



Rekomendacja nr 130/2021

z dnia 8 grudnia 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA Supplement, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, saszetki 12,5 g, we wskazaniu: hiperamonemia

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA Supplement, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, saszetki 12,5 g, we wskazaniu: hiperamonemia.

Uzasadnienie rekomendacji

W 2013 r. środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) EAA Supplement był oceniany w Agencji we wskazaniu hiperamonemia pierwotna, należy zauważyć, że zarówno stanowisko Rady Przejrzystości (nr 193/2013) jak i rekomendacja Prezesa Agencji (nr 124/2013) były pozytywne.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi (europejskimi i światowymi) w przypadku wystąpienia hiperamonemii rekomenduje się zastosowanie diety niskobiałkowej, leków obniżających poziom azotu w cyklu mocznikowym, tj. benzoesanu sodu i/lub fenylomaślanu sodu, suplementacji argininy i/lub cytruliny, suplementacji EAA. Suplementacja EAA jest konieczna, gdy tolerancja na białka pochodzące z żywności jest zbyt niska. Stosowanie EAA powinno zapewnić od 20% do 30% całkowitego spożycia białka. Ponadto również eksperci kliniczni w swoich opiniach wskazali na konieczność stosowania zindywidualizowanych schematów dietetycznych zawierających EAA oraz ułatwienia dostępu pacjentów do suplementów niezbędnych aminokwasów.

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych zidentyfikowano jedno retrospektywne, wielośrodkowe badanie obserwacyjne (Molema 2019) którego autorzy sugerują, że mieszanki aminokwasów przynoszą korzystne skutki pacjentom w stabilnym okresie choroby. Wyniki analizy należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na m.in. niską jakość przedstawionych dowodów czy brak analizy bezpieczeństwa.



Uwzględniono także, że zgodnie z otrzymanymi danymi dotyczącymi wartości refundacji wnioskowanej technologii śsspż EAA Supplement znajduje zastosowanie w niewielkiej grupie chorych, przez co dalsze finansowanie produktu, w ramach importu docelowego, prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego (wg otrzymanych danych w 2021 r. produkt został sprowadzony dla sześciu pacjentów, a łączna wartość refundacji to niewiele ponad 46 tys. zł.).

Ponadto należy zauważyć, że aktualnie ze środków publicznych brak jest refundowanych produktów we wskazaniu hiperamonemia.

Mając na uwadze powyższe oraz stanowisko Rady Przejrzystości zasadnym wydaje się finansowanie ze środków publicznych śsspż EAA Supplement we wskazaniu hiperamonemia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA Supplement, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, saszetki 12,5 g, we wskazaniu: hiperamonemia 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).

Problem zdrowotny

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). W połączeniu z objawami klinicznymi jest traktowany jako stan nagły. Przyczyny gromadzenia amoniaku mogą być pierwotne (wrodzone) lub wtórne (np. na skutek innych zaburzeń, pośrednio wpływających na cykl mocznikowy).

Częstość występowania hiperamonemii szacuje się na 1:35 000 – 1:69 000 żywych urodzeń.

Objawy kliniczne w zaburzeniach cyklu mocznikowego mogą mieć przebieg ostry, przewlekły i występować z przerwami, o różnym nasileniu od lekkich, ustępujących samoistnie do bardzo ciężkich. Objawy ostre to najczęściej: zaburzenia świadomości; ostra encefalopatia; napady drgawek i ataksja; epizody udaropodobne; przemijająca utrata wzroku; wymioty i brak apetytu; niewydolność wątroby, koagulopatia; niewydolność wielonarządowa; niewydolność krążenia obwodowego; objawy psychiatryczne (omamy, paranoja, zmiany emocjonalne lub osobowości); „psychoza poporodowa”. Objawami przewlekłymi są w szczególności: dezorientacja, letarg, zawroty głowy; bóle głowy, migreny, drżenie, ataksja, dysartia, asteriksje; trudności w uczeniu się, zaburzenia poznawcze, zapalenie skóry.

Wczesna diagnoza, odpowiednie prowadzenie i leczenie epizodów hiperamonemii pozwalają uniknąć powikłań. Mimo to długotrwałe powikłania (tj. opóźnienie rozwoju, zaburzenia neurologiczne, choroby wątroby) są dość częste i mają negatywny wpływ na jakość i długość życia.

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie wytycznych klinicznych w leczeniu hiperamonemii stosuje się dietę niskobiałkową, leki obniżające poziom azotu w cyklu mocznikowym, tj. benzoesan sodu i/lub fenyloalanin, suplementację argininy i/lub cytruliny, suplementację EAA. Suplementacja EAA jest konieczna, gdy tolerancja na białka pochodzące z żywności jest zbyt niska. Stosowanie EAA powinno zapewnić od 20% do 30% całkowitego spożycia białka.

