



Rekomendacja nr 5/2024

z dnia 26 stycznia 2024 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację
produktu Isoleucine 50
we wskazaniach: choroba syropu klonowego, acyduria
metylomalonowa, acyduria propionowa, deficyt OTC
u pacjentów pediatrycznych i dorosłych**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu Isoleucine 50 we wskazaniach: choroba syropu klonowego, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa, deficyt OTC u pacjentów pediatrycznych i dorosłych.

Uzasadnienie rekomendacji

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 50 był już przedmiotem oceny Agencji w dwóch z powyższych wskazań tj. chorobie syropu klonowego oraz acydurii metylomalonowej i uzyskał pozytywną rekomendację w 2014 roku.

Do analizy klinicznej włączono m.in. przegląd systematyczny dotyczący stosowania suplementacji pojedynczymi aminokwasami, w tym izoleucyną, u pacjentów z aminoacydopatią (Van Vliet 2014). Według autorów opracowania w przypadku MMA i PA suplementacja izoleucyną i waliną w celu zapobiegania niedoborom niezbędnych aminokwasów stała się rutynową praktyką kliniczną w wielu ośrodkach, co do której nie odnotowuje się poważniejszych działań niepożądanych. W przypadku choroby syropu klonowego (MSUD) wskazano natomiast, że sugerowana jest ograniczona suplementacja izoleucyny i waliny zarówno w leczeniu przewlekłym, jak i leczeniu stanów nagłych.

Ponadto, zgodnie z wnioskami płynącymi z badania przekrojowego Molema 2019 pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD) z ryzykiem niskiego poziomu aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) w osoczu krwi wydają się odnosić korzyści ze stosowania mieszanki aminokwasów połączonych z suplementacją BCAA.

Analizując dane dotyczące importu omawianej technologii można stwierdzić, że średni roczny koszt terapii analizowanym produktem u 1 pacjenta wynosi ok. 5,5–16,6 tys. zł (w zależności od dawkowania). Szacowana populacja docelowa wyniesie ok. 27 chorych, co przekłada się na łączny wpływ na budżet w wysokości ok. 149-447 tys. zł rocznie.

Uwzględniono ponadto, że zgodnie z opinią eksperta brakuje alternatywnej technologii medycznej o tym samym celu terapeutycznym, co śsspż Isoleucine 50, tj. wyrównaniu niedoboru pojedynczego aminokwasu – izoleucyny.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Isoleucine 50, proszek doustny, 30 saszetek po 4g

we wskazaniach: choroba syropu klonowego, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa, deficyt OTC u pacjentów pediatrycznych i dorosłych.

Problem zdrowotny

Choroba syropu klonowego (ang. maple syrup urine disease, MSUD) to rzadka autosomalna recesywna wada genetyczna skutkująca niedoborem enzymu odpowiedzialnego za oksydację aminokwasów rozgałęzionych – leucyny, izoleucyny i waliny. W rezultacie dochodzi do gromadzenia się tych aminokwasów wraz z odpowiadającymi im α ketokwasami we krwi, w płynie mózgoworodzeniowym i w moczu. Na podstawie danych dotyczących badań przesiewowych noworodków, szacowana częstość występowania wynosi około 1/150 000 żywych urodzeń. W Polsce częstość występowania choroby syropu klonowego szacuje się na około 1:100 000 – 1:200 000.

Acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria, MMA) wywołana jest niedoborem enzymu mutazy metylomalonylo-koenzymu A, odpowiedzialnego za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów. Do acydurii metylomalonowej dochodzi wskutek bloku metabolicznego katabolizmu izoleucyny i waliny. Istnieje wiele wariantów choroby. Najczęściej jest to defekt aktywacji witaminy B12 do postaci enzymu lub defekt enzymatyczny metylomalonylokarbonylomytazy CoA konwertującej metylomalonylo-CoA do sukcylo-CoA. W obrazie klinicznym dominuje ciężka postać kwasicy; z kolei w moczu wydalanym jest kwas metylomalonowy, którego stężenie stwierdza się również we krwi. W zaburzeniach spowodowanych defektem aktywacji witaminy B12 najczęściej podaje się ją w dużych dawkach. MMA należy do grupy chorób wrodzonych wad metabolizmu związanego ze zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu bez występowania hiperhomocysteinemii lub homocystynurii. Stężenie kwasu metylomalonowego jest znacznie zwiększone w osoczu, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym u poważnie dotkniętych pacjentów. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Częstość występowania acydurii metylomalonowej w Europie szacuje się pomiędzy 1:48 000, a 1:61 000 żywych urodzeń.

Acyduria propionowa (ang. propionic acidemia, PA), zwana także kwasicą propionową, jest to organiczna kwasica spowodowana przez niedobór aktywności karboksylazy propionilo-koenzymu A. Enzym ten jest potrzebny podczas przemiany m.in. niektórych aminokwasów i cholesterolu. Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii. Częstość występowania choroby szacuje się na około 1:50 000 – 1:100 000.

Niedobór transkarbamylazy ornitynowej (ang. ornithine transcarbamylase deficiency, OTCD) jest zaburzeniem metabolizmu cyklu mocznikowego i detoksykacji amoniaku. Stan nieprawidłowy polegający na podwyższeniu poziomu amoniaku we krwi, czyli ponad 80 $\mu\text{mol/l}$, a u noworodków ponad 110 $\mu\text{mol/l}$. Hiperamonemia pierwotna odnosi się do wrodzonych deficytów enzymów (których występowanie skutkuje zaburzeniem cyklu mocznikowego, ang. urea cycle disorders, UCD) uczestniczących w cyklu kwasu mocznikowego, skutkujących gromadzeniem się amoniaku w ciele pacjenta. OTCD jest najczęstszym wrodzonym defektem cyklu mocznikowego (hiperamonemią pierwotną) i występuje z częstością od 1/56 500 do 1/133 000 urodzeń.

Alternatywna technologia medyczna

W oparciu o wytyczne praktyki klinicznej oraz opinię eksperta uznano, że w przypadku ocenianych wskazań nie istnieje alternatywna technologia medyczna o tym samym celu terapeutycznym, co śśspz Isoleucine 50, tj. wyrównaniu niedoboru pojedynczego aminokwasu – izoleucyny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 50 jest proszkiem na bazie węglowodanów, wskazanym do stosowania w postępowaniu dietetycznym w przypadku wrodzonych zaburzeń metabolizmu aminokwasów.

Isoleucine 50 był przedmiotem oceny Agencji w 2014 r. w ramach importu docelowego we wskazaniach: choroba syropu klonowego i acyduria metylomalonowa.

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.

Do analizy klinicznej włączono:

- przegląd systematyczny dotyczący stosowania suplementacji pojedynczymi aminokwasami, w tym izoleucyną, u pacjentów z aminoacydopatiami, m.in. acydurią metylomalonową, acydurią propionową, chorobą syropu klonowego (Van Vliet 2014);
- prospektywne badanie obserwacyjne dotyczące stosowania izoleucyny u 4 pacjentów z chorobą syropu klonowego (Goyanes) 2019;
- retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące stosowania izoleucyny u 5 pacjentów z acydurią metylomalonową (Bernstein 2020);
- retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące stosowania izoleucyny u 4 pacjentów z acydurią propionową (Mobarak 2021 i Saleemani 2021);
- badanie przekrojowe (cross-sectional study) oceniające leczenie dietetyczne i suplementację aminokwasami w acyduriach organicznych (w tym MMA i PA) i zaburzeniach cyklu mocznikowego (w tym deficyt OTC), w oparciu o dane z wielośrodkowego rejestru europejskiego E-IMD (The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases) Analizą objęto 271 pacjentów z acydurią metylomalonową (MMA) lub acydurią propionową (PA) oraz 361 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD), w tym niedoborem transkarbamylazy ornitynowej (OTC-D) (Molema 2019).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Van Vliet 2014

