



Rekomendacja nr 4/2022

z dnia 18 stycznia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Complete Amino Acid Mix we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD)

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Complete Amino Acid Mix we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD).

Uzasadnienie rekomendacji

Oceniany produkt jest przeznaczony do postępowania dietetycznego w stanach wymagających suplementacji białka w postaci aminokwasów m.in. w ciężkich przypadkach nieprawidłowego wchłaniania lub alergii. Przeprowadzono zatem wyszukiwanie zaleceń dotyczących alergii na białko mleka krowiego, która występuje w analizowanym wniosku. Wszystkie odnalezione wytyczne dotyczące stosowania mieszanek mlekozastępczych u dzieci z tym typem alergii potwierdzają zasadność stosowania preparatów mlekozastępczych opartych na mieszaninie aminokwasów (AAF). Ponadto w odnalezionych wytycznych klinicznych wskazuje się, że codzienne spożycie białka u osób z deficytem VLCAD powinno być wyższe niż to zalecane dla wieku. W rekomendacji znajdują się zestawienia zalecanego całkowitego spożycia tłuszczów (całkowity, długołańcuchowy i średniołańcuchowy) i białka, a także zapotrzebowania energetycznego dla osób z VLCAD.

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono jedno retrospektywne, wielośrodkowe badanie stanowiące opis złożonego postępowania medycznego i żywieniowego u trzech pacjentów z ciężkimi zaburzeniami utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD. U pacjentów stosowano terapię polegającą na podawaniu formuły niezawierającej MCT (w celu suplementacji witamin/minerałów/węglowodanów/aminokwasów) łącznie z innymi terapiami. W przypadku jednego pacjenta uczestniczącego w badaniu w formule uwzględniono śsspż Complete Amino Acid Mix.



Aktualnie ze środków publicznych refundowane są środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierające MCT (Bebilon pepti MCT) we wskazaniu „zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergię pokarmowe i biegunki przewlekłe”. Niezależnie od powyższego w opinii eksperta klinicznego, aktualnie refundowane technologie medyczne (środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) nie stanowią alternatywy dla opiniowanego preparatu, jako że mają inny skład lub profil wskazań do zastosowania.

Zgodnie z otrzymanymi danymi dotyczącymi ceny za opakowanie (200 g) środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Complete Amino Acid Mix koszt refundacji wnioskowanej technologii wyniósłby w skali pół roku 4 545,80 zł dla jednego pacjenta. Do szacowania wpływu na budżet przyjęto pół roczny okres z uwagi na fakt, że zdaniem eksperta klinicznego (prowadzący pacjenta, którego dotyczy zlecenie), obecnie nie jest możliwe określenie całkowitego czasu leczenia. W jego ocenie jeśli zaprojektowana dieta okaże się skuteczna, leczenie to powinno być kontynuowane.

Mając na uwadze powyższe oraz stanowisko Rady Przejrzystości, a także dodatkową opinię przekazaną przez eksperta klinicznego dotyczącą problemu zdrowotnego oraz opcjonalnych technologii medycznych, za zasadne uznaje się wydanie zgody na refundację ze środków publicznych śssp Complete Amino Acid Mix we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD) z jednoczesną alergią pokarmową na białko mleka krowiego. Dodatkowo celowym wydaje się monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Complete Amino Acid Mix we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD) na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (*ang. very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency*, VLCAD) należy do grupy zaburzeń zużytkowania wolnych kwasów tłuszczowych spowodowanych upośledzeniem ich utleniania wewnątrzmitochondrialnego (zaburzenia β -oksydacji kwasów tłuszczowych).

Deficyt VLCAD dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny. Jest on spowodowany mutacją w genie ACADVL (17p13.1), która prowadzi do zaburzenia funkcji mitochondrialnej beta-oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych

Częstość występowania deficytu VLCAD szacuje się na około 1/40 000 do 1/110 000 żywych urodzeń. Wg Orpha.net na świecie zostało zareportowanych 400 przypadków deficytu VLCAD (nie podano okresu, w jakim zbierano dane). Częstość występowania deficytu VLCAD w Niemczech wynosi 1/50 000.

Objawy kliniczne deficytu VLCAD to m.in.: hipoglikemia hipoketotyczna, dysfunkcja wątroby, kardiomiopatia, dysfunkcja wątroby bez kardiomiopatii. Objawy zaburzenia β -oksydacji kwasów

tłuszczowych ujawniają się w okresach zwiększonego katabolizmu (infekcja, gorączka, stres) oraz niedostatecznego dopływu energii (wymioty, wysiłek fizyczny, nagła operacja).

