

Rekomendacja nr 32/2021

z dnia 18 marca 2021 r.

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

**FruitiVits, proszek, saszetka á 6g, opakowanie po 30 saszetek,
we wskazaniu:**

**uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii
metylomalonowej, padaczce lekoopornej, deficycie dehydrogenazy
pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I,
homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I,
deficycie liazy adenilobursztynianowej, deficycie syntazy
karbamylfosforanu (CPS1), LCHAD (niedoborze dehydrogenazy
długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), acydurii propionowej
w populacji pediatrycznej**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: FruitiVits, proszek, saszetka á 6g, opakowanie po 30 saszetek, we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii metylomalonowej, padaczce lekoopornej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I, homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I, deficycie liazy adenilobursztynianowej, deficycie syntazy karbamylfosforanu (CPS1), LCHAD (niedoborze dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), acydurii propionowej w populacji pediatrycznej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: FruitiVits, proszek, saszetka á 6g, opakowanie po 30 saszetek, we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii metylomalonowej, padaczce lekoopornej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I, homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I, deficycie liazy adenilobursztynianowej, deficycie syntazy karbamylfosforanu (CPS1), LCHAD (niedoborze dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), acydurii propionowej w populacji pediatrycznej.

Odnalezione rekomendacje kliniczne w analizowanych wskazaniach, obok przestrzegania przez pacjentów zaleceń dietetycznych zależnych od typu schorzenia, zalecają stosowanie preparatów zawierających witaminy i składniki mineralne, w związku z ryzykiem wystąpienia ich niedoborów. Wspomniany stan może być, obok chorób współistniejących, jednym z czynników prowadzących do nieprawidłowego rozwoju somatycznego i psychoruchowego dzieci.

Pacjenci leczeni dietetycznie zgodnie z występującą u nich jednostką chorobową, ograniczają lub eliminują podaż różnych aminokwasów, białek pochodzenia naturalnego, węglowodanów prostych czy tłuszczów spożywczych, w związku z czym są narażeni na niewypełnienie zapotrzebowania na inne składniki odżywcze. Pacjenci wymagają więc stałej indywidualnej oceny dietetycznej, która zapewni im dostarczenie witamin, makro- i mikroelementów.

W badaniu Daly 2016 włączonym do analizy klinicznej po zastosowaniu suplementu witaminowo-mineralnego FruitiVits po 26 tygodniach u pacjentów pediatrycznych odnotowano znaczącą korzystną zmianę poziomu kwasu foliowego, witaminy E, selenu i witaminy D we krwi w stosunku do wartości wyjściowych. W ocenie dzieci, przyjmowany preparat był smaczny, jednakże część pacjentów wymagała nakłonienia przez opiekuna do jego przyjęcia. Zauważono również, że z upływem czasu przestrzeganie zaleceń się zmniejszało, w wyniku czego nie wykorzystano 37% dawek.

W badaniu klinicznym NCT02229318 pacjenci pediatryczni ocenili sposób przygotowania preparatu do spożycia na łatwy.

Preparat FruitiVits zawiera skondensowany skład witamin, makro- i mikroelementów, co umożliwia ich podaż w niewielkiej objętości, co jest niezwykle istotne, ze względu na fakt, iż populację docelową stanowią dzieci. Dlatego tak ważne jest, aby umożliwić przygotowanie preparatu zgodne z indywidualnym dawkowaniem, a także aby produkt był przez nie akceptowalny, m. in. konsystencja, wielkość porcji; co znacznie ułatwia jego podanie/stosowanie w tej grupie wiekowej.

Biorąc pod uwagę powyższe, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Fruiti Vits, proszek, saszetka á 6g, opakowanie po 30 saszetek

we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii metylomalonowej, padaczce lekoopornej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I, homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I, deficycie liazy adenylbursztynianowej, deficycie syntazy karbamylfosforanu (CPS1), LCHAD (niedoborze dehydrogenazy dłuгоłańcuchowych kwasów tłuszczowych), acydurii propionowej, 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.).

Zlecenie dotyczy populacji pediatrycznej.

