



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Dział Rekomendacji Biuro Prezesa

**Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g,
Valine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g,
we wskazaniu: choroba syropu klonowego.**

Raport ws. zasadności wydawania zgody
na refundację produktu leczniczego

Raport Nr: AOTM-BP-431-5,6(A)/2014

Warszawa, 20 lutego, 2014 r.

Zastosowane skróty:

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych,

BCAA – (ang. branched-chain amino acid) aminokwasy o rozgałęzionych łańcuchach

bd - brak danych,

Ile - izoleucyna

Leu – leucyna

MSUD – (ang. maple syrup urine disease) choroba syropu klonowego

MMA – acyduria metylomalonowa

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (Dz.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773),

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.),

Ustawa refundacyjna – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.),

Val – walina

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	4
2.	Problem decyzyjny	5
2.1.	Problem zdrowotny	6
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	7
2.2.	Liczebność populacji wnioskowanej	7
3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	8
3.1.	Interwencja	8
3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	8
3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	10
3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski	10
3.2.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	10
4.	Opinie ekspertów	10
5.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	11
5.1.	Rekomendacje kliniczne	11
5.1.1.	Znaczenie dla zdrowia obywateli	13
5.1.2.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	13
5.2.	Rekomendacje refundacyjne	15
6.	Finansowanie ze środków publicznych	15
6.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	15
7.	Wskazanie dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej ocenianej terapii	16
7.1.	Analiza kliniczna	16
7.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	16
7.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	16
7.2.	Bezpieczeństwo	17
8.	Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.	17
9.	Podsumowanie	17
10.	Piśmiennictwo	20

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data pisma zlecającego Ministra Zdrowia:	3 lipca 2013 r.	3 lipca 2013 r.
Znak pisma Ministra Zdrowia:	MZ-PLD-460-18536-45/AL/13	MZ-PLD-460-18536-46/AL/13
Data wpłynięcia do AOTM zlecenia Ministra Zdrowia:	8 lipca 2013 r.	8 lipca 2013 r.

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Wydanie rekomendacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Valine 50 (Dieta eliminacyjna), saszetki á 4 g
- Isoleucine 50 (Dieta eliminacyjna), saszetki á 4 g

we wskazaniu:

- - choroba syropu klonowego

Wskazane produkty sprowadzane są zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2010 r., Nr 136, poz. 914 z późn. zm.).

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy):

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia:

Istotne zagrożenie narażenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na nieuzasadnione wydatki

Data sporządzenia wniosku:

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku:

Do zlecenia nie dołączono żadnych dokumentów.

Wnioskowana technologia medyczna:

Wnioskowana technologia (zgodnie ze zleceniem):

Środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Valine 50 (Dieta eliminacyjna), saszetki á 4 g
- Isoleucine 50 (Dieta eliminacyjna), saszetki á 4 g

Wnioskowane wskazaniach:

- choroba syropu klonowego
-

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Tabela 1 Producent/podmiot odpowiedzialny

Kraj	Nazwa handlowa	Producent/podmiot odpowiedzialny
Wielka Brytania	Valine 50	Vitaflo®
Wielka Brytania	Isoleucine 50	Vitaflo®

* - tylko z krajów wskazanych przez MZ jako źródło importu docelowego

2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 3 lipca 2013 r. znak: MZ-PLD-460-18536-45/AL/13 i MZ-PLD-460-18536-46/AL/13 (data wpływu do AOTM 8 lipca 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach Rekomendacji Prezesa dla świadczenia opieki zdrowotnej Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki á 4 g i Valine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki á 4 g, we wskazaniu: choroba syropu klonowego, w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanego z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Mając na uwadze ograniczony zakres dostępnych danych (wynikający z braku rejestracji środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 50 i Valine 50 w Polsce), zwrócono się do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej, ograniczonej do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji ww. produktu leczniczego w Wlk. Brytanii, uzupełnionej o przegląd dostępnych rekomendacji klinicznych, rekomendacji refundacyjnych dla tego leku na świecie oraz opinie ekspertów klinicznych. Pismem z dnia 30 sierpnia 2013r. Minister wyraził zgodę na zaproponowany sposób postępowania.

W toku procesu analitycznego, poproszono Ministra Zdrowia o udostępnienie danych dotyczących liczby wniosków i zgód na sprowadzenie z zagranicy leku Isoleucine 50 i Valine 50, saszetki á 4 g, we wskazaniach: acyduria metylomalonowa i choroba syropu klonowego. Pismo z odpowiedzią otrzymano w dniu 2 września 2013 r.

Zwrócono się także z prośbą o opinię do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii oraz innych ekspertów zidentyfikowanych przez analityków AOTM. Merytorycznej odpowiedzi udzielił jeden z ekspertów poproszonych o opinię.

2.1. Problem zdrowotny

Choroba syropu klonowego (ang. maple syrup urine disease, MSUD) to rzadka autosomalna typu recesywnego wada lub niedobór 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 mózgowo-rdzeniowym i w moczu (Kubicka 2008).

