



Rekomendacja nr 92/2024

z dnia 13 września 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
Milupa Basic-f we wskazaniach:
deficyt CACT, deficyt VLCAD, chłonnokotok (w tym stan po zabiegach
kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia
gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia),
deficyt lipazy lipoproteinowej**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu Milupa Basic-f we wskazaniach: deficyt CACT, deficyt VLCAD, chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt Milupa Basic-f był przedmiotem oceny Agencji i uzyskał pozytywne rekomendacje wydane w 2021 r. i w 2018 r. Wskazaniem nowym tj. nieocenianym w ramach wcześniejszych opracowań Agencji jest *deficyt VLCAD*.

Pod uwagę wzięto fakt, że wnioskowane wskazania obejmują grupy rzadkich zaburzeń metabolicznych, a oceniany produkt przeznaczony jest do postępowania dietetycznego u niemowląt od urodzenia do ukończenia 1. roku życia oraz u starszych dzieci jako uzupełnienie diety.

Analizie poddano łącznie 12 publikacji nt. badań oceniających mieszanki niskotłuszczowe u chorych z analizowanymi wskazaniami, przy czym tylko w jednym oceniano bezpośrednio produkt Milupa Basic-f (opis przypadku Scalais 2014). Stosowana w badaniach żywność specjalnego przeznaczenia medycznego (mieszanki niskotłuszczowe z/bez suplementacji) w większości przypadków opisanych w publikacjach skutkowała poprawą stanu chorych.

Uwzględniono, że według wytycznych postępowania medycznego, w ocenianych wskazaniach standardem leczenia jest przede wszystkim ścisłe przestrzeganie diety niskotłuszczowej. Rekomendowane jest stosowanie pokarmów ubogotłuszczowych z opcjonalną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT), aczkolwiek wytyczne nie wskazują

konkretnych produktów. Jednocześnie nie znaleziono technologii alternatywnych o podobnym składzie, możliwych do zastosowania u chorych w analizowanych wskazaniach.

Ponadto zgodnie z oszacowaniami wpływu na budżet produkt Milupa Basic-f znalazłby zastosowanie w niewielkiej grupie chorych, przez co finansowanie wnioskowanego produktu w ramach importu docelowego prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego (w 2023 roku produkt został sprowadzony dla 10 pacjentów). Szacunkowy wpływ na budżet dalszej refundacji produktu Milupa Basic-f, po uwzględnieniu wielkości populacji docelowej na podstawie danych MZ i opinii eksperta (20-25 chorych), wynosi ok. 427- 548 tys. zł rocznie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu Milupa Basic-f, proszek, puszka 300 g we wskazaniach:

- deficyt CACT;
- deficyt VLCAT;
- chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych);
- abetalipoproteinemia;
- zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia);
- deficyt lipazy lipoproteinowej

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Deficyt CACT

Deficyt translokazy karnityny, nazywany także niedoborem translokazy karnitynoacylokarnitynowej (ang. carnitine-acylcarnitine translocase, CACT, deficiency) to zagrażające życiu dziedziczne zaburzenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, objawiające się w okresie noworodkowym ciężką hipoglikemią hipoketotyczną, hiperamonemią, kardiomiopatią i zaburzeniem rytmu serca, zaburzeniem funkcji wątroby, osłabieniem mięśni szkieletowych i encefalopatią.

Deficyt CACT jest chorobą rzadką. Częstość występowania niedoboru CACT nie jest znana, do roku 2014 opisano mniej niż 60 przypadków wystąpienia tej choroby na świecie. Rokowanie w przypadku ciężkiego niedoboru CACT jest niepomyślne, większość chorych umiera przed osiągnięciem wieku 3 miesięcy. Pacjenci z łagodnym fenotypem mają zazwyczaj dobre rokowanie pod warunkiem przestrzegania zasad postępowania.

Deficyt VLCAD

Niedobór dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, VLCAD deficiency, VLCADD) jest dziedzicznym zaburzeniem mitochondrialnej beta-oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych ze zmiennymi objawami, w tym z: kardiomiopatią, hipoglikemią hipoketotyczną, chorobą wątroby, nietolerancją wysiłku fizycznego i rabdomiolizą.

