, propionowej oraz glutarowej. Inne formy leczenia obejmują zastosowanie leków obniżający stężenie amoniaku w przypadku acydurii propionowej, cytrulinemii, CPS1, a także hiperamonemii typu II. W przypadku choroby syropu klonowego oraz CPS1 wykonuje się również przeszczep wątroby.

W zespole Wolfa-Hirschhorna leczenie jest objawowe i wielodyscyplinarne, w tym konieczne jest zastosowanie różnorodnych programów rehabilitacyjnych, leczenia napadów padaczkowych (zastosowanie kwasu walproinowego z lub bez etosuccimidu) oraz terapii żywieniowych.

Zgodnie z danymi uzyskanymi od eksperta wszystkie choroby wymienione we wniosku refundacyjnym MZ są to choroby rzadkie. Liczba obecnie chorujących pacjentów w Polsce wynosi <20 w przypadku acydurii metylomalonowej i propionowej. Mniej niż 5 osób choruje obecnie w Polsce na cytrulinemię i deficyt CPS1. Najwięcej przypadków dotyczy choroby syropu klonowego i hiperamonemii typu II, obecnie w Polsce jest to od 20 do 30 pacjentów. W przypadku acydurii izowalerianowej, glutarowej, zespołu Wolfa – Hirschhorna oraz zespołu hiperglikemii – hiperamonemii ekspert nie wskazał liczby obecnie chorych w Polsce.

Liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi poniżej 1. Jedynie w przypadku hiperamonemii typu II liczba ta może być większa ale ekspert ocenia ją jako nieprzekraczającą 10 nowych przypadków rocznie.

Z danych MZ wynika, że łącznie w latach 07.2016-01.2019 dwudziestu trzech pacjentów (liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach) złożyło wniosek o sprowadzenie z zagranicy preparatu Basic-p wraz z jego refundacją w omawianych wskazaniach, na łączną liczbę 1095 opakowań.

Alternatywna technologia medyczna

W opinii ekspertów i na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych nie ma technologii medycznej alternatywnej dla preparatu Basic-p (wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają przestrzeganie diety niskobiałkowej).

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 27.02.2019 r. obecnie nie jest refundowany żaden preparat będący żywnością specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który mógłby być stosowany zamiast Basic-p.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zgodnie z ulotką informacyjną śsspż Basic-p ma postać proszku. W 100 g produktu znajduje się:

- 62 g węglowodanów (w tym 0,8 g glukozy; 1,6 g maltozy; 60 g polisacharydów);
- 32 g tłuszczu (w tym 13,2 g tłuszczy nasyconych, 5,8 g tłuszczy nienasyconych (5,2 g kwasu linolowego i 0,5 g kwasu α -linolenowego));
- 0,51 g chlorku sodu;
- witaminy: 400 μ g RE, witaminy A, 0,3 mg witaminy B1, 0,4 mg witaminy B2, 0,4 mg witaminy B6, 0,9 μ g witaminy B12, 50 μ g kwasu foliowego, 2,5 mg witaminy B5, 4,6 mg witaminy B3, 22 μ g biotyny, 45 mg witaminy C, 7 μ g witaminy D3, 6 mg α -TE, witaminy E, 22,1 μ g witaminy K1;
- składniki mineralne i in.: 400 mg potasu, 410 mg wapnia, 270 mg chlorków, 240 mg fosforu, 205 mg sodu, 40 mg magnezu, 6,4 mg żelaza, 3,9 mg cynku, 0,34 mg miedzi, 57 μ g jodu, 0,5 mg manganu, 20 μ g chromu, 24 μ g molibdenu, 0,2 mg fluoru, 6 μ g selenu oraz 90 mg choliny, 100 mg mioinozytolu, 9,8 mg L-karnityny,
- 0,1 g azotu niebiałkowego.

Wartość energetyczna 100 g: 2238 kJ (536 kcal).

Oceniany produkt jest wskazany do postępowania dietetycznego u niemowląt od urodzenia do ukończenia 1. roku życia oraz u starszych dzieci jako uzupełnienie diety. Dawkowanie jest uzależnione od wieku, masy ciała i rodzaju schorzenia.

Produkt należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza, tylko w przypadku zaburzeń metabolizmu aminokwasów i białek. Preparat nie nadaje się do podawania pozajelitowego.

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.