Acyduria metylomalonowa (MMA)

Wg autorów przeglądu w przypadku MMA suplementacja izoleucyną (48–340 mg/d) i waliną w celu zapobiegania niedoborom niezbędnych aminokwasów i towarzyszącym zmianom skórnyom stała się rutynową praktyką kliniczną w wielu ośrodkach, co do której nie odnotowuje się poważniejszych działań niepożądanych. Trudnością jest jednak określenie optymalnego leczenia dietetycznego, ponieważ problemem jest zarówno podwyższone stężenie szkodliwych aminokwasów prekursorowych, jak i nadmierne ograniczenie tego stężenia.

Acyduria propionowa (PA)

Leczenie dietetyczne PA jest bardzo podobne do leczenia stosowanego w MMA. Najczęściej sugerowaną strategią leczenia poprzez suplementację SAA, jest suplementacja izoleucyną i waliną, porównywalna z zastosowaniem opisanym dla MMA, ponieważ w przypadku PA równie często obserwuje się niedobory zarówno izoleucyny, jak i waliny.

Choroba syropu klonowego (MSUD)

Postępowanie dietetyczne w przypadku MSUD ma na celu ograniczenie spożycia aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach (BCAA) i zapobieganie endogennemu katabolizmowi białek. Sugerowana jest ograniczona suplementacja izoleucyny i waliny zarówno w leczeniu przewlekłym, jak i leczeniu stanów nagłych.

Szacunkowe średnie zapotrzebowanie na izoleucynę u pacjentów z MSUD wynosi 14,6 mg/kg/dzień, a przewlekły niedobór izoleucyny może powodować wykwity skórne przypominające enteropatyczne zapalenie skóry. W ośrodkach, w których suplementacja izoleucyny i waliny oraz regularne monitorowanie stężenia BCAA we krwi stała się rutynową praktyką kliniczną, nie odnotowano żadnych zespołów o charakterze enteropatycznym zapalenia skóry.

Autorzy przeglądu zwracają uwagę, że na podstawie obecnie dostępnych dowodów nie można wykluczyć toksyczności mózgowej spowodowanej (przewlekłe) podwyższonym stężeniem izoleucyny lub waliny we krwi, a nie ustalono jeszcze bezpiecznych górnych limitów dla tych substancji.

Molema 2019

U większości pacjentów z MMA i PA zaobserwowano bardzo niski poziom L-waliny i L-izoleucyny. Głównie dotyczyło to pacjentów objawowych, którzy otrzymywali mieszanki aminokwasów przeznaczone dla pacjentów z acyduriami organicznymi (AAM-OAD), niezawierające L-waliny i L-izoleucyny, natomiast mediana dziennej podaży białka była zgodna z zapotrzebowaniem dietetycznym.

Zdaniem autorów badania występują duże różnice w postępowaniu dietetycznym u pacjentów z acyduriami organicznymi (OAD) i pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD). Podaż naturalnego białka była zbliżona do dziennego zapotrzebowania, natomiast u pacjentów z MMA i PA, którzy przyjmowali mieszanki aminokwasów (amino acid mixtures, AAM) zaobserwowano bardzo niski poziom aminokwasów rozgałęzionych (branched-chain amino acids, BCAA), tj. L-izoleucyny, L-leucyn i L-waliny, a także nieprawidłowy stosunek tych aminokwasów. Pacjenci z UCD z ryzykiem niskiego poziomu BCAA w osoczu krwi wydają się odnosić korzyści ze stosowania AAMs-UCD połączonego z suplementacją BCAA.

W celu poprawy opieki nad pacjentami konieczne wydaje się precyzyjne dopasowanie poziomu BCAA do indywidualnych pacjentów. BCAA są niezbędne dla utrzymania procesów anabolicznych i wspierania prawidłowego wzrostu i rozwoju.

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań wysokiej jakości (RCT) z uwagi na rzadkie występowanie chorób objętych wnioskowanym wskazaniem.

