



Rekomendacja nr 24/2024

z dnia 29 marca 2024 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny środków spożywczych specjalnego
przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant,
UCD Anamix Junior u pacjentów pediatrycznych oraz UCD Amino 5
u pacjentów pediatrycznych i dorosłych
we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt
syntazy karbamylofosforanu, cytrulinemia, argininobursztynuria**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior u pacjentów pediatrycznych oraz UCD Amino 5 u pacjentów pediatrycznych i dorosłych we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu, cytrulinemia, argininobursztynuria.

Uzasadnienie rekomendacji

Rekomendacja dotyczy oceny zasadności kontynuacji finansowania śsspż UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5, w związku z tym przeprowadzono aktualizację w zakresie dostępności nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych w odniesieniu do rekomendacji nr 2/2021 z dnia 15 stycznia 2021 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka, cytrulinemia typu I.

Przedmiotowa rekomendacja dotyczy wskazań: deficyt transkarbamyazy ornitynowej oraz deficyt syntazy karbamylofosforanu, a także wskazań nieuwzględnionych w poprzedniej rekomendacji, tj. argininobursztynuria oraz cytrulinemia.

W wyniku zaktualizowanego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno obserwacyjne badanie wielośrodkowe Posset 2020, oceniające wpływ postępowania dietetycznego na antropometryczne punkty końcowe u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Wykazano, że u pacjentów objawowych leczenie zachowawcze nie wpływa negatywnie na przyrost masy ciała, jednak wiąże się z ryzykiem opóźnienia wzrastania, które nie jest związane z dietą ograniczającą podaż białka. Pacjenci objawowi mają obniżone, lecz mieszczące się w granicach normy, stężenia aminokwasów rozgałęzionych w osoczu.

W analizie skuteczności uwzględniono także opisy badań Molema 2019 i Adam 2013 uzupełnione o wyniki dla pacjentów z argininobursztynurią lub/i cytrulinemią. Badanie Molema 2019 potwierdza, że mieszanki aminokwasów przynoszą korzystne skutki pacjentom w stabilnym stadium choroby.

Nie zidentyfikowano nowych doniesień naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych śsspż dla wskazania deficytu syntazy karbamylofosforanu.

Według otrzymanych danych, w okresie od stycznia do grudnia 2023 r. produkty UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 został sprowadzony dla 13 pacjentów w analizowanych wskazaniach, a łączna szacowana wartość refundacji ocenianych produktów wynosiła ok. 406 tys. zł. Nie ma możliwości precyzyjnego oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego z uwagi na brak danych o rzeczywistym dawkowaniu ustalonym indywidualnie. Jednak w związku z ograniczoną wielkością dotychczasowej populacji należy przypuszczać, że obciążenie budżetu płatnika pozostanie na podobnym poziomie.

Aktualizacja dostępnych informacji podtrzymuje przyjęte dotychczas wnioskowanie i rekomendację wskazującą na zasadność finansowania produktów UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- UCD Trio, puszka 400 g;
- UCD Anamix Infant, puszka 400 g;
- UCD Anamix Junior, puszka 400 g;
- UCD Amino 5, opakowanie zbiorcze, 30 saszetek;

we wskazaniach deficyt transkarbamyłazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu, cytrulinemia, argininobursztynuria 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. 2023 poz. 826 t.j. z późn.).

Problem zdrowotny

Deficyt transkarbamyłazy (transkarbamoilazy) ornitynowej

E72.4 - deficyt transkarbamyłazy (transkarbamoilazy) ornitynowej

Deficyt transkarbamyłazy ornitynowej (OTCD, ang. *ornithine transcarbamylase deficiency*, OTC deficiency) jest wrodzoną wadą metaboliczną, której dziedziczenie jest sprzężone z chromosomem X. Jest to jedyne zaburzenie cyklu mocznikowego sprzężone z płcią.

Biochemiczne objawy OTCD obejmują podwyższone stężenie amoniaku w osoczu, podwyższony poziom glutaminy w osoczu, niski poziom lub brak cytruliny w osoczu oraz podwyższony poziom kwasu orotowego w moczu, co odróżnia OTCD od innych proksymalnych zaburzeń cyklu mocznikowego.