Do analizy klinicznej włączono 2 badania obserwacyjne:

- Daly 2017 - badanie prospektywne, prowadzone przez okres 18 miesięcy. Celem badania była ocena długofalowych efektów stosowania mieszanki niezawierającej białka u pacjentów powyżej 1 roku życia karmionych za pomocą sondy z rozpoznanymi acyduriami organicznymi (acydurią propionową, acydurią metylomalonową, acydurią izowalerianową i acydurią glutarową typu I). Badanie zostało podzielone na dwie fazy. Faza I trwała 6 miesięcy, była to faza wprowadzająca. W fazie II pacjentom z rozpoznanymi acyduriami organicznymi podawana była specjalna mieszanka niezawierająca białka przez okres 12 miesięcy.

Do badania włączono pacjentów z rozpoznanymi acyduriami organicznymi, w wieku powyżej 1 roku życia lub z masą ciała w przedziale 8-31 kg, przyjmujących mieszankę zapewniającą $\geq 75\%$ przyjmowanego źródła energii. W badaniu wzięło udział 13 pacjentów (6 płci męskiej i 7 płci żeńskiej). Mediana wieku pacjentów wynosiła 7,4 lata (zakres: 3-15,5 lat).

Po zakończeniu fazy I dwójka pacjentów nie przeszła do fazy II, jeden pacjent zmarł po przeszczepie wątroby, a drugi wymagał dłuższej hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. U 12 pacjentów zastosowano sondę gastrostomijną, a u 1 sondę nosowo-żołądkową.

- Bishop 2007 - badanie typu case-study dotyczące obserwacji 7 miesięcznej dziewczynki z rozpoznaną acydurią glutarową typu I oraz z objawami makrocefalii i obustronnymi krwiamiakami podtwardówkowymi.

Skuteczność

Daly 2017

Średnie spożycie białka pochodzenia naturalnego wynosiło 0,9 g/kg/dziennie przez 18 miesięczny okres trwania badania (źródłem białka był preparat Nutriini multifibre). Spożycie białka uległo istotnemu statystycznie zmniejszeniu w okresie od momentu włączenia do 18 mies. obserwacji.

Od rozpoczęcia badania do 79 tygodnia nastąpił istotny statystycznie wzrost w średniej przyjmowanej dziennej dawce: wapnia, żelaza, cynku, selenu, fosforu, witaminy B12, potasu, magnezu i sodu oraz kwasu dokozaheksaenowego i arachidonowego. Składniki, które nie wypełniły dziennego zapotrzebowania to potas, magnez, sód, kwas dokozaheksaenowy i błonnik.

W I fazie (tj. do 26 tyg.) nastąpił istotny statystycznie wzrost w średniej przyjmowanej dziennej dawce: magnezu, sodu, witaminy B12, witaminy D, kwasu dokozaheksaenowego i arachidonowego. Składniki, które nie wypełniły dziennego zapotrzebowania to sód, kwas dokozaheksaenowy i błonnik.

W 18 miesięcznym czasie obserwacji nastąpił istotny statystycznie wzrost poziomu cynku w osoczu, selenu, a także hemoglobiny i średniej objętość krwinek czerwonych MCV. Reszta mierzonych wskaźników biochemicznych i hematologicznych pozostała bez istotnej statystycznie zmiany, w zakresie normy.

W fazie I (od 0 do 26 tyg.) tylko poziom selenu w osoczu i nadtlenku glutationu istotnie statystycznie się poprawił (wzrost).

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie zmiany we wzroście i masie ciała pacjentów podczas badania.

Mediana liczby hospitalizacji wyniosła w fazie I: 3 (zakres: 2-12); a w fazie II: 3 (zakres: 1-86). Hospitalizacje były związane z wymiotami, infekcjami w klatce piersiowej i zapaleniem trzustki (1 osoba), co spowodowało dekompensację metaboliczną. Nie zanotowano żadnych hospitalizacji związanych ze zmianą sposobu odżywiania.

Pacjenci podczas badania przyjmowali preparaty medyczne w medianie liczby: 4 (zakres: 1 – 10), takie jak: L-karnityna (13 pacjentów), metronidazol (7 pacjentów), domperidon (2 pacjentów), ondansetron (4 pacjentów), omeprazol (4 pacjentów) i ranitydyna (1 pacjent).