Problem zdrowotny

Acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria, MMA), jest to blok metaboliczny pochodzący od kwasu metylomalonowego. Istnieje wiele wariantów acydemii metylomalonowej. Najczęściej jest to defekt aktywacji witaminy B12 do postaci enzymu lub defekt enzymatyczny metylomalonylokarbonylomytazy CoA konwertującej metylomalonylo-CoA do sukcylo-CoA. MMA należy do grupy chorób wrodzonych wad metabolizmu związanego ze zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu bez występowania hiperhomocysteinemii lub homocystynurii.

Częstość występowania acydurii metylomalonowej szacuje się pomiędzy 1: 80 000 a 1:100 000 urodzeń. Duża różnica wynika z niewystarczających badań.

Padaczka jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprovokowanych lub odruchowych. **Padaczka lekooporna** jest rozpoznawana, gdy dwie, kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów.

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. Padaczka oporna na leczenie dotyka ok. 20-30% chorych. Częstość padaczki i zespołów padaczkowych wynosi od 5,3 do 8,8 na 1 000 dzieci poniżej 13 roku życia. U około 25% dzieci napadów padaczkowych nie udaje się opanować jednym lekiem i dochodzi do rozwoju padaczki lekoopornej.

Deficyt dehydrogenazy pirogronianowej (PDCD) to rzadkie, genetyczne zaburzenie metabolizmu węglowodanów, spowodowane niedoborem jednej z trzech podjednostek enzymu dehydrogenazy pirogronianowej (PDC), które biorą udział w przekształcaniu pirogronianu w acetylo-CoA. Częstość występowania PDCD nie jest znana, ale zgłoszono kilkaset przypadków tej choroby. Więcej chłopców niż dziewcząt ma ciężką postać choroby i wcześniej umiera.

Zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (GLUT-1) to rzadkie, genetyczne zaburzenie metaboliczne, charakteryzujące się niedoborem proteiny, dzięki której glukoza przekracza barierę krew-mózg. Częstość zespołu niedoboru GLUT-1 jest nieznana, ale zgłoszono kilkaset przypadków tej choroby. Dotyka ona w tym samym stopniu chłopców i dziewcząt.

Homocystynuria klasyczna należy do zaburzeń metabolizmu aminokwasów siarkowych i jest spowodowana deficytem syntazy β -cystationiny (CBS). Częstość występowania klasycznej homocystynurii (HCY) szacuje się na około 1:100 000-200 000. W Polsce odnotowano kilkadziesiąt przypadków.

Glikogenozy (Glycogen Storage Diseases, GSD) to choroby genetyczne wynikające z zaburzeń metabolizmu glikogenu. Glikogenozy powstają wskutek różnych nieprawidłowości enzymów odpowiedzialnych za przemianę glukozy w glikogen i odwrotnie – z glikogenu w glukozę. Najczęstszą i najcięższą GSD jest defekt kompleksu glukozo-6-fosfatazy, określany jako typ I GSD. Częstość występowania wszystkich typów glikogenoz w populacji wynosi 1:20-40 000 w zależności od typu glikogenozy.

Kwasica glutarowa typu I (ang. *glutaric acidemia type-1*, GA I), zwana także inaczej niedoborem dehydrogenazy glutarylo-CoA (ang. *glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency*, GDD) jest zaburzeniem neurometabolicznym dziedzicznym autosomalnie recesywnie, należącym do chorób rzadkich. Charakteryzuje się przełomami ostrej

encefalopatii, które powodują uszkodzenia w prążkowiu oraz poważne zaburzenia ruchu o charakterze dystonii i dyskinezy.

Acyduria glutarowa typu I występuje najczęściej u rdzennej ludności w Kanadzie, Podróżników Irlandzkich oraz w plemieniu Lumbee w Ameryce Północnej. Częstość występowania szacuje się na 1:40 000 – 1:80 000. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania acydurii glutarowej typu I w Polsce.

Deficyt (aktywności) liazy adenylobursztynowej jest błędem metabolizmu związanym z biosyntezą nukleotydów purynowych. Podstawowy defekt jest związany z mutacjami w genie ADSL (22q13.1). Niedobór ADSL jest dziedziczny autosomalnie recesywnie. Rozpowszechnienie i częstość występowania niedoboru ADSL nie są znane, do tej pory zgłoszono ponad 80 przypadków choroby, głównie z Europy i regionu śródziemnomorskiego.

