

**Rekomendacja nr 31/2021**

**z dnia 24 marca 2021 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środków  
spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:**

**S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, S.O.S. 25,**

**we wskazaniu:**

**uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej,  
acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej,  
deficycie LCHAD, deficycie VLCAD**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, S.O.S. 25, we wskazaniu: uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHAD (dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase*), deficycie VLCAD (dehydrogenazy bardzo długiego łańcucha acetylo-CoA, ang. *Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase*).

**Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, S.O.S. 25, we wskazaniu: uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHAD, deficycie VLCAD.

Należy podkreślić, że nie odnaleziono badań dla ocenianej interwencji dla większości z analizowanych wskazań (acyduria propionowa, acyduria metylomalonowa, hiperamonemia pierwotna oraz deficyt LCHAD). W badaniu Bleeker 2020 węglowodanowy napój izokaloryczny zawierający wyłącznie dekstrozę był stosowany jako komparator, w związku z czym zarówno wyniki, jak i wnioski z badania dotyczą głównie zastosowania estru ketonowego.

Terapia wrodzonych wad metabolizmu jest złożona, a jej niezbędnym i standardowym elementem jest stosowanie diety dobranej w zależności od schorzenia (odpowiednio z ograniczeniem określonych białek lub tłuszczów). Preparat S.O.S nie może zastąpić właściwie prowadzonego leczenia dietetycznego u pacjentów z analizowanymi chorobami metabolicznymi, gdyż stanowi przede wszystkim element doraźnej interwencji terapeutycznej.

Ekspertsi wskazują, iż obecnie pacjenci wypracowują własne sposoby postępowania doraźnego indywidualnie dostosowane roztwory glukozy, maltodekstryny czy cukru. Są one ogólnodostępne i znacznie tańsze od ocenianej technologii.

Rekomendacje jednoznacznie wskazują, iż w sytuacjach awaryjnych w analizowanych chorobach należy przyjąć pożywienie wysokoenergetyczne, które zapobiega reakcjom katabolicznym w organizmie. Ponadto mając na uwadze, iż dawkowanie analizowanych preparatów jest zależne od wieku, masy ciała i stanu klinicznego, aby zapewnić odpowiednią podaż kalorii część pacjentów musiałaby zastosować więcej niż jedną saszetkę, co wiąże się z koniecznością posiadania kilku sztuk preparatu, który jest sprowadzany w ramach importu docelowego. Należy pamiętać, iż jak najwcześniejsze włączenie dodatkowych kalorii w sytuacjach awaryjnych skutkuje ochroną zdrowia i życia pacjenta.

Dostępne są alternatywne technologie medyczne o zbliżonym mechanizmie działania o kilkukrotnie niższym koszcie niż oceniana technologia medyczna.

W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za niewystarczające, by uzasadnić klinicznie i kosztowo wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, S.O.S. 25 w analizowanych wskazaniach.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- S.O.S. 10, saszetki á 21 g, op. 30 saszetek,
- S.O.S. 15, saszetki á 31 g, op. 30 saszetek,
- S.O.S. 20, saszetki á 42 g, op. 30 saszetek,
- S.O.S. 25, saszetki á 52 g, op. 30 saszetek,

we wskazaniu: uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHAD, deficycie VLCAD 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. 2020 poz. 357, z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

#### Acyduria propionowa

Acyduria propionowa (ang. propionic acidemia, PA) (ICD-10: E71.1), zwana także kwasicą propionową, jest to organiczna kwasica spowodowana przez niedobór aktywności karboksylazy propionilo-koenzymu A. Enzym ten jest potrzebny podczas przemiany, m.in. niektórych aminokwasów i cholesterolu. Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii.

#### Acyduria glutarowa typu 1

Acyduria glutarowa typu 1 (ang. glutaric acidemia type-1, GA1) (ICD-10: E71.3), zwana także inaczej niedoborem dehydrogenazy glutarylo-CoA (ang. glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency, GDD) jest zaburzeniem neurometabolicznym dziedziczonym autosomalnie

recesywnie, należącym do chorób rzadkich. Charakteryzuje się przełomami ostrej encefalopatii, które powodują uszkodzenia w prążkowie oraz poważne zaburzenia ruchu o charakterze dystonii i dyskinezy.

#### Acyduria glutarowa typu 2

Acyduria glutarowa typu II (ang. *glutaric aciduria type 2, glutaric acidemia type 2*), nazywana również niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych (ang. *multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MAD deficiency, MADD*), jest ultrarazadkim zaburzeniem utleniania kwasów tłuszczowych i aminokwasów. Choroba jest klinicznie heterogenna, od ciężkiej postaci noworodkowej, do łagodnej u dzieci i dorosłych.

