Rekomendacja nr 85/2022
z dnia 26 sierpnia 2022 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic-P we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, acyduria glutarowa, cytrulinemia, deficyt CPS1, hiperamonemia typu II (deficyt OTC), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, zespół hipoglikemia-hiperamonemia

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic-P we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, hiperamonemia typu II.

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic-P we wskazaniach: zespół hipoglikemia-hiperamonemia, zespół Wolfa-Hirschhorna.

Uzasadnienie rekomendacji

Wymienione powyżej wskazania należą do chorób rzadkich. W większości są to genetycznie uwarunkowane wady metabolizmu, w leczeniu których odnalezione wytyczne zalecają stosowanie diety niskobiałkowej w połączeniu z indywidualnym postępowaniem zależnym od rozpoznanej choroby oraz stanu zdrowia pacjentów, m.in.: suplementacja odpowiednich aminokwasów, witaminy B12, stosowanie leków usuwających azot.

Zespół Wolfa-Hirschhorna jest zespołem wieloukładowych wad wrodzonych, i jak wskazał ekspert kliniczny, leczenie jest wyłącznie objawowe. Nie występują zaburzenia metabolizmu białek, a więc stosowanie przez pacjentów preparatu mającego na celu wspomaganie diety niskobiałkowej jest nieuzasadnione.

W rekomendacji nr 25/2019, Prezes Agencji rekomendował wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-P we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, hiperamonemia typu II, zespół

hipoglikemia-hiperamonemia. Jednocześnie za niezasadne uznano wydawanie zgód na refundację Basic-P w zespole Wolfa-Hirschhorna.

Nie odnaleziono badań skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa odnoszących się do stosowania gotowych preparatów bezbiałkowych o składzie zbliżonym do produktu Milupa Basic-P w analizowanych wskazaniach, opublikowanych po 2019 roku, czyli od czasu wydania rekomendacji Prezesa Agencji nr 25/2019,

W analizie klinicznej przedstawiono więc opis przypadku Kowalik 2021, który dotyczy kobiety w wieku 31 lat z acydurią metylomalonową stosującej preparat Milupa Basic-P w ciąży. Pacjentka była regularnie monitorowana, co pozwalało na bieżące dobieranie terapii zgodnie z potrzebami i wyrównanie metaboliczne. W czasie ciąży nie było ani klinicznych, ani biochemicznych objawów dekompensacji metabolicznej. Kobieta urodziła zdrową dziewczynkę w 38. tygodniu ciąży przez cięcie cesarskie. W okresie okołoporodowym nie zaraportowano dekompensacji metabolicznej, chociaż wystąpiło nasilenie acydurii metylomalonowej do 31,1 µmol/L w badaniu metodą suchej kropli krwi (DBS, ang. *Dried Blood Spot*) na 2 tygodnie przed porodem.

Należy mieć na uwadze, że w przypadku rzadkich chorób metabolicznych, w których podstawą leczenia jest zindywidualizowane postępowanie dietetyczne, prawdopodobieństwo przeprowadzenia badań klinicznych wysokiej jakości jest niewielkie. Otrzymane wyniki wskazujące na efekt kliniczny preparatów byłyby obarczone wieloma niepewnościami oraz opierałyby się na nielicznych grupach pacjentów.

Ekspert kliniczny ponadto wskazuje, że szybkie wdrożenie właściwego leczenia pozwala na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu intoksykacji lub śpiączki spowodowanej hiperamonemią. Dlatego też tak istotne jest zapewnienie pacjentom stałego dostępu do możliwości zastosowania odpowiednich środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, czy to w przypadkach nowo rozpoznanych wrodzonych wad metabolizmu czy kontynuacji terapii.

Zgodnie z danymi MZ, w 2021 r. nie sprowadzono produktu Milupa Basic-P dla pacjentów z zespołem hipoglikemia-hiperamonemia oraz zespołem Wolfa-Hirschhorna.

W związku z ograniczoną wielkością dotychczasowej populacji oraz ceną preparatu należy spodziewać się nieznacznego obciążenia budżetu płatnika publicznego związanego z refundacją ocenianego produktu.

Biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz powyższe argumenty, w szczególności istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, kontynuację refundacji wnioskowanej technologii uznaje się za zasadną w przypadku pacjentów z acydurią metylomalonową, acydurią izowalerianową, acydurią propionową, kwasicą glutarową, cytrulinemią, deficytem syntazy karbamylofosforanu (CPS1), chorobą syropu klonowego, hiperamonemią typu II.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Milupa Basic-P, proszek,

we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, acyduria glutarowa, cytrulinemia, deficyt CPS1, hiperamonemia typu II (deficyt OTC), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, zespół hipoglikemia-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 2022 r., poz. 463, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, hiperamonemia

typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia charakteryzują się genetycznie uwarunkowanymi wadami metabolizmu/brakami lub niedoborami specyficznych enzymów. Jedynie zespół Wolfa-Hirschhorna nie jest wadą metabolizmu. Jest to zespół wad wrodzonych, uwarunkowany genetycznie.

Częstość występowania poszczególnych chorób szacuje się na:

- acyduria metylomalonowa - pomiędzy 1:48 000, a 1:61 000 urodzeń w Europie,
- acyduria izowalerianowa - 1:250 000 w Stanach Zjednoczonych;
- acyduria propionowa - 1 przypadek na 100 000 żywych urodzeń na świecie;
- acyduria glutarowa typu I - 1:40 000 – 1:80 000. Występuje najczęściej u rdzennej ludności w Kanadzie, Podróżników Irlandzkich oraz w plemieniu Lumbee w Ameryce Północnej.
- cytrulinemia - 1-9/100 000;
- niedobór syntazy karbamylofosforanowej 1 (CPS1D) - 1/1 300 000 żywych urodzeń w Stanach Zjednoczonych;
- choroba syropu klonowego (MSUD) - 1 : 250 000 w Polsce;
- zespół Wolfa-Hirschhorna - 1: 50 000 urodzeń;
- niedobór transkarbamylazy ornitynowej (OTCD) - od 1/56 500 do 1/77 000 żywych urodzeń;
- zespół hipoglikemia-hiperamonemia – 1/200 000.

Rokowanie jest zależne od szybkości rozpoznania choroby oraz od podjętego leczenia. Wczesne wykrycie i leczenie prowadzi do spadku śmiertelności w pierwszym roku życia.

Alternatywna technologia medyczna

Brak jest alternatywnych technologii medycznych. Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają przestrzeganie przez pacjentów diety niskobiałkowej oraz odpowiednie postępowanie zależne od zdiagnozowanej choroby, co zostało szczegółowo opisane w części poświęconej rekomendacjom klinicznym.

W większości ww. chorób zaleca się stosowanie diety niskobiałkowej w połączeniu z preparatem aminokwasowym dostosowanym do rodzaju choroby.

W przypadku acydurii metylomalonowej można zastosować suplementację witaminy B12. Suplementacja karnityny zalecana jest w acydurii izowalerianowej, propionowej oraz glutarowej. Inne formy leczenia obejmują zastosowanie leków obniżający stężenie amoniaku w przypadku acydurii propionowej, cytrulinemii, CPS1, a także hiperamonemii typu II. W przypadku choroby syropu klonowego oraz CPS1 wykonuje się również przeszczep wątroby.

W zespole Wolfa-Hirschhorna leczenie jest objawowe i wielodyscyplinarne, w tym konieczne jest zastosowanie różnorodnych programów rehabilitacyjnych, leczenia napadów padaczkowych (zastosowanie kwasu walproinowego z lub bez etosuccimidu) oraz terapii żywieniowych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Preparat Milupa Basic-P należy do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Zawiera węglowodany, tłuszcze (w tym kwas linolowy i kwas α-linolenowy), chlorek sodu, witaminy, składniki mineralne, azot niebiałkowy. Wartość energetyczna 100 g wynosi ok. 2238 kJ (536 kcal).