Niedobór syntazy karbamylfosforanowej 1 (CPS1D) jest rzadkim i ciężkim zaburzeniem metabolizmu cyklu mocznikowego, charakteryzującym się najczęściej występowaniem ciężkiej hiperamonemii u noworodków, która występuje kilka dni po urodzeniu i objawia się letargiem, wymiotami, hipotermią, drgawkami, śpiączką i zgonem lub prezentacją poza okresem noworodkowym w dowolnym wieku z (czasem) łagodniejszymi objawami hiperamonemii. Częstość występowania oszacowano na 1/1 300 000 żywych urodzeń w Stanach Zjednoczonych. Naukowcy z Japonii oszacowali, że występuje u 1 na 800 000 noworodków w tym kraju.

Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (niedobór LCHAD, ang. *long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, LCHAD deficiency*) należy w populacji polskiej do najczęściej ujawniających się klinicznie zaburzeń procesu oksydacji kwasów 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.

Częstość występowania deficytu LCHAD oceniono na 0,8/10 000 na terenie UE. W Finlandii oszacowano tę częstość na 1/62 000 ciąż. W Stanach Zjednoczonych wskaźnik ten jest prawdopodobnie dużo niższy. Według danych dostępnych na stronie orpha.net przewiduje się, że częstość występowania wynosi 1/120 000 urodzeń w Polsce i 1/20 000 urodzeń na Pomorzu. Zgodnie z przeprowadzonym badaniem pilotażowym i dostępną prezentacją prof. Wierzbę częstość występowania LCHAD na Kaszubach wynosi 1:17 000 urodzeń. W latach 1997 – 2011 rozpoznano LCHAD u 16 dzieci, spośród których 5 zmarło.

Acyduria propionowa (ang. *propionic acidemia, PA*), zwana także kwasicą propionową, jest to organiczna kwasica spowodowana deficytem karboksylazy propionilo-koenzymu A. Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii. Częstość występowania choroby na świecie jest szacowana na 1:50 000 – 1:100 000 żywych urodzeń.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z opinią ekspertów w dziedzinie pediatrii metabolicznej, obecnie u pacjentów w analizowanych wskazaniach, w połączeniu z odpowiednią dietą, stosuje się:

1. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego o odpowiednim składzie przeznaczonym dla pacjentów z danym schorzeniem, które wielokrotnie są wzbogacane w witaminy i minerały.

2. Suplementy witaminowo-mineralne

3. Preparaty jednoskładnikowe zawierające np. witaminę D, wapń.

Należy zauważyć, iż ogólnodostępne suplementy witaminowo-mineralne często nie spełniają wymogów terapii danej choroby, np. u pacjentów leczonych dietą ketogeniczną lub u pacjentów z innymi chorobami z koniecznym ograniczeniem podaży węglowodanów prostych przeciwwskazane są suplementy zawierające nośniki węglowodanowe.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ, w 2019 r. nie sprowadzono innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach. Aktualne Obwieszczenie MZ wskazuje, że w analizowanych wskazaniach nie są refundowane żadne śsspż o zbliżonym składzie.

Preparaty witaminowo-mineralne wymieniane w odnalezionych wytycznych klinicznych nie są dostępne w Polsce i, zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ, nie były one sprowadzane w ramach importu docelowego w ocenianych wskazaniach.

Biorąc pod uwagę powyższe, uznano, iż brak jest refundowanej alternatywnej technologii medycznej o podobnym składzie i celu terapeutycznym jak oceniana interwencja.

Opis wnioskowanego świadczenia

Analizowany preparat FruitiVits należy do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Produkt FruitiVits jest mieszanką witamin, minerałów i pierwiastków śladowych.

Analizowany produkt jest wskazany do postępowania dietetycznego w stanach wymagających restrykcyjnej diety terapeutycznej, odpowiedniej od 3 roku życia.

Preparat ma postać proszku do sporządzania roztworu. Dawkowanie ustala lekarz lub dietetyk i jest ono zależne od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta.

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 2 publikacje:

- Daly 2016 – otwarte badanie prospektywne dotyczące stosowania FruitiVits u dzieci z metabolicznymi chorobami rzadkimi (N=14), w tym kwasicą propionową (n= 1); kwasicą metylomalonową niewrażliwą na witaminę B12 (n=1); zaburzeniami cyklu mocznikowego (n = 4), glikogenozą 1a (n = 2) i 1b (n = 10). Okres obserwacji 26 tygodni.