OTCD jest najczęstszym zaburzeniem cyklu mocznikowego, a szacunkowa częstość występowania wynosi od 1:56 500 do 1:113 000 żywych urodzeń.

Deficyt syntazy karbamylofosforanu 1

E72.2 – Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego

Deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (ang. *carbamyl phosphate synthetase 1 deficiency*, CPS1D) to wrodzona wada metaboliczna polegająca na deficycie enzymu syntazy karbamylfosforanu 1 (ang. *carbamyl phosphate synthetase 1*, CPS 1), odpowiadającego za przekształcenie amoniaku do fosforanu karbamoilu w pierwszym etapie cyklu mocznikowego. CPS1D wynika z mutacji w genie CPS1 (2p34) i jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Konsekwencją choroby jest hiperamonemia, powodująca m.in. uszkodzenie mózgu.

Szacunkowa częstość występowania waha się od 1:526 000 do 1:1 300 000 żywych urodzeń.

Argininobursztynuria (kwasica argininobursztynianowa, acyduria argininobursztynianowa)

E72.2 – Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego

Argininobursztynuria (AS, ang. *argininosuccinic aciduria*) jest wrodzoną chorobą metaboliczną, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Przyczynę argininobursztynurii stanowi niedobór enzymu liazy argininobursztynianowej (ASL, ang. *argininosuccinate lyase*), który katalizuje przemianę argininobursztynianu (inaczej: kwasu argininobursztynowego) do argininy i fumaranu. Niedobór ASL wynika z mutacji w genie kodującym ten enzym, znajdującym się na chromosomie 7 (7q11.21). Deficyt ASL powoduje w organizmie nagromadzenie amoniaku i kwasu argininobursztynowego.

Szacuje się, że częstość występowania argininobursztynurii w populacji wynosi 1:70 000 – 218 000 żywych urodzeń na świecie.

Cytrulinemia

E72.2 – Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego

Cytrulinemię dzieli się na dwa główne typy:

- cytrulinemię typu I (ostra cytrulinemia noworodkowa typu I oraz cytrulinemia typu I u dorosłych);
- niedobór cytrynu (cytrulinemia noworodkowa zwana noworodkową/niemowlęcą cholestazą wewnątrzwątrobową oraz cytrulinemia typu II u dorosłych).

Cytrulinemia typu I, znana również jako niedobór syntetazy arginobursztynianu (ASSD, ang. *arginosuccinate synthetase deficiency*) jest rzadką chorobą genetyczną spowodowaną niedoborem syntetazy argininobursztynianu. Obraz kliniczny cytrulinemii typu I jest niejednorodny, od ciężkiej postaci noworodkowej do braku objawów. Choroba występuje z częstością 1-9/100 000.

Deficyt cytrynu stanowi wrodzoną chorobę metaboliczną spowodowaną biallelicznymi wariantami molekularnymi w genie SLC25A13 kodującym białko transportowe - cytryn. Wyróżnia się trzy charakterystyczne fenotypy kliniczne i biochemiczne:

- cytrulinemię noworodkową, zwaną noworodkową/niemowlęcą cholestazą wewnątrzwątrobową (NICCD, ang. *neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency*);
- cytrulinemię u starszych dzieci objawiająca się jako niedobór masy ciała i wzrostu oraz dyslipidemię (FTTDCD, ang. *failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency*);
- cytrulinemię dorosłych (początek nawet w 2. dekadzie życia), zwaną cytrulinemią typu 2 (CTLN2, ang. *adult-onset citrullinemia type 2*).

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne w leczeniu poszczególnych zaburzeń cyklu mocznikowego (OTCD, CPS1D, argininobursztynurii i cytrulinemii) wskazują na konieczność stosowania diety niskobiałkowej oraz przyjmowanie leków sprzyjających usuwaniu amoniaku z organizmu. Rekomenduje się także rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi, jeśli tolerancja na białka przyjmowane z pożywieniem jest bardzo niska lub pacjent otrzymuje fenylomaślan sodu.

W opinii ekspertów podstawę leczenia pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego stanowi dieta niskobiałkowa oraz terapia lekami detoksykującymi, tj. benzoesan sodu, fenylomaślan glicerolu, fenylomaślan sodu. Ponadto wskazano, że stosowanie śsspz z serii UCD jest leczeniem uzupełniającym.