Preparat ma postać proszku i jest wskazany do postępowania dietetycznego u niemowląt od urodzenia do ukończenia 1. roku życia oraz u starszych dzieci jako uzupełnienie diety. Dawkowanie jest uzależnione od wieku, masy ciała i rodzaju schorzenia.

Produkt należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza, tylko w przypadku zaburzeń metabolizmu aminokwasów i białek. Preparat nie nadaje się do podawania pozajelitowego.

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 przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono badań skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa opublikowanych po 2019 roku.

Poniżej przedstawiono opis przypadku Kowalik 2021 oraz podsumowanie badań zamieszczonych w analizie Agencji z 2019 r.:

- Daly 2017 - badanie prospektywne, prowadzone przez okres 18 miesięcy. Celem badania była ocena długofalowych efektów stosowania mieszanki niezawierającej białka u pacjentów powyżej 1 roku życia karmionych za pomocą sondy z rozpoznanymi acyduriami organicznymi (acydurią propionową, acydurią metylomalonową, acydurią izowalerianową i acydurią glutarową typu I). Badanie zostało podzielone na dwie fazy. Faza I trwała 6 miesięcy, była to faza wprowadzająca. W fazie II pacjentom z rozpoznanymi acyduriami organicznymi podawana była specjalna mieszanka niezawierająca białka przez okres 12 miesięcy.

  W badaniu wzięło udział 13 pacjentów (6 płci męskiej i 7 płci żeńskiej). Mediana wieku pacjentów wynosiła 7,4 lata (zakres: 3-15,5 lat).

  Po zakończeniu fazy I dwójka pacjentów nie przeszła do fazy II, jeden pacjent zmarł po przeszczepie wątroby, a drugi wymagał dłuższej hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. U 12 pacjentów zastosowano sondę gastrostomijną, a u 1 sondę nosowo-żołądkową.

- Bishop 2007 - badanie typu case-study dotyczące obserwacji 7 miesięcznej dziewczynki z rozpoznaną acydurią glutarową typu I oraz z objawami makrocefalii i obustronnymi krwiakami podtwardówkowymi.

Skuteczność

<u>Kowalik 2021</u>

W publikacji opisano ścieżkę terapeutyczną kobiety z acydurią metylomalonową od momentu narodzin do 35 r.ż., włączając w to okres ciąży. Produkt Milupa Basic-P był podawany jedynie w czasie ciąży.

Kobieta zaszła w ciążę w wieku 31 lat. W czasie pierwszego trymestru zwiększono podaż kalorii do 2 300 kcal, a podaż naturalnego białka do 1,0 g/ kg m.c. Zaobserwowano hiperglikemię ciążową (glukoza >98 mg/dL), która ustąpiła po obniżeniu podaży cukrów prostych. W czasie pierwszych 6 miesięcy ciąży występowały wymioty, a w siódmym miesiącu ciąży kobieta wymagała dożylnego podania 10% roztworu glukozy (przez 8 godzin). Pacjentka doznała uszkodzenia bliższej kości ramiennej w 6 miesiącu ciąży, jednakże leczenie przebiegło bez żadnej komplikacji. Przez 4 tygodnie, w ramach kontrolowanej podaży białka włączono naturalne źródła kolagenu, a także prowadzono regularne kontrole stężenia aminokwasów w osoczu w celu utrzymania referencyjnych wartości. Pacjentka cierpiała na słaby apetyt, a ilość spożytej energii i białka były niewystarczające. Do diety włączono odżywkę wysokobiałkową (Protifar) oraz wysokobiałkowy jogurt naturalny. W celu zwiększenia podaży

energii do diety włączono polimer glukozy (Fantomalt) oraz formułę bezbiałkową (Milupa Basic-P). Spożycie energii i białka naturalnego i białka całkowitego wzrosło w kolejnych miesiącach, utrzymując stałą podaż przez całą ciążę. Z uwagi na niskie stężenie izoleucyny oraz waliny włączono suplementację tych aminokwasów w dawce 100 mg na dobę w pierwszym trymestrze oraz 150 mg na dobę w 2 i 3 trymestrze. USG płodu wykonano 3 krotnie w czasie ciąży (każde w normie). W czasie ciąży przyrost masy ciała kobiety wyniósł 12,5 kg. Dawkę karnityny zmodyfikowano zaczynając od dawki 3 g/dobę w 1 trymestrze, a następnie 4 g/dobę w 2 i 3 trymestrze. W czasie ciąży nie było ani klinicznych, ani biochemicznych objawów dekompensacji metabolicznej.