- Badanie kliniczne NCT02229318 - jednoramienne badanie otwarte dotyczące stosowania FruitiVits u dzieci z napadami padaczkowymi (N=11) stosującymi dietę ketogeniczną. Okres obserwacji 7 dni.

oraz dodatkowe badanie obserwacyjne Herrero 2020, obejmujące pacjentów z padaczką oporną na leczenie (u jednego pacjenta niedobór GLUT-1) stosujących dietę ketogeniczną (N=26).

Skuteczność

Daly 2016

Otwarte badanie prospektywne, 26 tygodniowe, którego celem była ocena skuteczności suplementu witaminowo-mineralnego FruitiVits u 14 pacjentów pediatrycznych z Wielkiej Brytanii, u których występowały poniższe wrodzone choroby metaboliczne:

- kwasica izowalerianowa (n=1);
- kwasica propionowa (n = 1);
- kwasica metylomalonowa niewrażliwa na witaminę B12 (n=1);
- zaburzenia cyklu mocznikowego:
 - kwasica arginobursztynowa (n = 3)
 - i niedobór transkarbamyazy ornityny (n = 1);
- choroby spichrzeniowe glikogenu (glikogenozy):
 - GSD 1a (n = 2),
 - 1b (n = 10),
 - 111a (n = 1);
- niedobór palmitoilotransferazy karnitynowej typu I (n=1);
- deficyt cytrynu (n=1);
- zespół Hi-Ha (hiperinsulinizm–hiperamoniemia) (n=1).

Wszyscy pacjenci mieli ograniczenia żywieniowe związane z koniecznością stosowania restrykcyjnej diety terapeutycznej:

- dieta niskobiałkowa (n=8),
- skrobia kukurydziana w dzień i glukoza na noc dojelitowo (n=4),
- dieta niskotłuszczowa (n=1),
- zmodyfikowana dieta Atkinsa (n=1).

1 saszetka preparatu była rozpuszczana w 60 ml wody i podawana raz dziennie (doustnie u 10 pacjentów i przez sondę u 4 pacjentów).

W ocenie dzieci przyjmowany preparat był smaczny, chociaż część wymagała nakłonienia przez opiekuna do jego przyjęcia, a z upływem czasu przestrzeganie zaleceń się zmniejszało (37% dawek nie wykorzystano).

Przyjmowany roztwór był wyczuwalnie ziarnisty i gęstszy niż poprzednie bardziej płynne (jako powód niechęci do jego przyjmowania podano nudności i słaby apetyt).

Podczas trwania badania analizowano próbki krwi celem określenia: poziomu witaminy A, D, kwasu foliowego, miedzi, manganu, cynku, selenu, peroksydazy glutationowej, hemoglobiny, ferrytyny i białka C-reaktywnego (CRP), oraz oceniano wzrost, wagę ciała i ocenę częstotliwości spożywania posiłków (w tym 110 produktów żywnościowych).

W 12 tygodniu badania odnotowano znaczącą poprawę jedynie w przypadku zmiany poziomu selenu ($p = 0,073$).

W przypadku oceny pięciu parametrów wykazano znaczną poprawę względem wartości wyjściowych po 26 tyg. badania:

- kwasu foliowego ($p = 0,01$),
- witaminy E ($p = 0,04$),
- selenu w osoczu ($p = 0,002$),
- selenu w krwi pełnej ($p = 0,04$)
- całkowitego poziomu witaminy D ($p = 0,008$).

W przypadku pozostałych parametrów nie odnotowano znaczących zmian po zakończeniu badania.

Badanie kliniczne NCT02229318

Jednoramiennie badanie otwarte przeprowadzone w USA, którego celem było zbadanie smaku i akceptacji FruitiVits podawanego doustnie przez 7 dni u dzieci w wieku 4-8 lat na diecie ketogenicznej. Do badania włączono 11 pacjentów z napadami padaczki w wieku od 4 do 8 lat (8 dziewczynek i 3 chłopców), rutynowo stosujących kompleksową suplementację mikroskładników odżywczych w ramach swojej diety.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była akceptowalność preparatu oceniana 8-go dnia badania w skali od 1-5: 1 - bardzo lubię, 2 - lubię umiarkowanie, 3 - obojętny, 4 - umiarkowanie nie lubię, 5 - bardzo mi się nie podoba. Drugorzędownym punktem końcowym była ocena łatwości przygotowania preparatu do spożycia oceniana 8-go dnia badania w skali 1-5: 1-bardzo łatwe, 2-umiarkowanie łatwe, 3-ani łatwe, ani trudne, 4-średnio trudne, 5-bardzo trudne.

