



Rekomendacja nr 4/2024

z dnia 26 stycznia 2024 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację
środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego
Milupa Basic CaD
we wskazaniu: zaburzenia przemian wapnia u pacjentów
pediatrycznych**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic CaD we wskazaniu zaburzenia przemian wapnia u pacjentów pediatrycznych.

Uzasadnienie rekomendacji

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic CaD jest produktem niezawierającym wapnia i witaminy D, który jest wskazany (zgodnie z ulotką) do postępowania dietetycznego u niemowląt od urodzenia do ukończenia 1. roku życia oraz u starszych dzieci jako uzupełnienie diety.

W analizie klinicznej pod uwagę wzięto 15 opisów przypadków pacjentów pediatrycznych z hiperkalcemią, u których w trakcie leczenia dodatkowo zastosowano formuły dietetyczne o niskiej zawartości wapnia i witaminy D (Barzilay 2023, Bizerea-Moga 2023, Sonawalla 2023, Krishnasamy 2022, Leunbach 2021, Tanne 2021, Al-Ghamdi 2021, Aubert-Mucca 2021, Tell 2020, Kuranz 2018, Marks 2016, Vyas 2016, Kulkarni 2014, Fujisawa 2013, Mathias 2000).

We wszystkich odnalezionych publikacjach wspomniano o zastąpieniu mleka matki preparatem o niskiej zawartości wapnia i witaminy D. W jednym przypadku (Vyas 2016) dziecko nie tolerowało formuły i powrócono do karmienia piersią. Z kolei w innym przypadku (Mathias 2000), leczenie z zastosowaniem mieszanki o niskiej zawartości wapnia i witaminy D spowodowało rozwój krzywicy. W większości badań (wyjątek: Kuranz 2018; Marks 2016) prowadzone leczenie przywróciło u pacjenta prawidłowy poziom wapnia.

Pod uwagę wzięto także fakt, iż odnalezione wytyczne kliniczne w przypadku hiperkalcemii u dzieci wskazują, iż należy zastąpić tradycyjne mleczne mieszanki produktami o niskiej zawartości wapnia z lub bez witaminy D.

Zgodnie z oszacowaniami wpływu na budżet roczny koszt importu ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego może wynieść dla jednego pacjenta w pierwszym roku życia 11,7 tys. PLN (pod warunkiem, że całkowite zapotrzebowanie energetyczne pacjenta będzie pokryte produktem Milupa Basic CaD) lub 5,8 tys. PLN (zakładając, że produkt Milupa Basic CaD będzie spożywany w stosunku 1:1 z mlekiem kobiecym).

W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za wystarczające, by uzasadnić wydawanie zgód na refundację Milupa Basic CaD w analizowanych wskazaniach.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic CaD we wskazaniu zaburzenia przemian wapnia u pacjentów pediatrycznych, 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.).

Problem zdrowotny

Hiperkalcemia definiuje się stan podwyższonego stężenia poziomu wapnia w surowicy krwi. W zależności od stężenia wapnia wyróżnia się hiperkalcemię: łagodną [stężenie wapnia < 12 mg/dl (3 mmol/dl)]; średnio nasiloną [12–14 mg/dl (3–3,5 mmol/l)]; ciężką [> 14 mg/dl (3,5 mmol/dl)]. Hiperkalcemia rozwija się w związku z Zespołem Williama, hiperwitaminozą wit. D, martwicą podskórnej tkanki tłuszczowej, ciężką nadczynnością przytarczyc u noworodków, wrodzonym nerczakiem mezoblastycznym, mutacją CYP24A1, unieruchomieniem (gips). Do objawów występujących u niemowląt i małych dzieci możemy zaliczyć zaburzenia rozwoju (zahamowanie przyrostu masy ciała), zaparcia, wymioty, a w kolejnych latach zaburzenia napięcia mięśniowego, brak łaknienia, poliuria, polidypsja, zaburzenia sercowo-naczyniowe (nadciśnienie tętnicze). W ciężkiej hiperkalcemii dochodzi do zaburzeń świadomości, ostrej niewydolności nerek i zgonu.

Alternatywna technologia medyczna

Za komparatory przyjęto produkty o takim samym składzie, podczas wyszukiwania nie ograniczono się do konkretnych produktów.

Opis wnioskowanego świadczenia

Milupa Basic CaD to specjalny pokarm o niskiej zawartości wapnia i witaminy D przeznaczony do dietetycznego leczenia zaburzeń metabolizmu wapnia (np. hiperkalcemia lub osteopetroza).

W ulotce dla pacjenta podano, że jest on wskazany do postępowania dietetycznego u niemowląt od urodzenia do ukończenia 1. roku życia oraz u starszych dzieci jako uzupełnienie diety. Zatem wnioskowane wskazanie zawiera się w ww. wskazaniu.

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 włączono 15 opisów przypadków: Barzilay 2023, Bizerea-Moga 2023, Sonawalla 2023, Krishnasamy 2022, Leunbach 2021, Tanne 2021, Al-Ghamdi 2021, Aubert-Mucca 2021, Tell 2020, Kuranz 2018, Marks 2016, Vyas 2016, Kulkarni 2014, Fujisawa 2013, Mathias 2000 - dotyczące ogółem 16 pacjentów z hiperkalcemią o różnym podłożu, u których w trakcie leczenia zastosowano także preparaty o niskiej zawartości wapnia i witaminy D. Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił od 11 dni do 10 miesiąca życia (w dwóch przypadkach Bizerea-Moga 2023 i Aubert-Mucca 2021 nie wskazano wieku noworodka).

