



Rekomendacja nr 135/2021

z dnia 8 grudnia 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów
lecniczych zawierających substancję czynną hydroksykobalamina:
Hydroxocobalamin Acetate Sterop, ampułki à 10mg/2ml;
Hydroxocobalamin, ampułki à 1mg/ml; Vitamin B12 Depot, ampułki
1mg/ml; Megamilbedoce, ampułki à 10 mg/2ml, we wskazaniach:
acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia G, zaburzenia
metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy
metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR)**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksykobalamina (hydroxocobalaminum): Hydroxocobalamin Acetate Sterop, ampułki à 10mg/2ml; Hydroxocobalamin, ampułki à 1mg/ml; Vitamin B12 Depot, ampułki 1mg/ml; Megamilbedoce, ampułki à 10 mg/2ml we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia G, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR).

Uzasadnienie rekomendacji

Przeprowadzono aktualizację analizy klinicznej w celu odnalezienia dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2018 roku przygotowanego w celu wydania rekomendacji nr 48/2018 z dnia 22 maja 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Hydroxocobalamin (hydroxocobalamin acetate), roztwór do wstrzykiwań, ampułka á 1 mg/ml oraz 10 mg/2ml, we wskazaniach: acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G (rekomendacja nr 48/2018).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie typów badań. Niemniej jednak w dalszej części rekomendacji poglądowo przedstawiono wyniki trzech odnalezionych



badaniobserwacyjnych, w tym dotyczących stosowania hydroksykobalaminy we populacjach zgodnych z ocenianymi, które pozostają spójne z dotychczasowym wnioskowaniem.

Warto dodać, że w randomizowanym badaniu Torsvik 2013, włączonym do analizy klinicznej w 2018 r., oceniano odpowiedź na leczenie hydroksykobalaminą u niemowląt z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy. Istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii vs placebo odnotowano w punktach końcowych dotyczących zwracania pokarmu oraz zmiany w percentylach w skali Alberta Infant Motor Scale (AIMS) od początku badania do 1 m-ca po zastosowaniu interwencji. Natomiast w przypadku punktów końcowych dotyczących odmowy przyjmowania pokarmu oraz drgawek nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami. W badaniu włączonym do analizy klinicznej nie oceniano profilu bezpieczeństwa hydroksykobalaminy. Przedstawiono jedynie informację o braku negatywnych skutków po iniekcjach kobalaminy.

Należy podkreślić, że przeprowadzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa hydroksykobalaminy obarczona jest ograniczeniami. Nie odnaleziono dowodów dotyczących wszystkich wskazań wymienionych w zleceniu MZ, a wyłonione podczas aktualizacji doniesienia obejmują jedynie badania obserwacyjne, w których nie wszyscy pacjenci otrzymywali hydroksykobalaminę, a niejednokrotnie stosowali złożone schematy leczenia.

Uwzględniono także, że zgodnie z otrzymanymi danymi dotyczącymi wartości refundacji wnioskowanej technologii znajduje ona zastosowanie w niewielkiej grupie chorych, przez co dalsze finansowanie produktów zawierających hydroksykobalaminę, w ramach importu docelowego, prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego (wg otrzymanych danych w okresie 2020 – październik 2021 produkty zostały sprowadzone dla czternastu pacjentów, a łączna wartość refundacji to około 48 tys. zł).

Odnalezione dowody naukowe, wytyczne i opinie ekspertów klinicznych, wskazują na korzyści ze stosowania produktów zawierających hydroksykobalaminę we wnioskowanych wskazaniach oraz zasadność kontynuowania refundacji w ramach importu docelowego. Schorzenia te należą do chorób rzadkich, dlatego niewielka liczba chorych nie powinna stanowić nadmiernego obciążenia dla budżetu.

W związku z powyższym, mając na uwadze stanowisko Rady Przejrzystości, zasadne wydaje się kontynuowanie finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksykobalaminą (hydroxocobalaminum) we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia G, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksykobalaminę:

- Hydroxocobalamin Acetate Sterop, ampułki à 10 mg/2ml;
- Hydroxocobalamin, ampułki à 1 mg/ml;
- Vitamin B12 Depot, ampułki 1 mg/ml;
- Megamilbedoce, ampułki à 10 mg/2ml,

we wskazaniach:

- acyduria metylomalonowa,
- hiperhomocysteinemia G,
- zaburzenia metabolizmu kobalaminy,
- deficyt kobalaminy C,
- deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR),

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 2021 r., poz. 523 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego deficyt kobalaminy C, acyduria metylomalonowa Mut- i inne są rozpoznaniem szczegółowymi i są one ujęte w grupach rozpoznań: acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminy, zaburzenia kobalaminy.