VLCAD może być śmiertelny, rokowanie jest dużo korzystniejsze w przypadku łagodniejszych fenotypów pod warunkiem, że przestrzegane są zalecenia.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu deficytów LCHAD i VLCAD zalecana jest dieta z ograniczeniem tłuszczów, przede wszystkim długiłańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT, ang. *long chain triglycerides*), z jednoczesną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT, ang. *medium chain triglycerides*).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. aktualnie ze środków publicznych w programie lekowym B. 109. Leczenie uzupełniające l-karnityną w wybranych chorobach metabolicznych finansowany jest jeden preparat (substancja czynna: L-carnitine), oraz w aptece na receptę we wskazaniu „Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe” dostępne są środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ): Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo, Bebilon pepti MCT, Humana SL i Infatrini Peptisorb.

W opinii eksperta klinicznego, aktualnie refundowane technologie medyczne (środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) nie stanowią alternatywy dla ocenianego preparatu, jako że mają inny skład lub profil wskazań do zastosowania.

W analizowanym wskazaniu w imporcie docelowym dotychczas sprowadzano MCT Oil, MCT Peptide, Milupa Basic-F, Lipistart, Liquigen, MCT Procal, Monogen.

Opis wnioskowanego świadczenia

Complete Amino Acid Mix jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Zgodnie z ulotką producenta oceniany śsspż to sproszkowana mieszanka aminokwasów. Produkt jest przeznaczony do postępowania dietetycznego w stanach wymagających suplementacji białka w postaci aminokwasów m.in. w ciężkich przypadkach nieprawidłowego wchłaniania lub alergii.

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 środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Complete Amino Acid Mix we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy bardzo długiłańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD).

Do anlizy włączono badanie retrospektywne Norris 2021, stanowiące opis złożonego postępowania medycznego i żywieniowego u trzech pacjentów z ciężkimi zaburzeniami utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD. U pacjentów stosowano, m.in. terapię polegającą na podawaniu formuły niezawierającej MCT (w celu suplementacji witamin/minerałów/węglowodanów/aminokwasów) łącznie z innymi terapiami. Populacja obejmowała trzech pacjentów (N=3), w tym dwóch z VLCADD (n=2) i jednego z CACTD (n=1), leczonych przez 5 lat lub krócej (ocena odległa wyników jest nadal w toku). Pacjenci byli ściśle obserwowani i regularnie monitorowani kardiologicznie i laboratoryjnie. W badaniu Norris 2021 u jednego pacjenta (nr 1) w ramach formuły stosowano preparat Complete Amino Acid Mix.

Skuteczność kliniczna

W trakcie terapii obserwowano niższe wskaźniki hospitalizacji z powodu osłabienia dekomensacji metabolicznej (np. hipoglikemii, kwasicy mleczanowej, hiperamonemii). Odsetek hospitalizacji z powodu rabdomiolizy był niższy u wszystkich trzech pacjentów. Wartości diagnostyczne acylkarnityny nie uległy znaczącej poprawie u żadnego z pacjentów po rozpoczęciu terapii; pacjenci 1 i 2 nadal mieli podwyższone stężenie C14:1, a pacjent 3 nadal miał podwyższone stężenie C16 i C18:1. U pacjenta 3 występował chronicznie podwyższony poziom C10-acylokarnityny podczas suplementacji MCT, który unormował się po odstawieniu oleju MCT i rozpoczęciu stosowania terapii. Zdaniem autorów dane te sugerują, że MCT jest niekompletnie metabolizowane u pacjentów z CACTD w porównaniu z pacjentami z LC-FAODs i dlatego może nie być idealnym podstawowym źródłem energii. W ich ocenie toksyczność C10-acylokarnityny i związanych z nimi kwasów dikarboksylowych wymaga dalszych badań. W badaniu wskazuje się, że w przypadku pacjenta 1 całe zapotrzebowanie na składniki odżywcze zostało zaspokajane poprzez częste zmiany receptury i dodawanie witamin/minerałów do czasu przejścia na pokarmy stałe. Pacjenci 2 i 3 wymagali częstych zmian receptury i suplementacji witaminami/minerałami, ponieważ niskotłuszczowa formuła bez MCT nie spełnia wszystkich ich wymagań odżywczych. W przypadku pacjenta 3 występowały pęknięcia silikonowej rurki gastrostomijnej G co rozwiązano przez zmieszanie dawek leku w stosunku 1:2 z formułą. Silikonowa rurka gastrostomijna pacjentki 2 pozostała nienaruszona, ale otrzymywał on lek również w zmieszany w stosunku 1:2.