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) aktualnie ze środków publicznych brak jest refundowanych produktów we wskazaniu hiperamonemia.

W analizowanym wskazaniu w imporcie docelowym poza śspsż EAA Supplement sprowadzono także inne produkty, tj. Arginine 2000, Dialamina, Cyturylina, Essential Amino Acid Mix, Isoleucine 50, L-Lysine, MCT Peptide, Milupa UCD 2 prima, Milupa Basic-p, UCD Amino 5, UCD Anamix Junior, UCD Trio.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt EAA Supplement nie jest zarejestrowany jako lek przez EMA na terenie Unii Europejskiej, natomiast jest dostępny w niektórych krajach jako środek dietetyczny specjalnego przeznaczenia żywieniowego (w Polsce niedostępny w sprzedaży).

Zgodnie z ulotką producenta oceniany śspsż jest mieszanką aminokwasów egzogennych uzupełnioną witaminami i minerałami. Produkt ten jest przeznaczony do postępowania dietetycznego w zaburzeniach cyklu mocznikowego (UCD) i innych zaburzeniach metabolizmu białek, przy których wskazane są aminokwasy egzogenne. Preparat przeznaczony jest dla pacjentów od 3. roku życia.

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 zostało przeprowadzone wyszukiwanie dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stanowiących uzupełnienie diety w niezbędne aminokwasy (essential amino acids) w zapobieganiu hiperamonemii.

Do analizy włączono jedną publikację Molema 2019 - retrospektywne, wielośrodkowe badanie obserwacyjne na podstawie europejskiego rejestru EIMD. W ramach badania przeprowadzono ocenę stosowania suplementacji aminokwasów i kontroli stanu zdrowia u pacjentów z acyduriami organicznymi (OAD, N=271) oraz u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD, N=361). W ramach tej analizy przedstawiono wyniki dla pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Czas obserwacji dotyczył pacjentów zarejestrowanych w bazach między 01.02.2011 i 20.05.2016.

Oceniane punkty końcowe dotyczyły:

- stężenia aminokwasów w osoczu;
- ilości białka zalecanej u osób z zaburzeniami OAD i UCD.

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami badania u 277 (76%) spośród 361 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego raportowano stężenie aminokwasów rozgałęzionych. Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują na brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących mieszankę aminokwasów (AAM) oraz niestosujących AAM, niezależnie od rozpoznanej jednostki chorobowej, w zakresie stężenia rozgałęzionych aminokwasów w osoczu (L-walina, L-izoleucyna, L-leucyna, L-arginina) w podgrupach pacjentów z UCD (podgrupa kobiet z niedoborem OTC (ang. ornithine transcarbamylase), podgrupa mężczyzn z niedoborem OTC + pacjenci niedoborem CPS1 (ang. carbamoyl phosphate synthetase 1) + pacjenci z zespołem HHH (ang. hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria)).

Stosunek aminokwasów (L-izoleucyna: L-leucyna: L-walina) w osoczu u ogółu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w badaniu wyniósł 1:1,7:3,7 (wartość referencyjna: 1:2:4). U pacjentów, którzy otrzymywali mieszankę aminokwasów przeznaczoną dla pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego stosunek ww. aminokwasów wyniósł 1:1,7:3,7, a u pacjentów, którzy nie otrzymywali mieszanki aminokwasów 1:1,9:3,7.

Wyniki badania wskazują, że pacjenci z objawowymi zaburzeniami cyklu mocznikowego otrzymujący suplementację mieszankami aminokwasów (AAM) mieli przepisane istotnie statystycznie mniejsze ilości naturalnego białka w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi suplementacji AAM (wynik testu sumy rang Wilcoxon (Ws) w przypadku podgrupy ASS-D (ang. argininosuccinate synthetase), ASL-D (ang. argininosuccinate lyase): Ws=1243,5, znormalizowany rozkład (Z)=-3,339, p=0,001; w przypadku podgrupy OTC-D male, CPS1, HHH: Ws=767,5, Z=-4,666, p<0,001) oraz mniejsze ilości naturalnego białka w porównaniu z rekomendowanymi względem pacjentów bezobjawowych (w przypadku podgrupy ASS-D, ASL-D Ws=4158,0, Z=-2,832, p=0,005). Dzięki suplementacji AAM (mediana dawki 0,28 g/kg/dzień), całkowita ilość białka przepisywana pacjentom była zgodna z międzynarodowymi wytycznymi.