Zaburzenia metabolizmu kobalaminy

Do zaburzeń metabolizmu kobalaminy zalicza się: wrodzony niedobór czynnika wewnętrznego, zespół Imerslund-Gräsbeck (IGS), homocystynurię bez acydurii metylomalonowej, acydurię metylomalonową, niedobór transkobalaminy, niedobór transkobalaminy typu I, a. Z uwagi na fakt, iż zaburzenia metabolizmu kobalaminy należą do chorób rzadkich, w większości przypadków brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dla populacji polskiej.

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

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

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

Niedobór transkobalaminy (transkobalaminy, TC) - jest zaburzeniem transportu kobalaminy. Zaburzenie to zazwyczaj objawia się w pierwszych kilku miesiącach życia i charakteryzuje się niedokrwistością megaloblastyczną, opóźnieniem wzrastania, wymiotami, osłabieniem i pancytopenią. Dziedziczenie jest autosomalnie recesywne. Dotychczas opisano ponad 40 przypadków niedoboru TC na świecie. Rozpoznanie niedoboru transkobalaminy obejmuje m.in. wyniki badań laboratoryjnych wykazujących pancytopenię (lub izolowaną niedokrwistość megaloblastyczną albo łączne występowanie niedokrwistości i leukopenii) oraz akumulację homocysteiny i kwasu metylomalonowego. Stężenie

metioniny może być obniżone. Na ogół stężenie kobalaminy w surowicy nie jest obniżone (większość kobalaminy we krwi obwodowej jest związana z haptokoryną). Obserwuje się obniżenie zdolności wiązania nienasyconej B12 (badanie należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia witaminą B12) i poziomu holo-TC (aktywnej witaminy B12). Rozpoznanie potwierdza się badaniem ilościowym transkobalaminy całkowitej w surowicy lub osoczu lub przez badanie genetyczne w kierunku mutacji w TCN2. Rozpoznanie po urodzeniu można postawić na podstawie badania surowicy noworodków metodą tandemową spektrometrią mas w celu wykrycia obecności C3 pochodnych karnityny pochodzących z kwasu metylomalonowego. Rozpoznanie różnicowe obejmuje dziedziczne choroby wchłaniania kobalaminy w przewodzie pokarmowym (zespół Imlerslund i Gräsbecka i wrodzony niedobór czynnika wewnętrznego); wrodzone wady komórkowego metabolizmu kobalaminy, w szczególności postaci powodujące współwystępowanie homocystynurii i kwasicy metylomalonowej (cblC, cblD, cblF, cblJ i cblX); niedokrwistość złośliwą. Rozpoznanie prenatalne można postawić albo przez badania genetyczne TCN2 lub przez inkubację amniocytów w pożywce pozbawionej jakichkolwiek źródeł egzogennej transkobalaminy, do której dodano znakowaną radioaktywnie kobalaminę. Mierzy się ilość znakowanej kobalaminy związanej z transkobalaminą. Niedobór transkobalaminy jest ciężką zagrażającą życiu i szybko postępującą chorobą. Leczenie rozpoczęte wcześniej jest bardzo skuteczne i cofa kliniczne i hematologiczne objawy choroby. Przy braku leczenia mogą się rozwinąć niedobór immunologiczny (znaczna hipogammaglobulinemia z brakiem wytwarzania swoistych przeciwciał po stymulacji antygenowej) i zaburzenia neurologiczne (poważne upośledzenie umysłowe, ataksja i deficyty piramidowe).

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

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

Acyduria metylomalonowa (MMA) - jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, 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.

U dzieci objawy najczęściej pojawiają się już w pierwszych dniach życia, najpóźniej po kilku tygodniach życia. Zalicza się do nich: wymioty, odwodnienie, brak apetytu, brak przyrostu masy ciała, senność (zdarza się, że zapadają w śpiączkę), zwiotczenie ciała; drgawki. W przypadku długotrwałych powikłań obserwuje się: niepełnosprawność intelektualną, choroby nerek, zapalenie trzustki. Bez leczenia choroba może prowadzić do śpiączki i śmierci.

Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby.

Późne przypadki MMA mogą wystąpić w każdym wieku (okresie niemowlęcym, dzieciństwie lub nawet później) i mają, bardzo zróżnicowany obraz kliniczny. Rokowania są ogólnie słabe, z wyjątkiem form MMA reagujących na witaminę B12 (głównie MMA cblA), które, jeśli zostaną zdiagnozowane i leczone w odpowiednim czasie mają lepsze rokowania.

Acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę (MA) jest wadą wrodzoną metabolizmu kobalaminy charakteryzującą się nawracającymi śpiączkami katatonicznymi lub przejściowymi wymiotami, odwodnieniem, hipotonią i deficytem intelektualnym, który odpowiada na witaminę B12. Wyodróżnia się trzy typy acydurii metylomalonowej z wrażliwością na kobalaminę: cblA, cblB, cblD - wariant 2 (cblDv2). Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.

Do tej pory zgłoszono ponad 120 pacjentów z cblA, 66 pacjentów z cblB i 6 pacjentów z cblDv2. Częstość występowania MA (wszystkie 3 typy razem) wynosi 1: 48 000 – 1: 61 000 w Ameryce Północnej i 1: 26 000 w Chinach, ale tylko część pacjentów reaguje na kobalaminę.

Rokowanie różni się w zależności od typu MA, przy czym najlepsze jest w przypadku pacjentów z cblA (większość pacjentów jest w dobrym stanie zdrowia do 30. roku życia). Wśród pacjentów, którzy długo żyją z tą chorobą występuje przewlekła niewydolność nerek.

Deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (MTHFR)

Deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu obok zaburzeń przemiany kobalaminy stanowi grupę rzadkich, uwarunkowanych genetycznie chorób metabolicznych określaną łącznie jako zaburzenia remetylacji. Deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu jest przyczyną homocystynurii. W chorobie dochodzi do gromadzenia się homocysteiny w osoczu i zwiększonego wydalania homocystyny, podobnie jak m.in. w kwasicy metylomalonowej z homocystynurią typu C czy zespole Imlerslund-Gräsbeck. Choroba dziedziczona jest autosomalnie recesywnie, a do chwili obecnej opisano ponad 200 pacjentów z tym rozpoznaniem. Do najczęstszych objawów deficytu dehydrogenazy MTHFR należą: hipotonia, zaburzenia żywienia i bezdech. W pierwszym roku życia pojawiają się napady padaczkowe (Paprocka 2018).

Alternatywna technologia medyczna

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

Według opinii jednego z ekspertów klinicznych, technologią medyczną, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej mogłaby zostać zastąpiona przez hydroksykobalaminę jest cyjanokobalamina. Natomiast zdaniem innego eksperta klinicznego obecnie w Polsce brak jest dostępnych technologii (poza dostępnymi w ramach importu docelowego), które mogłyby zostać w rzeczywistej praktyce zastąpione przez hydroksykobalaminę. W ich ocenie dla części chorych terapia tym produktem nie stanowi suplementacji, a aktywną terapię.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. poz. 82) w Polsce aktualnie refundowany jest jeden produkt leczniczy zawierający cyjanokobalaminę (Vitaminum B12 WZF), który można stosować w leczeniu zaburzeń metabolizmu kobalaminy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Z uwagi na fakt, iż żaden produkt leczniczy zawierający substancję czynną hydroksykobalaminą (hydroxocobalaminum) nie jest zarejestrowany na terenie Polski we wnioskowanych wskazaniach, informacje o wnioskowanej technologii medycznej przedstawiono na podstawie podsumowania

charakterystyki produktu leczniczego Hydroxocobalamin (hydroxycobalamine acetate), roztwór do wstrzykiwań, ampułka á 1 mg/ml i 10 mg/2 ml, zarejestrowanego w Wielkiej Brytanii (SPCs).

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

Wskazania rejestracyjne nie odpowiadają w pełni ocenianym wskazaniom. Niemniej należy zauważyć, że oceniane wskazania dotyczą zaburzeń metabolicznych związanych z niedoborem witaminy B12 z objawami anemii.

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 analizy klinicznej została przeprowadzona aktualizacja w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem rekomendacji nr 48/2018. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie typów badań. Niemniej, biorąc pod uwagę, że w 2018 r. dostępne było badanie z wyższego poziomu dowodów, a obecnie takich badań nie odnaleziono, zdecydowano o poglądowym przedstawieniu odnalezionych trzech badań obserwacyjnych przeprowadzonych we wnioskowanych populacjach (przedstawiono dowody dotyczące więcej niż 10 pacjentów):

