



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroxocobalaminum:

- *Hydroxycobalamin Acetate Sterop, ampułki á 10 mg/2 ml,*
- *Hydroxocobalamin, ampułka á 1 mg/ml,*
- *Vitamin B12 Depot, ampułki 1 mg/ml,*
- *Megamilbedoce, ampułki á 10 mg/2 ml,*

we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia G, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

W 2018 roku Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowała, a prezes AOTMIT pozytywnie zarekomendował produkty hydroksykobalaminy we wskazaniach: acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G. W ramach obecnie rozpatrywanych wskazań Ministerstwo Zdrowia zawnioskowało o uwzględnienie dodatkowo deficytu kobalaminy C i deficytu reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR), które stanowią grupę rzadkich chorób metabolicznych, określanych łącznie jako zaburzenia remetylacji. Dodatkowo, zlecenie MZ z 2018 r. dotyczyło jedynie produktu leczniczego Hydroxocobalamine (hydroxycobalamine acetate), roztwór do wstrzykiwań, ampułka á 1 mg/ml oraz 10 mg/2 ml, natomiast obecnie zlecenie dotyczy szerszej gamy produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksykobalamina, tj. Hydroxycobalamin Acetate Sterop, ampułki á 10 mg/2 ml, Hydroxocobalamin, ampułka á 1 mg/ml, Vitamin B12 Depot,



ampułki 1 mg/ml, Megamilbedoce, ampułki á 10 mg/2 ml. Powyższe produkty charakteryzują się takim samym stężeniem hydroksykobalaminy, jak produkty oceniane w 2018 r.

Dowody naukowe

Retrospektywne badanie Huemer 2019 obejmowało 238 pacjentów, z 47 ośrodków, z zaburzeniem remetylacji (wady metabolizmu kobalaminy typu E (cbIE), G (cbIG), D (cbID) powodujące homocystynurię, niedobór MTHFR lub współistniejącymi zaburzeniami remetylacji (deficyt kobalaminy C (cbIC), kobalaminy D (cbID) i acyduirii metylomalonowej, cbIF, cbIJ). Pacjenci leczeni byli różnymi dawkami i schematami, w tym zawierającymi hydroksykobalaminę, kwas foliowy i betainę. W badaniu wskazano, iż pacjenci z deficytem cbIE, cbIG i cbII uzyskali dobrą biochemiczną odpowiedź na leczenie. U pacjentów z deficytem cbIC i MTHFR uzyskano stabilizację bądź poprawę objawów. Autorzy wskazali, 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.

W obserwacyjnym badaniu He 2020 oceniano 149 pacjentów z mutacją homologiczną dla kobalaminy C – MMACHC c.609G >A. Zauważono, że u dzieci (17 analizowanych pacjentów), u których wcześniej wdrożono leczenie hydroksykobalamina, obserwowano prawidłowy rozwój fizyczny i neuropoznawczy. W przypadku braku rozpoczęcia leczenia dochodziło do poważnego opóźnienia w rozwoju.

W badaniu Horster 2020, przedstawiającym analizę przekrojową danych z The European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases, dotyczących pacjentów z kwasicą metylomalnową (deficyt cbIA (28 pacjentów) i niedoborem mutazy L-metylomalonilo-CoA (MUT) (95 pacjentów)), wykazano, iż 27 z 28 pacjentów z deficytem cbIA, leczonych kobalamina (w tym 15 leczonych hydroksykobalamina) zareagowało na leczenie, zaś tylko 1 pacjent z 12 leczonych hydroksykobalminą w grypie MUT. Autorzy badania wysnuli wniosek, iż odpowiednio wczesne wdrożenie suplementacji hydroksykobalamina, u odpowiadających na leczenie pacjentów, ma kluczowe znaczenie dla opóźnienia, a nawet zapobiegania przewlekłej niewydolności nerek.