Sześciu osobom przepisano środki przeczyszczające, a 4 osobom dodano błonnik do mieszanki w celu zapobiegania zaparciom. Jedno dziecko otrzymywało suplementację sodu z powodu wcześniejszych niskich poziomów we krwi. Tylko jednemu pacjentowi przepisano rutynowe przyjmowanie benzoesu sodu z powodu dekompensacji metabolicznej, żaden inny pacjent nie miał przepisanych leków obniżających poziom amoniaku.

Bishop 2007

Obwód głowy pacjentki zwiększył się z 44 do 48 cm w czasie 6 tygodni. Ze względu na znaczny wpływ krwaków podtwardówkowych (SDH, ang. *subdural hematomas*) pacjentka została poddana obustronnemu drenażowi podtwardówkowemu. Dreny podtwardówkowe usunięto po 48 godzinach bez komplikacji. Pacjentka wykazała łagodną do umiarkowanej poprawę neurologiczną, a krwaki podtwardówkowe w pooperacyjnych badaniach obrazowych wydawały się mniejsze. Wykonano badania laboratoryjne w celu potwierdzenia acyduрии glutarowej typu 1.

Rozpoczęto specjalistyczną dietę niskobiałkową, opierającą się na preparacie z żelazem Glutarex-1 i preparacie bezbiałkowym Pro-Phree. Dieta została uzupełniona o podawaną dożylnie karnitynę, aby zapobiec gromadzeniu się kwasu glutarowego. Pacjentka tolerowała karmienie dojelitowe. Pacjentka została wypisana ze szpitala w 6 dniu po operacji.

U pacjentki odnotowano znaczną poprawę. Podczas 11-miesięcznego okresu obserwacji obwód głowy wynoszący 51 cm nadal znajdował się powyżej 95. centyla dla wieku. Wzrost mieścił się w normach.

Nastąpiło zmniejszenie hipotonii i poprawa kontroli utrzymywania głowy. Pacjentka osiągnęła kolejne etapy rozwoju. Badanie tomografii komputerowej przeprowadzone po 11 miesiącach po zabiegu wykazało zanik krwaków podtwardówkowych. Wyniki badań laboratoryjnych wykazały niski poziom kwasu glutarowego w moczu, co świadczy o dobrej kontroli dietetycznej.

Bezpieczeństwo

Brak jest danych dot. bezpieczeństwa terapii preparatem Basic-p.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania śsspż Basic-p.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości dowodów naukowych, które pozwoliłyby na wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań RCT odnoszących się do ocenianej technologii. Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o badania niższej jakości: prospektywne i retrospektywne. Odnalezione dane są niskiej jakości, nie pozwalają zatem na jednoznaczne potwierdzenie korzystnego efektu terapeutycznego z zastosowania preparatu Basic-p..

Nie odnaleziono żadnego badania, w którym byłby stosowany preparat „Basic-p”, dlatego niniejsza rekomendacja została oparta o dowody pochodzące z badań, gdzie stosowane były inne nazwy handlowe preparatów nie zawierających białka.

Jakiegokolwiek dowody naukowe odnaleziono jedynie dla kilku ocenianych wskazań, tj.: acydurii glutarowej typu I, acydurii propionowej, acydurii metylomalonowej i acydurii izowalerianowej. Dla pozostałych ocenianych wskazań nie odnaleziono żadnych dowodów.

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 139 953 PLN (3 x 46 651 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 informacją MZ: „cena jednostkowa Basic-p to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki i wynosi ona [REDAKTOWANE] za 1 opakowanie (puszka)”.

Ograniczenia analizy

Cena produktu nie zawiera marży detalicznej produktu ani dopłaty świadczeniobiorców. Nie jest również jasne, czy powyższa cena uwzględnia marżę hurtową. 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 śsspż 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.

Odnosząc się do kosztów z perspektywy pacjenta należy pamiętać, iż zgodnie z art. 39 ust.1 ustawy o refundacji śsspż, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę odpłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

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 2017 r., poz. 1844 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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w latach 07.2016 – 01.2019 złożono 72 wnioski o refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Basic-p w ramach importu docelowego.