Szacuje się, iż częstość występowania deficytu VLCAD wynosi ok. 1/40 000 do 1/110 000 żywych urodzeń. Na stronie internetowej orpha.net zamieszczono informację, iż na świecie zostało zareportowanych 400 przypadków deficytu VLCAD (nie podano okresu, w jakim zbierano powyższe dane).

Chłonnokotok

Chłonnokotok wrodzony jest rzadkim, potencjalnie zagrażającym życiu stanem noworodków, charakteryzującym się nagromadzeniem się chłonki w jamie opłucnej, co prowadzi do niewydolności oddechowej, niedożywienia i upośledzenia układu immunologicznego – od razu po urodzeniu lub w ciągu pierwszych kilku tygodni życia. Chłonnokotok wrodzony jest najczęstszą przyczyną wysięku opłucnowego u noworodków; może wystąpić głównie z powodu anomalii rozwojowych przewodu pierśowego lub wiązać się z anomaliami chromosomalnymi (np. zespołem Turnera oraz zespołem Downa), obrzękiem uogólnionym płodu, neuroblastomą śródpiersia i innymi wadami wrodzonymi (np. zespołem Noonan). Przyczyną chłonnokotoku jatrogennego jest brak drożności lub przerwanie ciągłości naczyń chłonnych, może wystąpić jako powikłanie pooperacyjne, zwłaszcza przy operacjach chirurgii klatki piersiowej lub kardiochirurgii (takich jak np. leczenie wad wrodzonych i nabytych serca).

Pooperacyjny chłonnokotok u pacjentów operowanych z powodu wad serca występuje z częstością 1,5-7,6%. Objawy chłonnokotoku u noworodka i ich ciężkość zależą od ilości i umiejscowienia płynu, obraz choroby waha się od braku objawów klinicznych do ciężkich zagrażających życiu takich jak niewydolność oddechowa lub tamponada serca.

Abetalipoproteinemia

Abetalipoproteinemia (zespół Bassena-Kornzweiga, ABL) to rzadka choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie, charakteryzująca się nieprawidłowym tworzeniem i sekrecją apolipoprotein zawierających apoproteiny B. W konsekwencji powoduje hipocholesterolemię i niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, a w przypadku braku podjęcia leczenia dochodzi do powikłań neurologicznych, okulistycznych i hepatologicznych.

Dokładna częstość występowania abetalipoproteinemii jest nieznaną, ale szacuje się, że dotyczy ona mniej niż 1 na 1 000 000 osób w populacji ogólnej.

Rokowanie pacjentów jest bardzo zróżnicowane. Wczesne wykrywanie, leczenie i suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach może pomóc ograniczyć niektóre objawy neurologiczne i okulistyczne. Rokowanie pacjentów jest pomyślne tak długo, jak przestrzegane są obostrzenia dietetyczne oraz stosowana jest prawidłowa suplementacja witaminy. Leczenie ma charakter objawowy i podtrzymujący.

Zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia)

Hipertriglicerydemia jest to zwiększenie ponad normę stężenia trójglicerydów we krwi co wiąże się z ryzykiem rozwoju miażdżycy i jest definiowana jako stężenie triglicerydów (TG) $\geq 1,7$ mmol/l (≥ 150 mg/dl). Znaczna hipertrójglicerydemia może doprowadzić do ostrego zapalenia trzustki, jest również czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Zwiększone stężenie triglicerydów może mieć charakter wtórny (spowodowane np. przez cukrzycę czy niedoczynność tarczycy).

Hipercholesterolemia pierwotna jest wrodzonym zaburzeniem metabolicznym, objawiającym się podwyższonym stężeniem lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low-density lipoproteins, LDL) w osoczu krwi. Nieleczona hipercholesterolemia prowadzi do przedwczesnego występowania miażdżycy oraz incydentów sercowo-naczyniowych.

Hipercholesterolemia pierwotna jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń metabolicznych o podłożu genetycznym. Według aktualnych wytycznych EASC 2015 choroba ta dotyka 1: 200 – 1: 250 osób w populacji europejskiej, a około 20-25% chorych stanowią dzieci.

