



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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- *UCD Trio, puszka 400 g, u pacjentów pediatrycznych,*
- *UCD Anamix Infant, puszka 400 g, u pacjentów pediatrycznych,*
- *UCD Anamix Junior, puszka 400 g, u pacjentów pediatrycznych,*
- *UCD Amino 5, opakowanie zbiorcze, 30 saszetek, u pacjentów pediatrycznych i dorosłych,*

we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu, cytrulinemia, argininobursztynuria.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wszystkie ww. choroby należą do zaburzeń cyklu mocznikowego (UCD, ang. urea cycle disorders), których przyczyną są wrodzone deficyty enzymów uczestniczących w cyklu mocznikowym. Leczenie poszczególnych UCD jest podobne. Stosuje się przede wszystkim tzw. wymiatacze amoniaku (np. benzoesan sodu i fenylomaślan sodu), suplementację aminokwasami egzogennymi oraz ograniczenie spożycia białka. W przypadkach niepoddających się leczeniu zachowawczemu rozważa się przeprowadzenie przeszczepienia wątroby.

Preparaty UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior i UCD Amino 5 należą do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. 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. Preparaty mają postać proszku, ich dawkowanie ustala lekarz lub dietetyk i zależy ono od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta.

W 2021 roku analizowane preparaty były już oceniane przez Radę Przejrzystości i uzyskały pozytywną opinię dotyczącą importu docelowego we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka, cytrulinemia typu I (SRP nr 2/2021 z dnia 4 stycznia 2021r).

Obecne opracowanie AOTMiT jest aneksem do raportu z 2020 roku, który stał się podstawą do wydania ww. pozytywnej opinii Rady i zawiera aktualizację danych w odniesieniu do nowych wytycznych klinicznych oraz dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych technologii we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej (OTCD) oraz deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1D). Dodatkowo, oprócz wymienionych wyżej wskazań, Minister Zdrowia (MZ) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację ocenianych technologii we wskazaniach niewymienionych w poprzednim zleceniu, tj. argininobursztynuria oraz cytrulinemia (poprzednie zlecenie obejmowało tylko cytrulinemię typu I). Zwrócono się także z prośbą o przekazanie opinii w powyższej sprawie do ekspertów klinicznych.

Dowody naukowe

W odniesieniu do OTCD i CPS1D przegląd rekomendacji klinicznych, dotyczących postępowania w zaburzeniach cyklu mocznikowego, zaktualizowano o dwa dokumenty (wytyczne francuskie PNDS 2021 oraz Konsensus ekspertów Bélanger-Quintana 2022), natomiast w przypadku cytrulinemii oraz argininobursztynurii przeprowadzono szerszą analizę uwzględniającą dokumenty wcześniejsze (BIMDG 2017a, BIMDG 2018, Haberle 2019, PCRRT 2020, zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019, PNDS 2021, Bélanger-Quintana 2022, a także publikację książkową Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, pt. „Choroby rzadkie” Dobrzańska 2020). Leczenie czterech analizowanych UCD sprowadza się przede wszystkim do dostosowania tzw. zmiataczy amoniaku, półproduktów cyklu mocznikowego (L-argininy lub L-cytruliny) oraz przestrzegania diety niskobiałkowej. Suplementacja egzogennych aminokwasów jest kluczowa, gdy tolerancja białka jest zbyt niska, aby zapewnić adekwatne ich spożycie z naturalnej żywności i suplementów.

W ramach zaktualizowanego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno obserwacyjne badanie wielośrodkowe Posset 2020, którego celem była ocena wpływu postępowania dietetycznego na antropometryczne punkty końcowe u pacjentów z UCD. Do badania włączono 307 osób z deficytem transkarbamyazy ornitynowej lub z argininobursztynurią lub pacjentów z cytrulinemią typu I. 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.

Opis badania Molema 2019 uzupełniony o wyniki dla pacjentów z cytrulinemią lub argininobursztynurią potwierdza sugestię, że mieszanki aminokwasów przynoszą korzystne skutki pacjentom w stabilnym stadium choroby.

W opinii Konsultant Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, w omawianych zaburzeniach cyklu mocznikowego leczenie dietetyczne w oparciu o wnioskowane technologie stanowi leczenie z wyboru, bowiem jego podstawą jest ograniczenie białka naturalnego w diecie pacjenta w stopniu uwzględniającym jego indywidualną tolerancję i zapobiegającym wystąpieniu hiperamonemii.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w okresie styczeń – grudzień 2023 r. wydano łącznie 24 zgody na refundację produktów UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 dla 13 pacjentów w analizowanych wskazaniach, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 406 tys. zł. Dzienna dawka produktów UCD nie została ustalona, postępowanie dietetyczne w każdym z ocenianych wskazań jest indywidualne, a dawkowanie poszczególnych produktów UCD jest zależne od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta, dlatego nie jest możliwe wskazanie prognozy wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Precyzyjne określenie liczby pacjentów nie jest możliwe, jednak uwzględniając dotychczasowe informacje MZ oraz opinie ekspertów można przyjąć, że populacja osób, u których oceniane technologie byłyby refundowane w ramach importu docelowego, będzie nieliczna. Wobec powyższego, obciążenie dla płatnika publicznego nie będzie istotne.

Główne argumenty decyzji

- Zgodnie z ograniczonymi dowodami naukowymi, rekomendacjami klinicznymi oraz stanowiskiem ekspertów stosowanie wnioskowanych technologii medycznych u pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami cyklu mocznikowego stanowi wraz z dietą niskobiałkową podstawę leczenia dietetycznego.*
- Z uwagi na nieliczną populację pacjentów obciążenie dla płatnika publicznego nie będzie istotne.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), z uwzględnieniem opracowania 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 transkarbamylazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu, cytrulinemia, argininobursztynuria”; data ukończenia: 13 marca 2024 r.