Kobieta urodziła zdrową dziewczynkę w 38. tygodniu ciąży przez cięcie cesarskie (masa ciała dziecka 3280 g, długość 52 cm, wynik w skali Apgar 10 pkt). W okresie okołoporodowym nie zaraportowano dekompensacji metabolicznej, chociaż wystąpiło nasilenie acydurii metylomalonowej do 31,1 µmol/L w badaniu metodą suchej kropli krwi (DBS, ang. Dried Blood Spot) na 2 tygodnie przed porodem.

Autorzy badania wskazują, że długoterminowe kliniczne i biochemiczne monitorowanie dietetyczne ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia korzystnych wyników leczenia. Terapia powinna być dobierana indywidualnie do pacjenta. Niemniej wciąż potrzeba więcej danych i długoterminowych wyników leczenia pacjentów z acydurią metylomalonową na różnych etapach życia.

Daly 2017

Średnie spożycie białka pochodzenia naturalnego wynosiło 0,9 g/kg/dziennie przez 18 miesięczny okres trwania badania (źródłem białka był preparat Nutrini multifibre). Spożycie białka uległo istotnemu statystycznie zmniejszeniu w okresie od momentu włączenia do 18 mies. obserwacji.

Od rozpoczęcia badania do 79 tygodnia nastąpił istotny statystycznie wzrost w średniej przyjmowanej dziennej dawce: wapnia, żelaza, cynku, selenu, fosforu, witaminy B12, potasu, magnezu i sodu oraz kwasu dokozaheksaenowego i arachidonowego. Składniki, które nie wypełniły dziennego zapotrzebowania to potas, magnez, sód, kwas dokozaheksaenowy i błonnik.

W I fazie (tj. do 26 tyg.) nastąpił istotny statystycznie wzrost w średniej przyjmowanej dziennej dawce: magnezu, sodu, witaminy B12, witaminy D, kwasu dokozaheksaenowego i arachidonowego. Składniki, które nie wypełniły dziennego zapotrzebowania to sód, kwas dokozaheksaenowy i błonnik.

W 18 miesięcznym czasie obserwacji nastąpił istotny statystycznie wzrost poziomu cynku w osoczu, selenu, a także hemoglobiny i średniej objętość krwinek czerwonych MCV. Reszta mierzonych wskaźników biochemicznych i hematologicznych pozostała bez istotnej statystycznie zmiany, w zakresie normy.

W fazie I (od 0 do 26 tyg.) tylko poziom selenu w osoczu i nadtlenku glutationu istotnie statystycznie się poprawił (wzrost).

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie zmiany we wzroście i masie ciała pacjentów podczas badania.

Mediana liczby hospitalizacji wyniosła w fazie I: 3 (zakres: 2-12); a w fazie II: 3 (zakres: 1-86). Hospitalizacje były związane z wymiotami, infekcjami w klatce piersiowej i zapaleniem trzustki (1 osoba), co spowodowało dekompensację metaboliczną. Nie zanotowano żadnych hospitalizacji związanych ze zmianą sposobu odżywiania.

Pacjenci podczas badania przyjmowali preparaty medyczne w medianie liczby: 4 (zakres: 1 – 10), takie jak: L-karnityna (13 pacjentów), metronidazol (7 pacjentów), domperidon (2 pacjentów), ondansetron (4 pacjentów), omeprazol (4 pacjentów) i ranitydyna (1 pacjent).