Skuteczność i bezpieczeństwo

Opisy przypadków

W większości włączonych opisów przypadków (wyjątek stanowią: Kuranz 2018; Marks 2016) wskazuje się, że prowadzone leczenie niemowląt z dodaną dietą o niskiej zawartości wapnia przywróciło prawidłowy poziom tego pierwiastka. We wszystkich odnalezionych publikacjach wspomniano o zastąpieniu mleka matki preparatem o niskiej zawartości wapnia i witaminy D u leczonych pacjentów. Ponadto warto dodać, że autorzy publikacji:

- Al-Ghamdi 2021 zalecili w celu uniknięcia możliwości nawrotu hiperkalcemii kontynuowanie leczenia do czasu utrzymywania się odpowiedzi klinicznej na to leczenie;
- Mathias 2000 rekomendują, aby po wprowadzeniu diety (z ograniczeniem wapnia i witaminy D) ściśle monitorować skład chemiczny surowicy i moczu, a w przypadku wystąpienia hiperkalciurii przeprowadzić dalsze badania ultrasonograficzne (wykrycie lub śledzenia postępu nefrokalcynozy związanej z zespołem Williama);
- Fujisawa 2013 zalecają, aby w przypadku niemowląt z rodzinną hiperkalcemią hipokalciuryczną stosować preparaty o niskiej zawartości wapnia z odpowiednią mieszaniną preparatów standardowych.

W dwóch włączonych opisach przypadków raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem dietetycznym: pacjent nie tolerował formuły (Vyas 2016), leczenie spowodowało rozwój krzywicy (Mathias 2000)

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej było odnalezienie badań jedynie w formie opisu przypadków. Ponadto nie odnaleziono badań w których bezpośrednio wskazano by na zastosowanie produktu objętego zleceniem, a we włączonych publikacjach w większości przypadków podano jedynie informacje o zastosowaniu odpowiedniego preparatu dietetycznego z obniżoną zawartością wapnia, bez wskazania jego nazwy handlowej.

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 zł (3 x 63 460 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 CaD, proszek doustny, wynosi 116,00 zł za opakowanie 400 g. Od 1 stycznia 2022 do 31 października 2023 r. sprowadzono łącznie 82 opakowań Milupa Basic CaD (5 pacjentów) za łączną kwotę 9 512,00 zł.

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 „dzisiaj”). 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.

Przyjęte założenia do analizy:

- Dawkowanie: przyjęto zgodnie z zapotrzebowaniem energetycznym określonym w rekomendacji Instytutu Matki i Dziecka (IMiD 2014). Obliczenia przeprowadzono dla 2 wariantów tj. zaspokojenie 100% zapotrzebowania z wykorzystaniem Milupa Basic CaD (wariant 1) oraz wykorzystywanie produktu w stosunku 1:1 z mlekiem kobiecym (wariant 2).
- Perspektywa: NFZ;
- Koszty interwencji: na podstawie informacji przekazanej w zleceniu.

W przypadku wydania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Milupa Basic CaD średni dzienny koszty jego stosowania w pierwszym roku życia wynosi dla wariantu I od 20 złotych w 1. miesiącu życia do 40 złotych w 12 miesiącu życia, a dla wariantu II od 10 złotych w 1. miesiącu życia do 20 złotych w 12. miesiącu życia, natomiast roczny koszt wyniesie dla poszczególnych wariantów odpowiednio 11,6 tys. złotych lub 5,8 tys. złotych. W przypadku populacji wskazanej w zleceniu będą to koszty 58,4 tys. złotych (wariant I) lub 29,2 tys. złotych (wariant II)

Ograniczenia analizy

Głównymi ograniczeniami analizy jest brak możliwości jednoznacznego określenia dawkowania, czasu stosowania produktu w populacji docelowej, a także niepewność co do liczby pacjentów.

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 3 dokumenty dotyczące leczenia hiperkalcemii: wytyczne AAP 2020, zalecenia Williams Syndrome Foundation (WSF 2017) oraz publikację Lietman 2010. W dokumentach tych w postępowaniu w przypadku hiperkalcemii u dzieci wskazuje się, że należy zastąpić tradycyjne mleczne mieszanki produktami o niskiej zawartości wapnia i/lub bez witaminy D. Pozostałe dietetyczne rekomendacje

obejmują ogólne zastosowanie diety ubogowapniowej, unikanie spożywania wody mineralnej i bogatej w wapń, a także suplementacji witaminą D.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z 30.11.2023 r. (znak pisma: PLD.45341.1247.2023.1.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Milupa Basic CaD, we wskazaniu zaburzenia przemian wapnia u pacjentów pediatrycznych, 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 4/2024 z dnia 15 stycznia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic CaD we wskazaniu: zaburzenia przemian wapnia u pacjentów pediatrycznych.

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2024 z dnia 15 stycznia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic CaD we wskazaniu: zaburzenia przemian wapnia u pacjentów pediatrycznych;
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację: OT.4211.32.2023 „Milupa Basic CaD we wskazaniu zaburzenia przemian wapnia u pacjentów pediatrycznych”; data ukończenia opracowania: 10.01.2024 r