



## Rekomendacja nr 6/2022

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 Paediatric Seravit we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD)

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Paediatric Seravit we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD).

#### Uzasadnienie rekomendacji

W odnalezionych wytycznych klinicznych wskazuje się, że spożycie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach może być niewystarczające w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza jeśli nie stosuje się żywności medycznej. Ponadto zaleca się, że witaminy i minerały powinny spełniać referencyjne wartości odżywcze (*ang. dietary reference intake, DRI*).

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 badaniu bezpośrednio nie stosowano preparatu Paediatric Seravit, jednak w publikacji wskazuje się, że w terapii wymagana była częsta zmian receptury i suplementacja witaminami/minerałami, z których to składała się wnioskowana technologia.

Aktualnie ze środków publicznych refundowana jest L-carnitine m.in.: we wskazaniu zaburzenia spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LC-FAOD) – LCHADD, VLCADD, deficyt MTP, deficyt CACT, deficyt CPT2 (w programie lekowym). Ponadto w refundacji aptecznej dostępne 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 160,02 zł koszt refundacji wnioskowanej technologii dla jednego pacjenta wyniósłby w skali pół roku 2 560,32 zł. Do szacowania wpływu na budżet przyjęto pół roczny okres z uwagi na fakt, że 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.

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 śsspż Paediatric Seravit we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD). Jednocześnie 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 Paediatric Seravit we wskazaniach: 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  $\beta$ -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. Orpha.net wskazuje, iż na świecie zostało zareportowanych 400 przypadków deficytu VLCAD (nie podano okresu, w jakim zbierano te dane). Częstość występowania deficytu w Niemczech wynosi 1/50 000.

Objawy kliniczne deficytu VLCAD to m.in.: hipoglikemia hipoketotyczna, dysfunkcja wątroby, kardiomiopatia, dysfunkcja wątroby bez kardiomiopatii. Objawy zaburzenia  $\beta$ -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 długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (*ang. long*

*chain triglycerides*, LCT), z jednoczesną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *medium chain triglycerides*, MCT).

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 sprowadzano MCT Oil, MCT Peptide, Milupa BasicF, Lipistart, Liquigen, MCT Procal, Monogen.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Paediatric Seravit jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Zgodnie z ulotką producenta oceniany śsspż składa się ze sproszkowanej mieszanki witamin, minerałów i pierwiastków śladowych na bazie węglowodanów zawierająca śladowe ilości sodu, potasu i chlorku. Produkt jest przeznaczony do postępowania dietetycznego u niemowląt i dzieci na ograniczonych dietach terapeutycznych wymagających suplementacji witamin, minerałów i pierwiastków śladowych.

W ulotce Paediatric Seravit wskazano także, że produkt może być podawany jedynie pod ścisłym nadzorem medycznym oraz, że produkt nie nadaje się do użytku pozajelitowego, a także że nie może stanowić on jedyne źródła pożywienia.

### **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 Paediatric Seravit we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD).

Do analizy 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 nie stosowano preparatu Paediatric Seravit, jednak w publikacji wskazuje się, że w terapii wymagana była częsta zmian receptury i suplementacja witaminami/minerałami.

#### *Skuteczność kliniczna*

W trakcie terapii obserwowano niższe wskaźniki hospitalizacji z powodu osłabienia dekompensacji 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-acylokarnityn 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 MZ dotychczas nie wpływały wnioski z prośbą o sprowadzenie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Paediatric Seravit, tym samym produkt nie był sprowadzany w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu. Z danych otrzymanych w zleceniu MZ wynika, że cena ww. śsspz wynosi 160,02 zł (opakowanie 200 g.) i jest to szacunkowa cena brutto sprzedaży do apteki zawierająca marżę hurtową.

Ponadto, w zleceniu zawarto informację o innych śsspz 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 Paediatric Seravit na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, przyjęto że:

- Cena za opakowanie produktu śsspz Paediatric Seravit (200 g.) - 160,02 zł (dane ze zlecenia MZ);
- Całkowitą dzienną dawką śsspz na dobę: 18 g; (informacja przekazana przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej będącego jednocześnie lekarzem prowadzącym pacjenta dla którego wnioskowany jest import docelowy);

- Czas podawania śsspz przewidziano na 6-miesiący. Zdaniem eksperta klinicznego, obecnie nie jest możliwe określenie całkowitego czasu leczenia pacjenta. W jego ocenie jeśli zaprojektowana dieta okaże się skuteczna, leczenie to powinno być kontynuowane.

Zgodnie z powyższymi założeniami oszacowany średni koszt refundacji Paediatric Seravit dla jednego pacjenta na jeden dzień wyniósłby 14,40 zł., natomiast w skali pół roku przy oszacowanym zużyciu 16 opakowań, koszt ten to 2 560,32 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*

Odnaleziono publikację Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI) w zakresie zaburzeń metabolizmu kwasów tłuszczowych, w której wskazuje się, że spożycie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach może być niewystarczające, zwłaszcza jeśli nie stosuje się żywności medycznej. Ponadto zaleca się, że witaminy i minerały powinny spełniać referencyjne wartości odżywcze (*ang. Dietary Reference Intake, DRI*).

##### *Rekomendacje refundacyjne*

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych śsspz Paediatric Seravit we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD).

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45341.1116.2021.1.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Paediatric Seravit, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej we wskazaniu: zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych, 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 6/2022 z dnia 3 stycznia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Paediatric Seravit.

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2022 z dnia 3 stycznia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Paediatric Seravit;
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.