Sześciu osobom przepisano środki przeczyszczające, a 4 osobom dodano błonnik do mieszanki w celu zapobiegania zaparciom. Jedno dziecko otrzymywało suplementację sodu z powodu wcześniejszych niskich poziomów we krwi. Tylko jedynemu pacjentowi przepisano rutynowe przyjmowanie

benzoesanu sodu z powodu dekompensacji metabolicznej, żaden inny pacjent nie miał przepisanych leków obniżających poziom amoniaku.

Bishop 2007

Obwód głowy pacjentki zwiększył się z 44 do 48 cm w czasie 6 tygodni. Ze względu na znaczny wpływ krwiaków podtwardówkowych (SDH, ang. *subdural hematomas*) pacjentka została poddana obustronnemu drenażowi podtwardówkowemu. Dreny podtwardówkowe usunięto po 48 godzinach bez komplikacji. Pacjentka wykazała łagodną do umiarkowanej poprawę neurologiczną, a krwiaki podtwardówkowe w pooperacyjnych badaniach obrazowych wydawały się mniejsze. Wykonano badania laboratoryjne w celu potwierdzenia acydurii glutarowej typu 1.

Rozpoczęto specjalistyczną dietę niskobiałkową, opierającą się na preparacie z żelazem Glutarex-1 i preparacie bezbiałkowym Pro-Phree. Dieta została uzupełniona o podawaną dożylnie karnitynę, aby zapobiec gromadzeniu się kwasu glutarowego. Pacjentka tolerowała karmienie dojelitowe. Pacjentka został wypisana ze szpitala w 6 dniu po operacji.

U pacjentki odnotowano znaczną poprawę. Podczas 11-miesięcznego okresu obserwacji obwód głowy wynoszący 51 cm nadal znajdował się powyżej 95. centyla dla wieku. Wzrost mieścił się w normach.

Nastąpiło zmniejszenie hipotonii i poprawa kontroli utrzymywania głowy. Pacjentka osiągnęła kolejne etapy rozwoju. Badanie tomografii komputerowej przeprowadzone po 11 miesiącach po zabiegu wykazało zanik krwiaków podtwardówkowych. Wyniki badań laboratoryjnych wykazały niski poziom kwasu glutarowego w moczu, co świadczy o dobrej kontroli dietetycznej.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Brak wysokiej jakości dowodów naukowych, które pozwoliłyby na wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa przyjmowania ocenianego produktu. Nie odnaleziono przeglądów systematycznych z metaanalizą, jak i jej niezawierających, oraz badań randomizowanych odnoszących się do stosowania preparatu Milupa Basic-P w analizowanej populacji.
- Odnalezione dowody naukowe dotyczą jedynie kilku z ocenianych wskazań, tj.: acydurii glutarowej typu I, acydurii propionowej, acydurii metylomalonowej i acydurii izowalerianowej. Brak jest badań dotyczących stosowania preparatów nie zawierających białka dla części wnioskowanych wskazań: cytrulinemia, deficyt CPS1, hiperamonemia typu II (deficyt OTC), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, zespół hipoglikemia-hiperamonemia.
- Odnalezione dane są niskiej jakości - badanie prospektywne i 2 opisy przypadków.
- Poza opisem przypadku Kowalik 2021, gdzie był stosowany preparat Milupa Basic-P, w pozostałych badaniach podawano inne gotowe preparaty bezbiałkowe: Energivit (publikacja Daly 2017) i Pro-Phree (publikacja Bishop 2007).
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatem Milupa Basic-P.

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 informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, cena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic-P wynosi 168,00 zł za puszkę 400 g. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane z 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 2022 r., poz. 463)

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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ, w 2021 roku wydano 44 pozytywne decyzje dotyczące sprowadzenia z zagranicy produktu Milupa Basic-P we wnioskowanych wskazaniach. Sprowadzono 615 opakowań dla 31 pacjentów, w tym:

- acyduria metylomalonowa – 195 opakowań (6 pacjentów);
- acyduria izowalerianowa – 160 opakowań (10 pacjentów);
- acyduria propionowa – 76 opakowań (4 pacjentów);
- kwasica glutarowa – 17 opakowań (2 pacjentów);
- cytrulinemia – 58 opakowań (2 pacjentów);
- deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1) – 78 opakowań (2 pacjentów);
- deficyt OTC – hiperamonemia typu II – 27 opakowań (4 pacjentów);
- choroba syropu klonowego – 4 opakowania (1 pacjent).