Deficyt lipazy lipoproteinowej

Niedobór lipazy lipoproteinowej jest rzadką chorobą o podłożu genetycznym, dziedziczną autosomalnie recesywnie, w której z powodu defektu genu lipazy lipoproteinowej brakuje enzymu odpowiedzialnego za rozkładanie tłuszczów. Istotą choroby jest wrodzony niedobór lipazy lipoproteinowej lub jej aktywatora – apoproteiny C-II. Niedobór lub brak aktywności tego enzymu

uniemożliwia prawidłowy rozkład triacylogliceroli, co powoduje zwiększenie stężenia chylomikronów w osoczu krwi. Wzrasta stężenie triacylogliceroli w osoczu, osiągając niekiedy wartość ponad 2000 mg/dl. Zawartość cholesterolu jest prawidłowa lub nieznacznie podwyższona.

Szacuje się, że niedobór lipazy lipoproteinowej występuje u około 1 na 250 000 osób w ogólnej populacji bez względu na rasę i płeć.

Rokowanie pacjentów z niedoborem lipazy lipoproteinowej wydaje się być dobre, jeżeli stosowana jest dieta niskotłuszczowa, która prowadzi do obniżenia poziomu trójglicerydów w osoczu.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, w przebiegu ocenianych zaburzeń standardem leczenia jest przede wszystkim ścisłe przestrzeganie diety niskotłuszczowej. W ramach diety rekomendowane jest stosowanie pokarmów ubogotłuszczowych z opcjonalną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT). Wytyczne nie wskazują konkretnych produktów.

Aktualnie brak jest refundowanych środków spożywczych o składzie zbliżonym do ocenianej interwencji, tj. produktów beztłuszczowych/bardzo niskotłuszczowych.

Również w opinii eksperta we wskazaniach deficyt CACT, deficyt lipazy lipoproteinowej oraz abetalipoproteinemia aktualnie stosowane jest leczenie dietetyczne w oparciu o produkty niezawierające tłuszczu oraz preparaty z MCT. W opinii ekspertki leczenie dietetyczne indywidualnie dopasowane, obejmuje ograniczenie w różnym stopniu podaży tłuszczów i/lub udziału kwasów tłuszczowych długołańcuchowych (LCT), MCT, nasyconych lub nienasyconych.

Zgodnie z informacjami przekazami w zleceniu MZ, w ocenianych wskazaniach w ramach importu docelowego sprowadzane są mieszanki o zmodyfikowanej zawartości kwasów tłuszczowych wzbogacone w MCT tj. DocOmega, MCT Oil, Complete Amino Acid Mix, Lipistart, Liquigen, MCT Procal, Monogen, Paediatric Seravit SOS, Quantalan, Vasosan P. W 2023 roku nie sprowadzono innych produktów we wskazaniach: abetalipoproteinemia i deficyt lipazy lipoproteinowej.

Biorąc pod uwagę powyższe przyjęto, że alternatywną dla ocenianej terapią jest brak stosowania leczenia opartego o preparaty beztłuszczowe/bardzo niskotłuszczowe.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt Milupa Basic-f to środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego, bardzo niskotłuszczowy (<0,1 g / 100 ml), zawierający mieszankę białka mleka krowiego, węglowodanów, witamin, minerałów i pierwiastków, wskazany do postępowania dietetycznego u niemowląt od urodzenia do ukończenia 1. roku życia oraz u starszych dzieci jako uzupełnienie diety.

Produkt Milupa Basic-f był przedmiotem oceny w Agencji w 2014 r. we wskazaniach: hipertriglicydemia, hipoapolipoproteinemia, hiperamonemia, chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej). Wówczas za zasadne uznano wydawanie zgody na refundację produktu Milupa Basic-f we wskazaniach: hipertriglicydemia, hipoapolipoproteinemia oraz za niezasadne we wskazaniach: hiperamonemia, chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej).

Kolejna ocena produktu Milupa Basic-f została przeprowadzona w 2021 roku i dotyczyła wskazań: deficyt CACT, chłonnokot (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej. Wydano rekomendację pozytywną w sprawie importu docelowego omawianej technologii medycznej we wszystkich ww. wskazaniach.