W ramach importu docelowego dostępne są inne śsspz stosowane w analizowanych wskazaniach, tj. Arginine, Citrulline, Milupa Basic-P, Fruiti Vits, Isoleucine, EAA Supplement, MCT Oil, Dialamine.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkty UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior są mieszankami aminokwasów egzogennych, węglowodanów, tłuszczów, witamin i minerałów, a produkt UCD Amino 5 zawiera jedynie aminokwasy egzogenne.

Analizowane produkty są przeznaczone dla pacjentów w różnym wieku z zaburzeniami cyklu mocznikowego:

- UCD Trio - od 1. roku życia;
- UCD Anamix Infant - od 1. dnia życia;
- UCD Anamix Junior - od 1. roku życia;
- UCD Amino 5 - od 1. dnia życia.

Preparaty mają postać proszku a dawkowanie ustala lekarz lub dietetyk i jest ono zależne od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta.

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 przeglądu włączono badanie wieloośrodkowe Posset 2020, oceniające wpływ długoterminowego leczenia oraz postępowania dietetycznego na antropometryczne punkty końcowe (wzrost, wagę, i jeśli dostępne, obwód głowy) u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD, ang. urea cycle disorders) na podstawie danych amerykańskiego UCDC (*Urea Cycle Disorders Consortium*) i europejskiego E-IMD (*European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases*). Do badania włączono 307 pacjentów z UCD, w tym 158 pacjentów z OTC-D, 78 pacjentów z ASS1-D oraz 71 pacjentów z ASL-D.

Ponadto uzupełniono opisy wieloośrodkowych badań retrospektywnych Molema 2019 i Adam 2019, przedstawione w opracowaniu OT.4311.20.2020, o dane pacjentów z cytrulinemią i/lub argininobursztynurią.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono nowych badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla śsspz UCD we wskazaniu: deficyt syntazy karbamylfosforanu.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Wyniki badania Posset 2020 wykazały, że

- parametry antropometryczne pacjentów z UCD przy urodzeniu (oznaczone w ciągu 2 pierwszych tygodni życia) mieszczą się w prawidłowym zakresie;
- nieleczone osoby bezobjawowe wykazywały prawidłowy rozwój antropometryczny;
- u pacjentów objawowych otrzymujących leczenie zachowawcze występuje ryzyko opóźnienia wzrastania po urodzeniu;
- opóźnienie wzrastania po urodzeniu u pacjentów objawowych z UCD nie jest związane z dietą ograniczającą podaż białka;
- pacjenci objawowi z UCD mają obniżone, lecz mieszczące się w granicach normy, stężenia BCAA w osoczu (u pacjentów stosujących dietę z ograniczeniem podaży białka, pomimo stosowania wyższych dawek suplementów EAA ($p = 0,03$; t-test), stężenia L-waliny, L-leucyny i L-izoleucyny w osoczu nie różniły się między pacjentami stosującymi lub nie stosującymi dietę z ograniczeniem podaży białka);
- zgodnie z wnioskiem autorów badania przeszczepienie wątroby pozwala zahamować zaburzenia wzrastania pacjentów objawowych z UCD.

W badaniu Molema 2019 u objawowych pacjentów z deficytem syntazy argininobursztynianu (ASS-D) i deficytem liazy argininobursztynianowej (ASL-D), którzy przyjmowali mieszankę aminokwasów (AAM, ang. *amino acid mixture*), przepisany przez lekarza poziom naturalnego białka był poniżej zalecanego dziennego spożycia białka (RDA, ang. *recommended dietary allowances*). Średnio, ilość przepisanej przez lekarza syntetycznego białka w podgrupie pacjentów z ASS-D i ASL-D stanowiła 31% całkowitej ilości przepisanej białka ($SD \pm 18,2$), w podgrupie pacjentów z CPS1D, mężczyzn z OTCD i pacjentów z zespołem HHH stanowiła 32% całkowitej ilości przepisanej białka, a u kobiet z OTCD 28%. Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazały, że u pacjentów z ASL-D i ASS-D, zastosowanie AAM nie miało wpływu na stężenia rozgałęzionych aminokwasów w osoczu (L-walina, L-izoleucyna, L-leucyna, L-arginina).