#### Acyduria metylomalonowa

Acyduria metylomalonowa (ang. *methylmalonic aciduria, MMA*) (ICD-10: E71.1) jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Należy do grupy wrodzonych wad metabolizmu aminokwasów i skutkuje zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu.

#### Hiperamonemia pierwotna

Hiperamonemia jest definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu >50  $\mu\text{mol/l}$  (>100  $\mu\text{mol/l}$  u noworodków). Gromadzenie amoniaku w ciele pacjenta jest skutkiem zaburzenia działania cyklu mocznikowego (ang. *urea cycle disorders, UCD*). Przyczyny mogą być pierwotne (wrodzone) lub wtórne (np. na skutek innych zaburzeń, pośrednio wpływających na cykl mocznikowy). W połączeniu z objawami klinicznymi jest traktowany jako stan nagły. Hiperamonemia pierwotna odnosi się do wrodzonych deficytów enzymów uczestniczących w cyklu mocznikowym. Opisano kilka typów niedoborów enzymów prowadzących do występowania następujących chorób: niedobór liazy argininobursztynianowej (ALS), niedobór syntazy argininobursztynianowej (ASS), syntazy karbamoilofosforanowej 1, niedobór karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), niedobór arginazy 1 (ARG1), niedobór syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS) i zespół hiperornitynemia, hiperamonemia, homocytulinemia.

#### Deficyt LCHAD

Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (niedobór LCHAD, ang. *long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, LCHAD deficiency*) (ICD-10: E71.3) należy w populacji polskiej do najczęściej ujawniających się klinicznie zaburzeń procesu oksydacji tłuszczowych. Białko o aktywności 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest częścią białka trójfunkcyjnego MTP, związanego z wewnętrzną błoną mitochondrialną, które katalizuje trzy kolejne reakcje w procesie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych.

#### Deficyt VLCAD

Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. *very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency, VLCAD deficiency*) (ICD-10: E71.3) jest klinicznie podobny do deficytu LCHAD. Również należy do grupy zaburzeń zużytkowania wolnych kwasów tłuszczowych spowodowanych upośledzeniem ich utleniania wewnątrzmitochondrialnego (zaburzenia  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych).

## **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ, w 2019 r. nie sprowadzano w ramach importu docelowego innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) w analizowanych wskazaniach. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ w analizowanych wskazaniach nie są refundowane żadne śsspż o zbliżonym składzie. Biorąc pod uwagę powyższe, komparatorem dla ocenianej technologii jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Analizowane preparaty S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, S.O.S. 25 należą do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Produkty S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, S.O.S. 25 zawierają suszony syrop glukozowy.

Analizowane produkty są przeznaczone do stosowania doraźnego w sytuacjach awaryjnych wyłącznie u pacjentów z potwierdzonymi wrodzonymi wadami metabolizmu.

Preparaty mają postać proszku do rozpuszczenia w wodzie, a dawkowanie ustala lekarz lub dietetyk i jest ono zależne od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta.

Wnioskowane wskazania są zgodne z przeznaczeniem produktów.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono:

- Bleeker 2020 - randomizowane otwarte badanie typu cross-over, w którym brali udział pacjenci z deficytem VLCAD (N=5), mediana wieku: 22 lata (zakres: 17-45), interwencje:
  - ester ketonowy (395 mg/kg) + dekstroza (54 g) w postaci napoju (KE+CHO)
  - węglowodanowy napój izokaloryczny zawierający wyłącznie dekstrozę (CHO)
- MacDonald 2010 - abstrakt konferencyjny zawierający opis 9 przypadków pacjentów z acydurią glutarową typu I (GA1) i chorobami współistniejącymi, mediana wieku: 3 lata (zakres 1-11 lat), żywienie doraźne stosowano w sytuacjach awaryjnych.

## Skuteczność

### Bleeker 2020

W badaniu interwencję ocenianą stanowił ester ketonowy (ang. *ketone ester*, KE) podawany z węglowodanowym napojem izokalorycznym zawierającym wyłącznie dekstrozę (CHO, ang. *carbohydrate*), natomiast w ramieniu komparatora stosowano wyłącznie CHO, co z kolei stanowi interwencję zbliżoną do ocenianej w ramach niniejszego opracowania. W związku z faktem, iż CHO było stosowane w ramieniu komparatora, wnioskowanie o jego skuteczności jest znacznie ograniczone. Wszelkie wyniki i wnioski z badania koncentrują się wokół KE. Celem badania było wykazanie, czy dodatkowe podanie estru ketonowego do dekstrozy przed wysiłkiem fizycznym może chronić pacjentów z VLCADD przed wyczerpaniem glikogenu i rabdomiolizą.