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 analizie klinicznej, będącej aktualizacją poprzedniego opracowania (OT.4211.9.2021), włączono nowe badania dotyczące poszczególnych jednostek chorobowych:

- deficyt CACT: retrospektywne badanie kohortowe Ambrose 2022;
- chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych): retrospektywne badanie Shahzad 2023;
- abetalipoproteinemia: opis przypadku Eke 2021;
- zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia): opisy przypadków: Dahl 2021, Ozturk 2021, Wang 2021;
- deficyt lipazy lipoproteinowej: badanie retrospektywno-prospektywne Xia 2023, retrospektywne badanie obserwacyjne Yoldas Celik 2024;
- deficyt VLCAD (nowe wskazanie): retrospektywne badanie kohortowe Ambrose 2022, opisy przypadków: Alaei 2022, Scalais 2014, Ficicioglu 2009, Cox 1998.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań klinicznych dotyczących bezpośrednio oceny skuteczności produktu Milupa Basic-f w analizowanych wskazaniach. Tylko jeden opis przypadku dotyczący deficytu VLCAD (Scalais 2014) zawierał informację o zastosowaniu produktu Milupa Basic-f.

W poprzednim opracowaniu analizie poddano łącznie 23 publikacje oceniające mieszanki niskotłuszczowe u chorych z analizowanymi wskazaniami (szczegóły w rekomendacji nr 47/2021).

Skuteczność kliniczna

Deficyt CACT

- Przestrzeganie diety wiązało się z lepszą kontrolą choroby. U pacjentów nie stosujących się do zaleceń częściej dochodziło do zaostrzenia objawów, dekompensacji metabolicznej i hospitalizacji (Ambrose 2022).

Chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)

- Na leczenie pierwszej linii – dietę MCT (preparat Monogen) odpowiedziało 79% (76/96) pacjentów (21% pacjentów nie odpowiedziało na leczenie dietą). U 18 chorych zastosowano karmienie pozajelitowe, u 16 oktreotydu, u 4 przeprowadzono zabiegi operacyjne, u 2 zastosowano midodrynę; mimo zastosowanego leczenia zmarło 3 pacjentów (Shahzad 2023).

Abetalipoproteinemia

- W ramach terapii pacjentki ze zdiagnozowaną abetalipoproteinemia zalecono niskotłuszczową dietę uzupełnioną MCT. Początkowo zastosowano suplementację niezbędnych kwasów tłuszczowych, wysokie dawki witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz żelazo, kwas foliowy, cynk, suplementy multiwitaminowe. Podczas kolejnych wizyt dostosowywano dawki

witaminy E. Stan dziecka znacząco się poprawił. Objawy obserwowane na początku badania ustąpiły a opóźnienie rozwojowe zostało wyrównane. Większość parametrów mieściło się w zakresie normy, poza poziomem witaminy E, który pozostawał na bardzo niskim poziomie, pomimo suplementacji wysokich dawek (Eke 2021).

Zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia)

- Uwzględniono 3 opisy przypadków niemowląt, u których wykryto podwyższony poziom trójglicerydów oraz inne zaburzenia w wynikach panelu lipidowego. Mimo różnego typu zaburzeń, u wszystkich zastosowano dietę niskotłuszczową z wykorzystaniem m.in. specjalnych mieszanek o obniżonej zawartości tłuszczu (w 2 przypadkach suplementowaną MCT), uzyskując poprawę wyników panelu lipidowego (Dahl 2021, Ozturk 2021, Wang 2021).

Deficyt lipazy lipoproteinowej

- Opisano pacjentów z rzadkimi deficytami LPL (lipazy lipoproteinowej) i APO-CII (apolipoproteiny C-II). Stosowano dietę o różnym poziomie energii pochodzącej z tłuszczu: niskotłuszczową (LF), bardzo niskotłuszczową (VLF) lub zawierającą MCT (MCT i LCT). W badaniu Xia 2023, po okresie obserwacji pacjentom stosującym dietę niskotłuszczową zalecono zmianę diety na bardzo niskotłuszczową, w związku z zaobserwowaną lepszą kontrolą objawów u pacjentów stosujących dietę bardzo niskotłuszczową. W grupach VLF i MCT (podaż energii z LCT <20%) odnotowano istotnie statystycznie niższy poziom trójglicerydów w porównaniu do pacjentów w grupie LF. W grupie LF z ciężką hipertriglicydemią poziom trójglicerydów spadł po ograniczeniu podaży LCT <20% (Xia 2023). W badaniu Yoldas Celik 2024 wszystkim pacjentom zalecono dietę niskotłuszczową suplementowaną MCT i kwasami tłuszczowymi omega-3, co pozwoliło na lepszą kontrolę choroby (u starszych dzieci w połączeniu z lekami) (Yoldas Celik 2024).