Badanie Adam 2013 opisywało i porównywało postępowanie dietetyczne w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego u dzieci i dorosłych w różnych krajach. Wyniki badania wskazują, że w okresie 2 lat przed rozpoczęciem badania 174 spośród 464 (38%) pacjentów uczestniczących w badaniu miało przepisane egzogenne mieszanki aminokwasów (EAA, ang. *essential amino acids*), w tym 22 z 80 (28%) pacjentów z argininobursztynurią.

Nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanych produktów.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na stronach EMA, FDA i URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanych produktów.

W informacji o produktach zamieszczono adnotacje, że mogą być one podawane tylko dojelitowo, wyłącznie pod kontrolą lekarza oraz nie mogą stanowić wyłącznego źródła pożywienia.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanej żywności medycznej w postaci proszku u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego;
- rejestry E-IMD i UCDC zawierają szczegółowe informacje na temat zaleceń dietetycznych, niemniej nie weryfikują rzeczywistego dziennego spożycia oraz przestrzegania zaleceń przez pacjentów włączonych do analiz;
- w badaniu Posset 2020 nie przedstawiono informacji w zakresie stosowanych mieszanek aminokwasów. Nie podano również informacji na temat jakości spożywanego białka naturalnego.

Ponadto analiza biochemiczna parametrów oznaczanych w osoczu nie była wykonywana w laboratorium centralnym z zastosowaniem wystandaryzowanego protokołu, a wartości referencyjne różnią się nieznacznie pomiędzy poszczególnymi ośrodkami uczestniczącymi w badaniu.

- w badaniu Molema 2019 oceniana interwencja nie była jednorodna, pacjenci stosowali 21 różnych mieszanek aminokwasów opracowanych dla pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, dostarczanych przez 5 różnych podmiotów. Oprócz mieszanek aminokwasów pacjenci przyjmowali pojedyncze aminokwasy rozgałęzione (L-walinę, L-izoleucynę, L-leucynę). Również w badaniu Adam 2013 nie przedstawiono szczegółowych informacji o stosowanych mieszankach aminokwasów;
- w badaniu Molema 2019 wśród punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia wymienia się jedynie stężenie aminokwasów w osoczu, natomiast w badaniu Adam 2013 nie oceniano punktów końcowych dotyczących wyników zdrowotnych pacjentów, a jedynie porównano postępowanie dietetyczne w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego u dzieci i dorosłych w różnych krajach europejskich.

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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, koszt poszczególnych opakowań śsspż wynosi:

- UCD Trio – 404,72 zł netto za puszkę 400 g;
- UCD Anamix Infant – 677,56 zł netto za puszkę 400 g;
- UCD Anamix Junior – 621,90 zł netto za puszkę 400 g;
- UCD Amino – 793,57 zł netto za 30 saszetek.

Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta wynosi we wskazaniu:

- deficyt transkarbamylazy ornitynowej:

- 54 205 zł przy stosowaniu UCD Anamix Infant;
- 31 717 zł przy stosowaniu UCD Anamix Junior;
- 21 426 zł przy stosowaniu UCD Amino 5;
- deficyt syntazy karbamylofosforanu 1:
 - 20 327 zł przy stosowaniu UCD Anamix Infant;
- cytrulinemia:
 - 29 813 zł przy stosowaniu UCD Anamix Infant;
 - 21 145 zł przy stosowaniu UCD Anamix Junior;
 - 9 523 zł przy stosowaniu UCD Amino 5;
 - 10 118 zł przy stosowaniu UCD Trio;
- argininobursztynuria:
 - 80 847 zł przy stosowaniu UCD Anamix Junior.

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 cena zbytu netto 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 przeznaczania 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, w okresie od stycznia do grudnia 2023 r. sprowadzono łącznie:

- 362 opakowania produktów we wskazaniu deficyt transkarbamyłazy ornitynowej za łączną kwotę refundacji 234 216 zł:

- 80 opakowań UCD Anamix Infant dla 1 pacjenta za łączną kwotę 54 205 zł;
- 255 opakowań UCD Anamix Junior dla 5 pacjentów za łączną kwotę 158 584,50 zł;
- 27 opakowań UCD Amino 5 dla 1 pacjenta za łączną kwotę 21 426,39 zł;
- 30 opakowań produktu UCD Anamix Infant dla 1 pacjenta z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 za łączną kwotę 20 326,80 zł;
- 115 opakowań produktów we wskazaniu cytrulinemii za łączną kwotę refundacji 70 598,08 zł:
 - 44 opakowań UCD Anamix Infant dla 1 pacjenta za łączną kwotę 29 812,64 zł;
 - 34 opakowań UCD Anamix Junior dla 1 pacjenta za łączną kwotę 21 144,60 zł;
 - 12 opakowań UCD Amino 5 dla 1 pacjenta za łączną kwotę 9 522,84 zł;
 - 25 opakowań UCD Trio dla 1 pacjenta za łączną kwotę 10 118,00 zł;
- 130 opakowań produktu UCD Anamix Junior dla 1 pacjenta z argininobursztynurią za łączną kwotę 80 847 zł.

Przy założeniu, że populacja docelowa wyniesie 13 pacjentów (zgodnie z danymi MZ) wydatki płatnika publicznego pozostaną na podobnym poziomie.

Ograniczenia

Brak jest danych umożliwiających precyzyjne oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego. Powyższe wynika z braku informacji o dawkowaniu, które jest określane indywidualnie.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do 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 rekomendacji klinicznych / dokumentów odnoszących się do wnioskowanych wskazań (BIMDG 2017a / 2018, Haberle 2019, Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019, Dobrzańska 2020, PCRRT 2020, Konsensus ekspertów Bélanger-Quintana 2022, PNDS 2021).

Zgodnie z rekomendacjami leczenie poszczególnych zaburzeń cyklu mocznikowego (OTCD, CPS1D, argininobursztynurii i cytrulinemii) przebiega podobnie. Terapia polega na stosowaniu diety niskobiałkowej oraz przyjmowaniu leków sprzyjających usuwaniu amoniaku z organizmu. W tym celu stosuje się wymiatacze amoniaku (benzoesan sodu, fenylomaślan sodu) oraz półprodukty cyklu mocznikowego (L-arginina, L-cytrulina).

W wytycznych Haberle 2019 w przypadku argininobursztynurii nie zaleca się suplementacji dużymi dawkami L-argininy ze względu na powikłania neurologiczne i wątrobowe. Zaleca się natomiast stosowanie L-argininy w długotrwałym leczeniu ASL-D w tych samych dawkach, co w przypadku innych zaburzeń cyklu mocznikowego w połączeniu ze zmiataczami azotu.

Rekomendowane jest również rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi, aby pokryć zapotrzebowanie organizmu na składniki odżywcze oraz umożliwić prawidłowy rozwój i funkcjonowanie. W „Zaleceniach dietetycznych w pediatrii” (2019) wskazuje się, iż można zastąpić połowę białka naturalnego mieszaniną aminokwasów niezbędnych. Wytyczne francuskie PNDS 2021 wskazują na możliwość suplementacji EAA, jednocześnie zaznaczają, iż stosowanie tych mieszanin stanowi integralną część zaleceń lekarskich, a dawkowanie należy dostosowywać indywidualnie. W ciężkim przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego zalecane jest rozważenie transplantacji wątroby.

W żadnych z odnalezionych wytycznych nie zawarto rekomendacji dotyczących ocenianych technologii. W polskiej publikacji „Zlecenia dietetyczne w pediatrii” wśród mieszanek aminokwasów niezbędnych wymieniane są Cyclinex-1 (Abbott), Cyclinex-2 (Abbott), EAA suplement (VitaFlo), Essential Aminoacid Mix (Nutricia), WND-1 (Mead Johnson), WND-2 (Mead Johnson).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.01.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45341.1350.2023.2.KSz), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, puszka 400 g, UCD Anamix Infant, puszka 400 g, UCD Anamix Junior, puszka 400 g, UCD Amino 5, opakowanie zbiorcze, 30 saszetek, we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu, cytrulinemia, argininobursztynuria, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku 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 22/2024 z dnia 19 marca 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior i UCD Amino 5 we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu, cytrulinemia, argininobursztynuria.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2024 z dnia 19 marca 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior i UCD Amino 5 we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu, cytrulinemia, argininobursztynuria.
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr WS.4211.2.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4311.20.2020) „UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior u pacjentów pediatrycznych oraz UCD Amino 5 u pacjentów pediatrycznych i dorosłych we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu, cytrulinemia, argininobursztynuria”. Data ukończenia: 13.03.2024 r.