- Huemer 2019 - retrospektywne badanie obejmujące 238 pacjentów z 47 ośrodków z zaburzeniem remetylacji (wady metabolizmu kobalaminy typu E (cblE), G (cblG), D (cblD) powodujące homocystynurię, niedobór MTHFR – niedobór enzymu reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianu) lub współistniejącymi zaburzeniami remetylacji (deficyt kobalaminy C (cblC), kobalaminy D (cblD), acydurii metylomalonowej, cblF, cblJ). W celu odnalezienia ww. pacjentów autorzy badania przeszukali bazę danych rejestru E-HOD.
- He 2020 - badanie obserwacyjne, przeprowadzone w celu określenia czynników wpływających na zmianę fenotypu i wyniki uzyskiwane przez pacjentów z mutacją homologiczną dla kobalaminy C – MMACHC c.609G >A, które mają wpływ na leczenie i profilaktykę. Oceniano grupę 149 pacjentów: 81 mężczyzn (54,4%) i 68 kobiet (45,6%). W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla pacjentów zdiagnozowanych w okresie prenatalnym (n=2) i badaniach przesiewowych noworodków (n=15).
- Horster 2020 - w publikacji przedstawiono analizę przekrojową danych z The European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD), której celem było określenie zmian klinicznych w przebiegu kwasicy metylomalonowej (całkowitego niedoboru i deficytu mutazy L-metylomalonoylo-CoA (MUT) oraz deficytu kobalaminy A (cblA)). Do badania włączono 123 pacjentów (56 kobiet, 67 mężczyzn) z 17 krajów i 26 ośrodków z potwierdzonym rozpoznaniem kwasicy metylomalonowej (grupa cblA n=28; grupa MUT n=95).

Skuteczność kliniczna

- Huemer 2019 – Pacjenci leczeni byli różnymi dawkami i schematami, w tym zawierającymi hydroksykobalaminę, kwas foliowy, betainę. W badaniu wykazano, że w przypadku pacjentów z deficytem cbIE (n=10), cbIG (n=11), cbID (n=5) i cbIJ (n=1) leczenie przyniosło dobrą odpowiedź biochemiczną. W przypadku osób z deficytem cbIC oraz MTHFR (n=211) między wizytą włączającą do badania a ostatnią wizytą kontrolną „ogólny stan zdrowia i samopoczucie” (cbIC 88%; MTHFR: 80%) oraz „poważne objawy choroby” (cbIC: 81%; MTHFR 72%) u znacznej większości pacjentów zostały ocenione na stabilne lub ulegające poprawie w czasie. Częstość występowania problemów z karmieniem pozostała stabilna. Nagłe zdarzenia neurologiczne występowały istotnie statystycznie rzadziej u pacjentów z cbIC ($p < 0,008$). Częstość występowania wszystkich innych zdarzeń ze strony narządów pozostała bez zmian pomiędzy wizytami. Stężenie kwasu metylomalonowego (u pacjentów z cbIC) i stężenie metioniny były stabilne w czasie leczenia. Poziom metioniny był w normie u leczonych pacjentów, mediana poziomu kwasu metylomalonowego w moczu uległa poprawie, ale nadal była podwyższona (103 mmol/mol kreatyniny). Całkowite stężenie homocysteiny we krwi nie różniło się istotnie pomiędzy rozpatrywanymi wizytami.

We wnioskach z badania jego autorzy zwrócili uwagę, że chociaż na podstawie badania można ogólnie potwierdzić skuteczność zastosowanego leczenia to nie ma możliwości wyciągnięcia wniosków na temat działania pojedynczych leków/schematów, ze względu na dużą niejednorodność zastosowanego leczenia.

- He 2020 - Badanie wykazało, że u dwóch noworodków zdiagnozowanych w okresie prenatalnym leczenie wprowadzono od pierwszego dnia życia i obecnie (3 i 11 lat) dzieci charakteryzują się prawidłowym rozwojem fizycznym i neuropoznawczym. Nie zaobserwowano nieprawidłowości w badaniu wzroku. Matki będąc w ciąży otrzymywały doustnie metylokobalaminę (1 mg/doba), L-karnitynę oraz zestaw multiwitamin. W przypadku 10 pacjentów zdiagnozowanych w badaniach przesiewowych, u których wdrożono leczenie w ciągu pierwszych 15 dni życia (domięśniowo kobalamina, doustnie L-karnityna i betaina) badanie wykazało, że obecnie u tych dzieci w wieku od 2-8 lat obserwuje się prawidłowy rozwój psychomotorycznym i fizyczny. W 5 pozostałych przypadkach w których rodzice odmówili leczenia konsekwencją były poważne opóźnienia w rozwoju u wszystkich dzieci, u dwóch pacjentów zdiagnozowano wodogłowie, u jednego dziecka pojawiły się drgawki. Objawy rozwinęły się między 1. a 4. miesiącem życia.