Deficyt VLCAD

- Przestrzeganie diety wiązało się z lepszą kontrolą choroby. U pacjentów nie stosujących się do zaleceń częściej dochodziło do zaostrzenia objawów, dekompensacji metabolicznej i hospitalizacji (Ambrose 2022);
- U 35-dniowej dziewczynki z VLCADD, rozpoczęto stosowanie mieszanki bogatej w MCT. Odnotowano znaczną poprawę, stopniowo zmniejszono wlewy glukozy i pacjentka nie wymagała dalszej hospitalizacji. Podczas kolejnych wizyt odnotowano prawidłową masę ciała i wzrost (Alaei 2022);
- Opis przypadku noworodka z niedoborem VLCAD. Zastosowano ciągły wlew 10% roztworu glukozy. Zalecono stosowanie specjalnej diety – produkty Basic-f oraz Liquigen (MCT), ponadto podawano doustnie ryboflawinę. W ciągu pierwszego roku życia wystąpiły epizody kwasicy mleczanowej i rhabdomyolizy wynikające z infekcji wirusowych związanych ze słabym doustnym przyjmowaniem pokarmów. Rozwój dziecka określono jako prawidłowy (Scalais 2014);
- Opis przypadku dziecka (11 mies.) z VLCADD. Od czasu diagnozy stosowano niskotłuszczową dietę, wzbogaconą MCT (Monogen, olej rzepakowy; ok. 25% kalorii pochodzących z tłuszczu, 50% MCT, 50% LCT). W wieku 11 mies., przez pomyłkę podano produkt Ketocal (wysokotłuszczowa mieszanka, zawierająca ok. 90% energii pochodzącej z LCT, stosowana u pacjentów na diecie ketogenicznej). W wyniku przyjęcia wysokotłuszczowej mieszanki,

u dziecka wystąpił epizod dekompensacji metabolicznej, w związku z czym pacjent został przyjęty do szpitala. Przywrócono stosowanie produktu Monogen oraz doraźnie podano 10% roztwór dekstrozy dożylnie. Po zastosowaniu interwencji wyniki badań wróciły do poziomu sprzed epizodu (Ficicioglu 2009).

Bezpieczeństwo

W publikacji Scalais 2014 nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania produktu Milupa Basic-f.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Środki ostrożności odnośnie stosowania analizowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego zgodnie z treścią ulotki Milupa Basic-f:

- Produkt może być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza.
- Przeznaczony jest dla niemowląt i małych dzieci.
- Preparat nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia.
- Preparatu nie należy stosować pozajelitowo.

Ograniczenia analizy

Podstawowe ograniczenie analizy klinicznej stanowi brak dowodów z wyższego poziomu jakości dotyczących bezpośrednio skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu. Odnaleziono tylko jeden opis przypadku, w którym podano informację o zastosowaniu ocenianego preparatu Milupa Basic-f (Scalais 2014). Ocena skuteczności analizowanego środka spożywczego została więc przygotowana w oparciu o badania zaliczające się do niższego poziomu wg klasyfikacji dowodów naukowych. Ponadto w dużym stopniu badania włączone do analizy dotyczą postępowania dietetycznego przy zastosowaniu innych mieszanek niskotłuszczowych (w tym również mieszanek wzbogaconych MCT) niż produkt wnioskowany. Jednocześnie, w części zidentyfikowanych doniesień nie podano szczegółowych informacji z zakresie nazw i składów mieszanek wykorzystanych w terapii. Odnalezione badania cechują się także ograniczeniami metodologicznymi – niewielka liczebność, inny cel badawczy, brak szczegółowego opisu wyników dotyczących leczenia dietetycznego.

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 (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 danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2023 r. wydano łącznie 16 zgód na refundację produktu Milupa Basic-f dla 10 pacjentów z analizowanymi wskazaniami, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 161 tys. zł (657 opakowań). Szacowany koszt za opakowanie wg danych MZ wynosi 230,27 zł.

Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta w zależności od rozpoznania oszacowano na ok.:

- 47,1 tys. zł w przypadku deficytu CACT,
- 24,3 tys. zł dla deficytu VLCAD,
- 6,4 tys. zł dla chłonnokotoku,
- 18,6 tys. zł dla abetalipoproteinemii,
- 7,1 tys. zł dla zaburzeń gospodarki lipidowej
- 31,1 tys. zł dla deficytu lipazy lipoproteinowej.