Wszystkie dzieci oceniły, że przygotowanie nie jest trudne i zostało ono ocenione według skali na 1-3.

Przedstawiono informacje dotyczące liczby dzieci, które oceniło preparat w skali 1-3: za wygląd ($n=8$), zapach ($n=10$), smak ($n=6$), teksturę ($n=6$).

Kryteria włączenia do badania obejmowały: diagnozę wymagającą diety ketogenicznej, dieta ketogeniczna obecnie stosowana, wiek 4-8 lat, rutynowe przyjmowanie kompleksu mikroelementów, karmienie doustne.

Kryteria wykluczenia: dzieci w wieku poniżej 4 lat lub powyżej 9 lat.

Herrero 2020

Celem obserwacyjnego (retro- i prospektywnego), opisowego badania 26 pacjentów pediatrycznych stosujących dietę ketogeniczną od minimum 2 lat (mediana wynosiła 3,91 roku) była ocena długoterminowej skuteczności diety ketogenicznej a także jej skutków ubocznych, zwłaszcza związanych ze wzrostem.

Dzieci w większości (25 pacjentów) chorowały na padaczkę oporną na leczenie, jeden pacjent miał niedobór GLUT-1. Oprócz diety otrzymywały leki przeciwpadaczkowe, a w przypadku stwierdzenia niedoborów przyjmowały także preparaty witaminowe, wapń, witaminę D lub inne suplementy.

W przypadku 19 z 26 pacjentów uzyskano dostęp do danych dot. ankiety żywieniowej przed wprowadzeniem diety ketogenicznej i u trzech z nich stwierdzono niedobór witamin i minerałów (najczęściej wit. D i selenu), jednakże otrzymywali oni suplementy po stwierdzeniu niedoborów.

Po okresie obserwacji (do 6 lat dla 6 pacjentów, a dla 26 pacjentów do 2 lat po rozpoczęciu diety) stwierdzono, że dieta powoduje zmiany w poziomie mikroelementów, ale występujące niedobory są łagodne i łatwe do wyleczenia suplementami diety. Zmiany w poziomie witamin i minerałów stwierdzono w przypadku: wit. A (łagodny niedobór u 6 pacjentów) i E (rzadko), wit. D (łagodny niedobór u 6 pacjentów), cynku (niedobór u 2 pacjentów), selenu (niedobór u 3 pacjentów), karnityny (niedobór u 2 pacjentów). U żadnego z pacjentów nie potwierdzono niedoboru: wit. B12, kwasu foliowego, wapnia, parathormonu, magnezu. W przypadku wykrycia deficytów podawano suplementy.

Bezpieczeństwo

Daly 2016

Podczas trwania badania mediana liczby przyjęć do szpitala wyniosła 1 (0–3), z medianą pobytu w łóżku wynoszącą 3 dni (0–16 dni). Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych z wyjątkiem wymiotów zgłaszanych przez dwoje dzieci z GSD, które zgłaszały wymioty również podczas przyjmowania poprzedniego preparatu witaminowego. Wymioty były związane z chorobami: zapaleniem migdałków i dekompensacją metaboliczną.

Badanie kliniczne NCT02229318

W badaniu nie odnotowano żadnych działań niepożądanych/skutków ubocznych.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Głównym ograniczeniem analizy jest niska jakość dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania FruitiVits, obejmujących niewielką liczbę pacjentów oraz nieodnalezienie dowodów na jego skuteczność dla części ocenianych wskazań.
- Należy zauważyć, iż oceniane wskazania zgodnie ze zleceniem dotyczą głównie małych dzieci, co w znacznym stopniu utrudnia, a w niektórych przypadkach uniemożliwia, przeprowadzenie badań klinicznych nad stosowaniem tego typu produktów.
- Większość z ocenianych wskazań należy do chorób rzadkich, w związku z tym faktem liczebność analizowanych populacji jest niewielka.
- Wnioskowany produkt jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, dlatego też jego dopuszczenie na rynek nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych.
- Pomimo, iż dowody dotyczące stosowania FruitiVits wymienianego jako konkretny środek spożywczy zawierający zestaw witamin i minerałów są ograniczone,

to stosowanie suplementów witamin i minerałów jest zalecane przez odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące ocenianych wskazań.