W okresie tym wydano zgodę na refundację dla 67 złożonych wniosków (w sumie 23 pacjentów). Łącznie zrefundowano 1095 opakowań Basic-p na łączną kwotę ██████████

Z uwagi na fakt, iż dzienna ilość produktu Basic-p nie została ustalona, zaś postępowanie dietetyczne w każdej z ocenianych jednostek chorobowych jest indywidualne nie jest możliwe wskazanie prognozy wydatków 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 14 dokumentów odnoszących się do postępowania w acyduirii metylomalonowej, propionowej i izowalerianowej a także w chorobie syropu klonowego, hiperamonemii, kwasicy glutarowej i jeden konsensus ekspertów odnoszący się ogólnie do zaburzeń cyklu mocznikowego:

- British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG) 2015
- Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI) i Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative (SERC) - GMDI SERC 2017
- European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases (EMID) 2014
- The New England Consortium of Metabolic Programs Maple Syrup Urine Disease (NECMP) 2013
- National Institutes of Health (NIH) 2012
- Frazier D. et al: Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach; *Molecular Genetics and Metabolism* 112 (2014) The New England Consortium of Metabolic Programs Maple Syrup Urine Disease (NECMP) 2013
- Baumgartner M. et al: Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic academia; *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:130
- Reid Sutton V. et al: Chronic management and health supervision of individuals with propionic academia; *Molecular Genetics and Metabolism* 105 (2012) 26–33
- Jurecki E. et al: Nutrition management guideline for propionic acidemia: An evidence- and consensus-based approach; *Molecular Genetics and Metabolism* Available online 4 March 2019
- Häberle J.: Clinical practice: the management of hyperammonemia; *Eur J Pediatr* (2011) 170:21–34
- Boy N. et al: Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision; *J Inherit Metab Dis* Sing R. et al: Nutritional Management of Urea Cycle Disorders; *Crit Care Clin* 21 (2005)

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają przestrzeganie diety niskobiałkowej.

Brytyjskie wytyczne BIMDG z 2015 roku odnoszące się do postępowania dietetycznego w chorobie syropu klonowego zalecają rozpoczęcie odżywiania dzieci i niemowląt środkami spożywczymi bez aminokwasów (bez BCAA). Wśród możliwych do zastosowania wymieniają takie produkty jak: MSUD Anamix Infant (Nutricia), Isoleucine 50, Valine 50. Pozostałe odnalezione wytyczne również podkreślają, iż w przypadku zdiagnozowania choroby, należy rozpocząć żywienie pacjenta środkiem spożywczym, w którym białko jest wolne od BCAA (aminokwasy rozgałęzione (ang. branched-chain amino acid)).

Rekomendacje kliniczne dotyczące acydurii propionowej, metylomalonowej oraz izowalerianowej jednogłośnie zalecają przestrzeganie diety o ograniczonej ilości białka. Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego podawana pacjentowi ma na celu dostarczenie odpowiednich witamin, minerałów i tłuszczów.

W publikacji *Häberle 2011* dotyczącej żywienia pacjentów z hiperammonemią, wskazano, że źródłem energii powinien być pokarm bogaty w glukozę i lipidy, przestrzegając tym samym diety niskobiałkowej. Aby zapobiegać niedoborom niezbędnych aminokwasów, również wymieniono konieczność stosowania środków spożywczych. Jako roztwór dożylny wymieniono między innymi Aminosteril Hepa, Fresenius; jako żywienie dojelitowe, np. UCD, Milupa lub EAM, SHS.

Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania dietetycznego w kwasicy glutarowej (Boy 2016, BIMDG 2015), zalecają stosowanie diety niskobiałkowej. Ważne jest również ograniczenie spożycia lizyny i tryptofanu. W tym celu wytyczne zalecają podawanie preparatów o ich niskiej zawartości, w szczególności w przypadku dzieci i niemowląt.

Dla pozostałych ocenianych wskazań (CPS1, zespołu Wolfa-Hirschorna, zespołu hipoglikemia-hiperamoniemia) nie odnaleziono odpowiednich rekomendacji klinicznych.

Warto jednak wskazać, że w opinii ekspertów klinicznych stosowanie preparatu Basic-P w zespole Wolfa-Hirschorna, jest nie uzasadnione. Jak wskazuje jeden z nich w „*zespół Wolfa-Hirschorna to zespół genetyczny, w którym do tej pory nie wykazano, według mojej wiedzy, żadnego zaburzenia metabolizmu, w tym w szczególności metabolizmu białek. Dlatego nie widzę uzasadnienia dla stosowania preparatu Basic-p w tym zespole*”.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 28.01.2019r. (znak pisma: PLD.46434.485.2019.1.SK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Basic-p we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschorna, hiperamoniemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamoniemia, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2018 r. poz. 1510 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 28/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Basic-p we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschorna, hiperamoniemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamoniemia

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Basic-p we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia
2. Raport nr OT.4311.2.2019: Basic-p we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 11.04.2019