Ponadto w analizowanych wskazaniach w ramach importu docelowego sprowadzane są też inne preparaty: Complete Amino Acid Mix, DocOmega, Lipistart, Liquigen, MCT Oil, MCT Procal, Monogen, Paediatric Seravit SOS.

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. 2024 r., poz. 930 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.

Przy uwzględnieniu liczebności populacji oszacowanej na podstawie opinii eksperckiej dla wskazań deficyt VLCAD i CACT oraz liczebności populacji na podstawie danych MZ dla wskazań chłonkotok, abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej oraz deficyt lipazy lipoproteinowej (łącznie 20-25 chorych), refundacja śśspż Milupa Basic-f w ocenianych wskazaniach będzie wiązać się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości od ok. 426,7 tys. zł do ok. 548,2 tys. zł rocznie.

Należy mieć na uwadze, że obliczenia te mają charakter jedynie poglądowy, z uwagi na indywidualny dobór dawkowania i czas trwania terapii produktem Milupa Basic-f oraz niepewność dotyczącą liczebności chorych w kolejnych latach.

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

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów wytycznych tj.: rekomendacje brytyjskie BIMDG 2020 dot. postępowania przy zaburzeniach oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, polskie zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019 oraz prace zbiorowe ekspertów klinicznych: Kaenkumchorn 2023, SERN / GMDI 2022 dotyczące zaleceń dietetycznych w deficycie VLCAD, Lion 2022 opracowanie dotyczące postępowania w przypadku pooperacyjnego chłonkotoku u dzieci z wrodzoną wadą serca, Takahashi 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia abetalipoproteinemii oraz konsensus ekspertów Shiba 2023 dotyczący postępowania w hipercholesterolemii.

Leczenie niedoboru CACT (wytyczne brytyjskie BIMDG 2020, japońskie Yamada 2018) obejmuje zwykle dietę niskotłuszczową, częste dostarczanie posiłków oraz ograniczenie tłuszczów długołańcuchowych. Wg japońskich ekspertów zalecane jest karmienie dzieci preparatami dla niemowląt, w których długołańcuchowe kwasy tłuszczowe zastąpiono średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT).

Leczenie deficytu VLCAD obejmuje m.in. dietę niskotłuszczową oraz ograniczenie tłuszczów długołańcuchowych. U dzieci zalecana jest suplementacja z zastosowaniem preparatów, w których długołańcuchowe kwasy tłuszczowe zastąpiono średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT). Natomiast u niemowląt w zależności od nasilenia objawów można rozważyć częściowe karmienie mlekiem kobiecym w połączeniu z suplementacją środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (Kaenkumchorn 2023, SERN/GMDI 2022).

W zakresie leczenia chłonkotoku rekomenduje się całkowite leczenie pozajelitowe (łac. nihil per os – nic doustnie) i dietę o obniżonej zawartości tłuszczu (konsensus ekspertów Lion 2022).

Leczenie abetalipoproteinemii obejmuje dietę o obniżonej zawartości tłuszczu oraz karmienie preparatami, w których długołańcuchowe kwasy tłuszczowe zastąpiono średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT) oraz suplementację wit. A, D, K oraz wit. B12 (konsensus ekspertów Takahashi 2021).

Według rekomendacji dotyczących hipercholesterolemii i hipertriglicydemii (polskie PTK 2018, europejskie ESC/EAS 2019), leczenie obejmuje przede wszystkim zdrowy tryb życia wspomagany dietą oraz stosowanie statyn. U dzieci zdrowa dieta powinna być wdrożona we wczesnym okresie życia. W zakresie postępowania w hipercholesterolemii u dzieci zaleca ograniczenie spożycia kwasów tłuszczowych trans. Eksperti wskazują, że nasycone kwasy tłuszczowe powinny stanowić mniej niż 7% zapotrzebowania energetycznego w diecie (konsensus japońskich ekspertów Shiba 2023).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45341.588.2024.2.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Milupa Basic-f we wskazaniach deficyt CACT, deficyt VLCAD, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej, 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 89/2024 z dnia 2 września 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic-f w wielu wskazaniach.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.4211.25.2024, Milupa Basic-f we wskazaniach: deficyt CACT, deficyt VLCAD, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2024 z dnia 2 września 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic-f w wielu wskazaniach