Wyniki badania Bleeker 2020 wykazały, że spożycie estru spowodowało u wszystkich pacjentów łagodną ketozę we krwi, a także znaczny wychwytyt betahydroksymaślanu (BHB) przez mięśnie szkieletowe, podczas gdy poziom glukozy we krwi pozostał w normalnym zakresie podczas całego protokołu badania. Poziom ketozy we krwi był zgodny z wynikami u zdrowych osób. Również stężenia długołańcuchowych acylokarnityn w osoczu były znacznie niższe podczas wysiłku po zastosowaniu estru ketonowego. Zaobserwowano także, że stosunek fosforanu nieorganicznego/ fosfokreatyny mięśnia czworogłowego w mięśniach nóg podczas ćwiczeń przy obciążeniu FATMAX (wysiłek odpowiadający maksymalnemu utlenianiu tkanki tłuszczowej) był niższy u większości pacjentów po zastosowaniu estru ketonowego.

Otrzymane wyniki sugerują, że dodanie KE do CHO może przynieść dodatkowe korzyści u pacjentów z deficytem VLCAD. Niemniej jednak wyniki dla ramienia otrzymującego wyłącznie CHO wskazują również na skuteczność dekstrozy w zakresie unormowania ocenianych parametrów laboratoryjnych w trakcie wzmożonego wysiłku fizycznego, co stanowi główny cel stosowania badanych preparatów.

### MacDonald 2010

W abstrakcie konferencyjnym odniesiono się wyłącznie do częstości zastosowania żywienia doraźnego w sytuacjach awaryjnych (ang. *emergency feeds*, EF) w postaci mieszanki aminokwasów bez lizyny, z niską zawartością tryptofanu oraz polimeru glukozy (preparat SOS) u 9 pacjentów z acydurią glutarową typu I. Wykazano, że w ciągu dwóch lat EF używano co najmniej 45 razy (średnio 6 razy/pacjent; zakres 1-10 razy).

## Bezpieczeństwo

W ulotce preparatu S.O.S przedstawiono następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa: produkt należy stosować pod ścisłą kontrolą lekarską wyłącznie u pacjentów ze zdiagnozowanymi wrodzonymi wadami metabolicznymi, produkt nie może być jedynym źródłem pożywienia, produkt przeznaczony wyłącznie do podawania dojelitowego.

### *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, Agencja ds. Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration* – FDA, Światowa Organizacja Zdrowia ang. *World Health Organization* – WHO oraz baza ADRR - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych

działaniach niepożądanych leków) nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji.

#### *Ograniczenia analizy*

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Brak dowodów naukowych dotyczących skuteczności stosowania produktów S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, S.O.S. 25 w acydurii propionowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej oraz deficycie LCHAD. We włączonym do analizy badaniu Bleeker 2020 brali udział jedynie pacjenci z deficytem VLCAD, a w badaniu MacDonald 2010 pacjenci z acydurią glutarową typu I (GA1).
- W badaniu Bleeker 2020 zastosowano inną niż oceniana interwencja, a interwencję zbliżoną do ocenianej usytuowano w ramieniu komparatora. Dlatego też wnioskowanie o jej skuteczności jest znacznie ograniczone. Jest to również jedyny odnaleziony dowód naukowy, w którym przedstawiono wyniki dla doraźnego zastosowania roztworów węglowodanowych w deficycie VLCAD.
- Badanie MacDonald 2010 zostało opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego oraz odniesiono się w nim wyłącznie do częstości zastosowania żywienia doraźnego u pacjentów z acydurią glutarową typu I.
- Badania dotyczą chorób rzadkich, a liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka.
- Nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanej żywności medycznej w postaci proszku u pacjentów z acydurią propionową, acyduria glutarowa, acyduria metylomalonową, hiperamonemia pierwotną, deficytem LCHAD oraz deficytem VLCAD.

#### **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 155 514 zł (3 x 51 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2019 roku wydano 4 decyzje dotyczące sprowadzenia z zagranicy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego S.O.S.:

- S.O.S. 10 – 1 pacjent;
- S.O.S. 15 – 2 pacjentów;
- S.O.S. 20 – brak pacjentów;
- S.O.S. 25 – 1 pacjent;

we wskazaniu: uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHAD, deficycie VLCAD.

Zdaniem eksperta klinicznego, produkt Fantomalt ma dokładnie takie samo zastosowanie, jak oceniane preparaty.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ koszt opakowania wynosi:

- S.O.S. 10 - 266,81 zł netto
- S.O.S. 15 - 187,47 zł netto
- S.O.S. 20 - 194,15 zł netto
- S.O.S. 25 - 282,22 zł netto

a produktu Fantomalt (proszek, puszka 400g) - od ok. 30 zł do ok. 45 zł (cena w aptekach/sklepach internetowych).

**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. 2020 poz. 357)**

*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.*

W opinii ekspertów klinicznych liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją waha się od ok. 40 do ok. 150 osób, przy czym jeden z ekspertów uważa, że 10-15 osób mogłoby korzystać z niej na stałe.