Ograniczenia

W publikacji stwierdzono, że ograniczeniem badania jest wielkość populacji tj. trzech pacjentów oraz okres obserwacji, gdyż pacjentów leczono przez 5 lat lub krócej (ocena odległa wyników jest nadal w toku).

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.

Zgodnie z danymi z MZ dotychczas nie wpływały wnioski z prośbą o sprowadzenie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Complete Amino Acid Mix, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 200 g, tym samym produkt nie był sprowadzany w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu. Z danych otrzymanych w zleceniu MZ wynika, że cena ww. śsspż wynosi 649,40 zł i jest to szacunkowa cena brutto sprzedaży do apteki zawierająca marżę hurtową.

Ponadto, w zleceniu zawarto informację o innych śsspż sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu: MCT Oil, MCT Peptide, Milupa Basic-F, Lipistart, Liquigen, MCT Procal, Monogen.

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.

W celu oszacowania wpływu refundacji produktu Complete Amino Acid Mix na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, przyjęto że:

- Cena za opakowanie produktu śsspż 200 g - 649,40 zł (dane ze zlecenia MZ);

- Całkowitą dzienną dawką śsspż na dobę: 8 g; (informacja przekazana przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej będącego jednocześnie lekarzem prowadzącym pacjenta dla którego wnioskowany jest import docelowy);
- Czas podawania śsspż przewidziano na 6-miesiący. Zdaniem eksperta klinicznego, obecnie nie jest możliwe określenie całkowitego czasu leczenia. W jego ocenie jeśli zaprojektowana dieta okaże się skuteczna, leczenie to powinno być kontynuowane.

Zgodnie z powyższymi założeniami oszacowany średni koszt refundacji Complete Amino Acid Mix dla jednego pacjenta na jeden dzień wyniósłby 25,98 zł., natomiast w skali pół roku przy oszacowanym zużyciu 7 opakowań, koszt ten to 4 545,80 zł.

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

Oceniany produkt jest przeznaczony do postępowania dietetycznego w stanach wymagających suplementacji białka w postaci aminokwasów m.in. w ciężkich przypadkach nieprawidłowego wchłaniania alergii. Przeprowadzono zatem wyszukiwanie zaleceń dotyczące alergii na białko mleka krowiego, która występuje w analizowanym wniosku.

Odnaleziono publikacje odnoszących się do stosowania mieszanek mlekozastępczych u dzieci z alergią na białko mleka krowiego (HCPMSEMOC 2021, GGC NHS 2020, ASCIA 2020, Greater Manchester 2020 / Pan-Mersey NHS 2020, IAP 2020, South East London NHS 2019, Lancashire NHS 2017). Wszystkie wytyczne dotyczące stosowania mieszanek mlekozastępczych u dzieci z alergią na białko mleka krowiego potwierdzają zasadność stosowania preparatów mlekozastępczych opartych na mieszaninie aminokwasów (AAF).

Zgodnie z informacjami zawartymi we wszystkich odnalezionych rekomendacjach, produkty mlekozastępcze o wysokim stopniu hydrolizy (EHF) są dobrze tolerowane przez większość niemowląt i dzieci (90%). Natomiast u dzieci z ciężkimi objawami alergii lub, u których stosowanie EHF jest nieskuteczne, zaleca się przejście na produkty mlekozastępcze oparte na mieszaninie aminokwasów (AAF). W wytycznych nie odniesiono się do produktów cząstkowych stosowanych w przypadku konieczności dodatkowego wykluczenia niektórych składników diety.

Ponadto w odnalezionych wytycznych klinicznych wskazuje się, że codzienne spożycie białka u osób z deficytem VLCAD powinno być wyższe niż to zalecane dla wieku. W rekomendacji znajdują się zestawienia zalecanego całkowitego spożycia tłuszczów (całkowity, długołańcuchowy

i średniołańcuchowy) i białka, a także zapotrzebowania energetycznego dla osób z VLCAD (GMDI 2019).

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych śssp Complete Amino Acid Mix we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45341.1114.2021.1.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Complete Amino Acid Mix we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD), na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr nr 4/2022 z dnia 3 stycznia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Complete Amino Acid Mix we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2022 z dnia 3 stycznia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Complete Amino Acid Mix we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD)
2. Raport na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na import docelowy nr: WS.4211.1.2021 WS.4211.2.2021 WS.4211.3.2021 „DocOmega, Complete Amino Acid Mix oraz Paediatric Seravit we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD) oraz deficyt translokazy karnitynoacylokarnitynowej (CACT)”. Data ukończenia: 31 grudnia 2021 r.