Łączna kwota na jaką wydano zgody na refundację Milupa Basic-P w 2021 r. w analizowanych wskazaniach wyniosła 103 320 zł, w tym najwyższy udział odnotowano w przypadku acydurii metylomalonowej (32 760 zł), a najniższy dla choroby syropu klonowego (672 zł).

W 2021 r. nie sprowadzono produktu Milupa Basic-P dla pacjentów we wskazaniach: zespół hipoglikemia-hiperamonemia oraz zespół Wolfa-Hirschhorna.

Z uwagi na fakt, iż dzienna ilość produktu Basic-P nie została ustalona, a postępowanie dietetyczne w każdej z ocenianych jednostek chorobowych jest indywidualne, nie jest możliwe oszacowanie wydatków 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 w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanych wskazań:

- Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020 (Polska)

- Konsensus międzynarodowego zespołu ekspertów (Forny 2021)
- Southeast Regional Genetics Network - Genetic Metabolic Dietitians International (SERN - GMDI) 2021
- New England Consortium of Metabolic Programs 2020
- Konsensus ekspertów Bélanger-Quintana 2022
- Häberle 2019 (wytyczne europejskie)
- Raina 2020 (wytyczne międzynarodowe).

Wytyczne kliniczne zalecają przestrzegania diety niskobiałkowej.

Zalecenia dotyczące acydurii organicznych zwracają uwagę m.in. na potrzebę stosowania diety ubogobiałkowej (Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020, Forny 2021) i ewentualnie suplementów aminokwasów (Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020).

W przypadku choroby syropu klonowego zaleca się wyeliminowanie z diety leucyny poprzez zaprzestanie spożywania naturalnego białka oraz zapewnienie właściwego nawodnienia oraz prawidłowej ilości kalorii za pomocą suplementów (New England Consortium of Metabolic Programs 2020, Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020, SERN-GMDI 2021).

Wytyczne dot. zaburzeń cyklu mocznikowego zwracają uwagę m.in. na potrzebę stosowania (obok leczenia farmakologicznego) restrykcyjnej diety niskobiałkowej i ewentualnej suplementacji aminokwasów (Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020, Häberle 2019). Wytyczne Bélanger-Quintana 2022 i Raina 2020 również zwracają uwagę, że w przypadku hiperamonemii istotna jest redukcja białka w diecie i odpowiednia podaż kalorii, a w przypadku bardzo wysokiego poziomu amoniaku można rozważyć leczenie wyłącznie środkami żywieniowymi.

Ponadto wytyczne Häberle 2019 zalecają taki sam schemat leczenia zarówno w cytrulinemii typu I, deficycie OTC, jak i deficycie CPS1, w tym zaangażowanie specjalisty dietetyka metabolicznego w celu zrównoważenia wymagań żywieniowych dotyczących zapotrzebowania na białko i energię czy aminokwasy egzogenne, gdy tolerancja białka jest zbyt niska, aby zapewnić adekwatne spożycie egzogennych aminokwasów z naturalnej żywności i suplementów.

Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do acydurii glutarowej, zespołu Wolfa-Hirschorna i zespołu hipoglikemia-hiperamonemia.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.06.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45341.503.2022.2.KB) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Milupa Basic-P, proszek,

we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, acyduria glutarowa, cytrulinemia, deficyt CPS1, hiperamonemia typu II (deficyt OTC), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, zespół hipoglikemia-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 2022 r., poz. 463, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 82/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic-P w wielu wskazaniach.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic-P w wielu wskazaniach
2. Raport nr: OT.4211.9.2022 (Aneks do opracowania nr: OT.4311.2.2019) „Milupa Basic-P we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, acyduria glutarowa, cytrulinemia, deficyt CPS1, hiperamonemia typu II (deficyt OTC), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, zespół hipoglikemia-hiperamonemia". Data ukończenia: 18.08.2022 r.