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 190 380 PLN/QALY.

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.

Szacowana cena hurtowa za opakowanie produktu Isoleucine 50 (30 saszetek) wynosi 433,77 zł.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo w okresie styczeń - listopad 2023 roku dla poszczególnych wskazań wydano następującą liczbę opakowań produktu Isoleucine 50:

- choroba syropu klonowego: 506 opakowań,
- acyduria metylomalonowa: 48 opakowań,
- acyduria propionowa: 160 opakowania,
- deficyt OTC: 3 opakowania.

Szacunkowy roczny koszt stosowania 5sspz Isoleucine 50 u jednego pacjenta wynosi ok.:

- 5 523 zł przy założeniu stosowania 1 saszetka/dzień,
- 16 568 zł przy założeniu stosowania 3 saszetki/dzień.

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 2023 r. poz. 826 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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia łączna kwota zgód na refundację produktu Isoleucine 50 w okresie styczeń – listopad 2023 r. wyniosła ok. 311 tys. zł.

Przy założeniu, że populacja docelowa wyniesie 27 pacjentów (wg danych ze zlecenia MZ), roczne wydatki płatnika publicznego na refundację wnioskowanego leku mogą wynieść od ok. 149,1 tys. zł (przy założeniu 1 saszetka/dzień przez 12 miesięcy) do ok. 447,3 tys. zł (przy założeniu 3 saszetki/dzień przez 12 miesięcy).

Należy wskazać ograniczenia powyższych oszacowań wynikające głównie z niepewności co do wielkości przyjętej populacji docelowej oraz dawkowania, które jest ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta i dla danej jednostki chorobowej.

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 innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 8 dokumentów wytycznych polskich i zagranicznych dotyczących ocenianych wskazań.

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

przyjmowanie suplementów aminokwasów (Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020, BDA 2020). Należy regularnie monitorować poziom aminokwasów we krwi w celu dostosowania postępowania dietetycznego (Forny 2021).

W przypadku choroby syropu klonowego zaleca się wyeliminowanie z diety leucyny poprzez zaprzestanie spożywania naturalnego białka, 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). Ponadto wytyczne (BDA 2020, NECMP 2020 oraz SERN-GMDI 2021) rekomendują suplementację waliną i izoleucyną.

Wytyczne dotyczące zaburzeń cyklu mocznikowego zwracają uwagę m.in. na potrzebę stosowania (obok leczenia farmakologicznego) restrykcyjnej diety niskobiałkowej i rozważenia suplementacji aminokwasów (Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020, Häberle 2019, BDA 2020). Według europejskich wytycznych Häberle 2019 i brytyjskich BDA 2020 należy rozważyć suplementację aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi, jeśli tolerancja na naturalne białka jest bardzo niska lub pacjent otrzymuje fenylomaślan sodu. Suplementy rozgałęzionych aminokwasów mogą być podawane jako pojedyncze aminokwasy lub jako kompletna mieszanka suplementacji aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi (Häberle 2019). W polskich Zaleceniach dietetycznych w pediatrii 2020 nie odniesiono się bezpośrednio do suplementacji izoleucyny, ale zalecane są mieszanki aminokwasów niezbędnych, które zawierają m.in. izoleucynę.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1199.2023.2.KSz), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna) we wskazaniach: choroba syropu klonowego, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa, deficyt OTC u pacjentów pediatrycznych i dorosłych, 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 2023 r. poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 5/2024 z dnia 15 stycznia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 50 we wskazaniach: choroba syropu klonowego, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa, deficyt OTC u pacjentów pediatrycznych i dorosłych.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.4211.31.2023 Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna) we wskazaniach: choroba syropu klonowego, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa, deficyt OTC u pacjentów pediatrycznych i dorosłych
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2024 z dnia 15 stycznia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 50 we wskazaniach: choroba syropu klonowego, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa, deficyt OTC u pacjentów pediatrycznych i dorosłych