We wnioskach z badania jego autorzy podkreślili, że w przypadku dzieci, u których wcześniej wdrożono leczenie obserwowano prawidłowy rozwój fizyczny i neuropoznawczy, a w sytuacji braku rozpoczęcia leczenia u dzieci dochodziło do poważnego opóźnienia w rozwoju.

- Horster 2020 – W badaniu wykazano, iż 27 z 28 pacjentów z deficytem cbIA leczonych kobalaminą (w tym 15 leczonych hydroksykobalaminą) zareagowało na leczenie i tylko 1 pacjent z 12 leczonych hydroksykobalaminą w grypie MUT.

Na podstawie przeprowadzonego badania jego autorzy wskazali we wnioskach, iż odpowiednio wczesne wdrożenie suplementacji hydroksykobalaminą u odpowiadających na leczenie pacjentów ma kluczowe znaczenie dla opóźnienia, a nawet zapobiegania przewlekłej niewydolności nerek.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

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

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

Ograniczenia analizy

Nie odnaleziono dowodów dotyczących wszystkich ocenianych wskazań. Dla części wskazań również nie odnaleziono dowodów naukowych w ramach wyszukiwania przeprowadzonego podczas pracy nad rekomendacją nr 48/2018. Obecnie wyszukane doniesienia obejmują jedynie badania obserwacyjne, w których nie wszyscy pacjenci otrzymywali hydroksykobalaminę, a niejednokrotnie stosowali złożone schematy leczenia, stąd brak jest możliwości wnioskowania o skuteczności stosowania samej hydroksykobalaminy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 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.

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 ocenianymi produktami leczniczymi.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ cena analizowanych produktów wynosi:

- Hydroxocobalamin Acetate Sterop, ampułki á 10 mg/2 ml, opakowanie – 3 ampułki – 77,90 PLN,
- Hydroxocobalamin, ampułka á 1 mg/ml, opakowanie – 5 ampułek – 100,00 PLN,
- Vitamin B12 Depot, ampułki 1 mg/ml, opakowanie – 10 ampułek – 63,19 PLN,
- Megamilbedoce, ampułki á 10 mg/2 ml, opakowanie – 10 ampułek – 41,04 PLN.

Ponadto z danych wskazanych w zleceniu MZ wynika, że łączna kwota zgód na refundację produktów zawierających hydroksykobalaminę w okresie 1 stycznia 2020 – 1 października 2021 r. wyniosła ok. 48 tys. PLN netto (bez uwzględnienia marży hurtowej), natomiast w latach 2016 - luty 2018 (sprowadzono Hydroxocobalamin á 1 mg/ml i 10 mg/2 ml) wyniosła ok. 36 tys. PLN netto. W latach 2016 - luty 2018 liczba osób ubiegających się o refundację wyniosła 9 (sprowadzono łącznie 565 opakowań produktów), natomiast w latach 2020 – październik 2021 liczba ta wzrosła i wyniosła 14 osób (613 opakowań analizowanych produktów).

Należy jednocześnie zauważyć, iż w analizowanych latach nie sprowadzono żadnego produktu dla pacjenta we wskazaniu określonym jako deficyt kobalaminy C, co nie wyklucza, iż pacjenci z tym wskazaniem otrzymywali lek w ramach szerszego wskazania obejmującego zaburzenia metabolizmu kobalaminy.

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 2021 r., poz. 523. z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

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

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W ramach aktualizacji wytycznych klinicznych i rekomendacji towarzystw naukowych względem rekomendacji nr 48/2018 odnaleziono 1 konsensus ekspertów z 2021 r. dotyczący diagnostyki i leczenia acydurii metylomalonowej (MMA) i propionowej (PA). W dokumencie zarekomendowano stosowanie pozajelitowo witaminy B12 u wszystkich pacjentów z podejrzeniem acydurii metylomalonowej. Nie odniesiono się jednak do preferowanego związku. Dokument ten jest spójny z wytycznymi uwzględnionymi we wcześniejszej rekomendacji.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1997.2021.1.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksykobalamina: Hydroxocobalamin Acetate Sterop, ampułki à 10mg/2ml; Hydroxocobalamin, ampułki à 1mg/ml; Vitamin B12 Depot, ampułki 1mg/ml; Megamilbedoce, ampułki à 10 mg/2ml, we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia G, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 135/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroxocobalaminum we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia G, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 135/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroxocobalaminum we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia G, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR)
2. Nr: OT.4211.33.2021 „Produkty lecznicze zawierające hydroksykobalaminę we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia G, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR)”. Data ukończenia: 24.11.2021 r. (aneks do opracowania nr: OT.4311.15.2018)