Zgodnie ze wskazaniem producenta, środek S.O.S. powinien być stosowany doraźnie w sytuacjach awaryjnych a jego dawkowanie jest dobierane indywidualnie w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia.

W związku z powyższym, nie jest możliwe oszacowanie liczebności populacji, gdyż nie da się przewidzieć częstotliwości doraźnego stosowania preparatu oraz ilości preparatu jaka będzie odpowiednia dla indywidualnego pacjenta.

#### **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**

Uwzględniono 9 rekomendacji odnoszących się do ocenianych wskazań:

- Jurecki 2019 (aktualizacja wytycznych SERN/GMDI 2017)
- Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019 (Polska)
- British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG) aktualizacja 2017
- Clinical Paediatric Dietetics (British Dietetic Association - BDA) 2015
- Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases 2015
- Baumgartner 2014



- Boy 2016 (aktualizacja Kolker 2011)
- Häberle 2019
- van Calcar 2020 (aktualizacja wytycznych SERN/GMDI 2019)

Pomimo różnic w zaleceniach dotyczących postępowania żywieniowego w przypadku dobrego samopoczucia, podstawowe rekomendacje dotyczące postępowania w sytuacjach awaryjnych są tożsame – konieczne jest zapewnienie pożywienia wysokoenergetycznego (nawet powyżej normalnego zapotrzebowania energetycznego), co zapobiega katabolizmowi i wspiera procesy anaboliczne.

Postępowanie awaryjne ma na celu spowolnienie i zatrzymanie szkodliwych przemian, które mogą prowadzić do dekompensacji metabolicznej, a w konsekwencji do poważnych powikłań. Powinno być wdrożone jak najszybciej po zaobserwowaniu niepokojących objawów i kontynuowane do momentu ich ustąpienia. Jednakże to postępowanie nie może być prowadzone zbyt długo – nie jest to żywienie zapewniające normalne (dostosowane do schorzenia) zapotrzebowanie żywieniowe. Jeśli stan pacjenta, pomimo wdrożenia protokołu postępowania awaryjnego, pogarsza się, konieczne jest zgłoszenie do szpitala. Tak samo należy postąpić, jeśli pacjent odmawia przyjmowania napojów, gdy występują trudne do opanowania wymioty, biegunka lub jeśli poprawa nie następuje w ciągu 24-48 h.

Napój, który powinien stanowić podstawę postępowania awaryjnego, to roztwór łatwo przyswajalnych węglowodanów. W zależności od schorzenia może zostać wzbogacony o elektrolity (poprawa nawodnienia), tłuszcz (źródło energii inne niż węglowodany) lub mieszanki aminokwasów. We wszystkich wytycznych wskazane jest przerwanie podawania naturalnych białek, jednak przerwa nie powinna być dłuższa niż 24-48 h, a ponowne wprowadzanie produktów białkowych powinno odbywać się stopniowo. Bardzo ważne jest unikanie okresów głodu poprzez regularne karmienie, w postępowaniu awaryjnym co 2-3 godziny, zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy.

Większość wytycznych podaje podstawowy przepis na roztwór węglowodanów o odpowiednim stężeniu, dostosowanym do wieku lub wagi pacjenta (co jest szczególnie ważne w przypadku małych dzieci). Jednakże często podkreślane jest, że są to ogólne wskazówki, zaś każdy pacjent ze schorzeniem metabolicznym powinien mieć opracowany indywidualny plan postępowania awaryjnego, dostosowany do wieku, wagi, zapotrzebowania energetycznego i stanu klinicznego danego pacjenta (decyzja dotycząca podawania tłuszczu, mieszanek aminokwasów, kontynuacja suplementacji i podawania leków).

Nie odnaleziono szczegółowych wytycznych postępowania w przypadku acyduirii glutarowej typu 2. Odnaleziono jedynie wytyczne postępowania ratunkowego BIMDG, które są tożsame z postępowaniem w przypadku deficytów LCHAD i VLCAD.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1056.2020.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: SOS 10, proszek, saszetka á 21 g, SOS 15, proszek, saszetki á 31 g, SOS 20, proszek, saszetki á 42 g, SOS 25, proszek, saszetki á 52 g, we wskazaniu: uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHADD, deficycie VLCAD, 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. 2020 poz. 357.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 31/2021 z dnia 8 marca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego S.O.S 10, S.O.S 15, S.O.S 20, S.O.S 25 we wskazaniu: uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHAD, deficycie VLCAD.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2021 z dnia 8 marca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego S.O.S 10, S.O.S 15, S.O.S 20, S.O.S 25 we wskazaniu: uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHAD, deficycie VLCAD
2. Raport nr OT.4311.16.2020 „S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, S.O.S. 25 we wskazaniu: uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHAD, deficycie VLCAD”, data ukończenia: 3 marca 2021 r.