Podczas badania zaobserwowano duże różnice pomiędzy poszczególnymi krajami w zakresie ilości przepisywanego białka. W Polsce stwierdzono wysoki odsetek przepisywanego białka naturalnego (mediana wyniosła 147% całkowitego zalecanego dziennego spożycia białka, podczas gdy mediana dla wszystkich badanych krajów wyniosła 106% zalecanego dziennego spożycia). Mediana ilości przepisane białka syntetycznego w Polsce stanowiła 14% całkowitego przepisane białka i była najniższa spośród wszystkich ocenianych krajów (mediana dla wszystkich krajów wyniosła 32% całkowitego przepisane białka).

Zgodnie z informacjami przedmiotowymi w badaniu, u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego przepisywane przez lekarzy spożycie naturalnego białka było często bliskie wartości zalecanego dziennego spożycia (RDA), a preskrypcja białka całkowitego często przekraczała RDA. Mogło to być spowodowane faktem, iż podczas badania oceniano przepisywaną ilość białka, która nie musi być równa ilości białka spożytego. Kilku pacjentów miało zalecone spożycie naturalnego białka przekraczające 200% RDA, co może podnosić ryzyko hiperamonemii oraz choroby nerek. Ryzyko wystąpienia niskiego stężenia aminokwasów rozgałęzionych w osoczu jest najwyższe u pacjentów otrzymujących fenylomaślan sodu.

Zgodnie z wnioskami autorów, mieszanki aminokwasów przynoszą korzystne skutki pacjentom w stabilnym okresie choroby.

Bezpieczeństwo

W ramach badania nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa stosowania mieszanek aminokwasów, a jedynie porównano stężenie wybranych aminokwasów w osoczu (głównie aminokwasów rozgałęzionych – BCAA).

Ograniczenia analizy

Wyniki analizy należy traktować z ostrożnością ze względu na niską jakość przedstawionych dowodów, zróżnicowanie stosowanych mieszanek aminokwasów, ograniczenie dotyczące analizy podgrup (typ zaburzenia, kraj pochodzenia, wiek pacjentów itp.), brak analizy bezpieczeństwa.

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.

Z danych otrzymanych w zleceniu MZ wynika, że cena śspz EAA Supplement, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 12,5 g, opakowanie 50 saşetek, wynosi 1 150,86 zł i jest szacunkową ceną brutto sprzedaży leku do apteki zawierającą marżę hurtową (dane nt. ceny pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 12.10.2021 r.).

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 przedstawionych przez ekspertów klinicznych oszacowań wynika, że populacja pacjentów z hiperamonemią pierwotną jest nieliczna. W ocenie jednego z nich liczba zdiagnozowanych przypadków to 38, drugiego 85, natomiast trzeci ekspert wskazał, że jest to 200 przypadków. Biorąc pod uwagę możliwość stwierdzenia u jednego pacjenta kilku zaburzeń cyklu mocznikowego jednocześnie, liczebność grupy docelowej nie powinna przekraczać 100 osób, maksymalnie 15 nowych przypadków rocznie.

Zgodnie natomiast z danymi otrzymanymi w zleceniu MZ w 2020 r. na refundację produktu EAA Supplement we wskazaniu: hiperamonemia wydano kwotę 46 034,40 zł. - 8 zgód dla 6 pacjentów (40 opakowań).

Z uwagi na brak dokładnych danych o populacji docelowej, a także danych odnośnie wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta - umożliwiających określenie potencjalnego zużycia wnioskowanego śsspż - odstąpiono od oszacowania wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki płatnika publicznego 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

Odnaleziono 4 publikacje odnoszące się do wskazania hiperamonemia (Häberle 2019, polskie zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019, Clinical Paediatric Dietetics 2015, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2018).

Zalecenia w przypadku wystąpienia hiperamonemii rekomendują zastosowanie diety niskobiałkowej, leków obniżających poziom azotu w cyklu mocznikowym, tj. benzoesu sodu i/lub fenylomaślanu, suplementacji argininy i/lub cytruliny, suplementacji EAA. Suplementacja EAA jest konieczna, gdy tolerancja na białka pochodzące z żywności jest zbyt niska. Stosowanie EAA powinno zapewnić od 20% do 30% całkowitego spożycia białka.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych śsspż EAA Supplement w leczeniu hiperamonemii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45341.990.2021.1.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania

zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA Supplement, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, saszetki 12,5 g, we wskazaniu: hiperamonemia, 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.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 130/2021 z dnia 22 listopada 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA Supplement we wskazaniu: hiperamonemia.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2021 z dnia 22 listopada 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA Supplement we wskazaniu: hiperamonemia.
2. Raport nr: OT.4211.34.2021 „EAA Supplement we wskazaniu: hiperamonemia”, data ukończenia: 16 listopada 2021 r.