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 całkowity koszt refundacji środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits dla 16 pacjentów wyniósł 34 214,40 zł.

Cena zbytu netto za opakowanie 30 saszetek wynosiła 475,20 zł.

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.

Dawkowanie produktu FruitiVits jest ustalane indywidualnie ze względu na fakt, iż preparat jest stosowany jako uzupełnienie diety w zróżnicowanych wskazaniach u chorych w różnym wieku. Czas stosowania jest również zależny od stanu klinicznego pacjenta i zalecanego schematu leczenia dietetycznego.

Zgodnie z opinią ekspertów, najczęściej stosuje się od 1/3 saszetki do 1 saszetki preparatu na dobę przez określony indywidualnie okres, który może wynosić od kilku miesięcy do kilku lat, w pojedynczych przypadkach być może całe życie pacjenta.

W związku z powyższym, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu rocznej terapii, a także ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie produktu FruitiVits w ramach importu docelowego.

Na podstawie danych NFZ, MZ oraz opinii ekspertów klinicznych można przypuszczać, że będzie to kilkanaście osób w ciągu roku. Według danych MZ populacja docelowa w 2019 roku wyniosła 16 osób.

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:

- Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015
- Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska)
- International Ketogenic Diet Study Group (IKDSG) 2018
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2012 (aktualizacja 2020)
- American College of Medical Genetics (ACMSG) 2014
- Baumgartner 2014
- Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI) 2019
- Jurecki 2019 (aktualizacja wytycznych SERN/GMDI 2017)
- University Hospitals of Leicester (UHL) 2017

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits jest zalecany w brytyjskich wytycznych Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 jako preparat, który może być stosowany od 3 r.ż., dostarczający pełen zestaw witamin i minerałów, zawierający minimalną ilość węglowodanów, sodu i potasu i charakteryzujący się przyjemnym smakiem. Wytyczne wymieniają też niedostępne w Polsce preparaty: Paediatric Seravit (wszystkie grupy wiekowe), Phlexyvit w saszetkach lub tabletkach (od 10 r.ż.), Forceval Soluble Junior (od 6 r.ż.) i Forceval Soluble (od 12 r.ż.). W przypadku produktu Paediatric Seravit wytyczne zwracają uwagę na jego nieprzyjemny smak.

Pozostałe odnalezione wytyczne nie podają nazw handlowych zalecanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zapewniających suplementację witamin i minerałów.

Ponadto odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną wydaną w 2014 r. przez australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) dla stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1368.2020.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Fruiti Vits proszek, saszetka á 6g, opakowanie po 30 saszetek, we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii metylomalonowej, padaczce lekoopornej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I, homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I, deficycie liazy adenilobursztynianowej, deficycie syntazy karbamylfosforanu (CPS1), LCHAD (niedoborze dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), acydurii propionowej, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 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 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 32/2021 z dnia 15 marca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii metylomalonowej, padaczce lekoopornej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I, homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I, deficycie liazy adenilobursztynianowej, deficycie syntazy karbamylfosforanu (CPS1), LCHAD (niedoborze dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), acydurii propionowej.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady nr 32/2021 z dnia 15 marca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii metylomalonowej, padaczce lekoopornej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I, homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I, deficycie liazy adenilobursztynianowej, deficycie syntazy karbamylfosforanu (CPS1), LCHAD (niedoborze dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), acydurii propionowej.
2. Raport nr OT.4311.24.2020 „FruitiVits we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii metylomalonowej, padaczce lekoopornej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I, homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I, deficycie liazy adenilobursztynianowej, deficycie syntazy karbamylfosforanu (CPS1), LCHAD (niedoborze dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), acydurii propionowej”, data ukończenia: 10 marca 2021 r.