W randomizowanym badaniu Torsvik 2013, włączonym do analizy klinicznej w 2018 r., oceniano odpowiedź na leczenie hydroksykobalamina u niemowląt z hiperhomocysteinemią w porównaniu z grupą niemowląt nieotrzymującą hydroksykobalaminy i grupą niemowląt bez hiperhomocysteinemi. Zauważono większą poprawę w zwracaniu pokarmu w grupie hydroksykobalaminy (69%) niż w grupie placebo (29%) ($p=0,003$). Dodatkowo, w grupie hydroksykobalaminy

znacznie więcej niemowląt (81%) osiągnęło wyższy wynik w skali Alberta Infant Motor Scale (AIMS) niż w grupie placebo (41%) ($p=0,002$).

W zakresie bezpieczeństwa, autorzy badania Torsvik 2013 zawarli informację o braku negatywnych skutków po iniekcjach kobalaminy. Z ChPL wynika, że rzadko i bardzo rzadko mogą występować zdarzenia niepożądane, takie jak: reaktywna trombocytoza w anemii megaloblastycznej, swędzenie, wysypka, arytmia związana z hipokalemią, mdłości, wymioty, biegunka, gorączka, zawroty głowy, zdarzenia w miejscu podania, w tym ból, zaczerwienienie, świąd, obrzęk, uderzenia gorąca, dreszcze, złe samopoczucie, ból, ból głowy, zaburzenia czucia (parestezje), drżenia, chromaturia, wykwity pęcherzowe i trądzikopodobne. Natomiast nie wymieniono żadnych zdarzeń, które występowały bardzo często, często lub niezbyt często. Na stronach URPL, FDA i EMA nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków zawierających hydroksykobalaminę.

W ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych, przeprowadzonego w 2018 r., autorzy raportu uwzględnili 6 dokumentów wytycznych. W wyniku obecnego wyszukiwania, odnaleziono 1 konsensus ekspercki dotyczący diagnostyki i leczenia acydurii metylomalonowej i propionowej. W odnalezionym konsensusie ekspertów z 2021 r. zarekomendowano stosowanie pozajelitowo witaminy B12 u wszystkich pacjentów z podejrzeniem acydurii metylomalonowej. W ramach analizy z 2018 r. odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych, w tym dwie (europejską EHOD 2017 i brytyjską BSH 2014) dotyczące leczenia zaburzeń metabolizmu kobalaminy oraz hiperhomocysteinemii oraz 4 (brytyjskie BIMDG 2015, 2017 i NECoMP 2013 oraz międzynarodową GDG 2014) dotyczące leczenia acydurii metylomalonowej. Wszystkie odnalezione wytyczne zalecały stosowanie hydroksykobalaminy podawanej domięśniowo w leczeniu zaburzeń metabolizmu kobalaminy oraz acydurii metylomalonowej z wrażliwością na kobalaminę.

Zdaniem ekspertów klinicznych, w acydurii metylomalonowej kobalaminozależnej i innych zaburzeniach wewnątrzkomórkowego metabolizmu kobalaminy, stosowanie hydroksykobalaminy jest leczeniem z wyboru, które należy podjąć jak najwcześniej. Eksperci wskazali również, że import docelowy jest jedyną ścieżką uzyskania refundowanych produktów zawierających hydroksykobalaminę.

Dodać należy, że analiza kliniczna jest obarczona wieloma ograniczeniami. Nie odnaleziono dowodów dotyczących wszystkich wskazań wymienionych w zleceniu MZ, a odnalezione doniesienia obejmują jedynie badania obserwacyjne, w których nie wszyscy pacjenci otrzymywali hydroksykobalaminę, a niejednokrotnie stosowano złożone schematy leczenia.

Problem ekonomiczny

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). 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.

Główne argumenty decyzji

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.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację nr: Nr: OT.4211.33.2021 (Aneks do opracowania nr: OT.4311.15.2018) „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.