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii zapadalność na MSUD w Polsce wynosi 1/300 000 porodów w ciągu roku, czyli jeden nowy przypadek rocznie. Obecnie, w Polsce około 10-12 osób choruje na MSUD.

Etiologia

W klasycznej postaci MSUD noworodek po urodzeniu jest pozornie zdrowy (wg punktacji w skali Apgar 10), jednak w pierwszym tygodniu życia pojawiają się trudności w karmieniu i ciężki stan ogólny – wiotkość, drżenia, senność i śpiączka. Często stwierdza się również hipoglikemię i obecność ketonów w moczu, niekiedy występuje kwasica metaboliczna. Zgon następuje zazwyczaj we wczesnym niemowlęctwie. Postać „przerywana” MSUD może ujawniać się w różnym wieku i objawia się napadowymi zaburzeniami neurologicznymi (utrata przytomności, drgawki, ataksja) występujące zwykle w okresie infekcji z gorączką oraz w innych stanach zwiększonego katabolizmu. Natomiast, wariant MSUD zależny od witaminy B1 spowodowany jest zmniejszoną zdolnością dekarboksylazy rozgałęzionych ketokwasów do wiązania koenzymu tej reakcji (Kubicka 2008, Strauss).

Rozpoznanie

Podstawę rozpoznania MSUD stanowi stwierdzenie podwyższonego stężenia leucyny, izoleucyny i waliny we krwi metodą tandemowej spektroskopii mas (MS/MS) oraz selektywnego zwiększenia wydalania w moczu tych aminokwasów. Wykazanie obecności w moczu rozgałęzionych ketokwasów (metodą GC-MS) i ewentualne badania enzymatyczne w leukocytach potwierdzają rozpoznanie. Pomocny w ustaleniu rozpoznania może być również charakterystyczny zapach moczu, przypominający zapach karmelu. W przypadku każdego rozpoznanego MSUD należy ocenić, czy objawy ustępują pod wpływem podaży B1 (10 mg/dobę) (Kubicka 2008).

Postać klasyczna MSUD wymaga różnicowania z wrodzonymi chorobami metabolicznymi, które występują u noworodka z zespołem objawów intoksykacji (acyduria metylomalonowa, izowalerianowa, propionowa i tyle). Podstawą różnicowania jest badanie profilu wydalanych w moczu kwasów organicznych metodą GC-MS. Tymczasem, w rozpoznaniu „przerywanej” postaci MSUD należy brać pod uwagę inne defekty metaboliczne o przebiegu napadowym, w tym niektóre warianty wrodzonych hiperamonemii i zaburzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych (Kubicka 2008).

Rokowanie

Zbyt późne zastosowanie leczenia znacznie pogarsza rokowanie, co do prawidłowego rozwoju umysłowego (Kubicka 2008).

Leczenie

Odpowiednio wcześniej zastosowana dieta eliminacyjna (z ograniczeniem leucyny, isoleucyny i waliny), zbilansowana pod względem zapotrzebowania na białko i energię, pozwala uzyskać prawidłowy rozwój dzieci z tym defektem. W pierwszym okresie leczenia niekiedy konieczne jest przyspieszenie odtrucia dializą otrzewnową, hemodializą i hemoperfuzją (Kubicka 2008, Strauss).

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia (art. 31a ust. 1 pkt. 2), w szczególności prowadzące do

- przedwczesnego zgonu
- niezdolności do samodzielnej egzystencji w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych
- niezdolności do pracy w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych
- przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby**
- obniżenia jakości życia**

Alternatywne technologie medyczne

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne dotyczące postępowanie z pacjentami z MSUD (Southeast NBS & Genetics Collaborative SERC 2014, Children's University Hospital 2004). Kluczową rolę w postępowaniu medycznym u pacjentów z MSUD odgrywa dieta, polegająca na odpowiedniej podaży egzogennych aminokwasów wolnych od BCAA, odpowiedniej podaży płynów, zapewnieniu właściwego bilansu energetycznego i równowagi kwasowo-zasadowej oraz stabilizacji innych parametrów biochemicznych. Suplementacja preparatami zawierającymi Val i Ile jest wskazana w przypadku, gdy ich stężenie w osoczu spadnie poniżej dopuszczalnej granicy, co może skutkować upośledzeniem procesów anabolicznych. Pacjenci z MSUD w stanie ostrym wymagają leczenia za pomocą dializ, żywienia pozajelitowego bądź żywienia przez zgłębnik.

2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczebność populacji oszacowana przez eksperta [REDACTED] (dane z raportu DS.-431-12-2013_MSUD_COOLER) na około 10-12 osób rocznie. Nowe przypadki w ciągu roku to około 1 osoby chorej – 1/300 000 porodów).

Zdaniem eksperta [REDACTED] liczebność populacji oszacowanej wynosi około 20 osób. Rocznie występują 1-2 nowe przypadki.

3. Interwencje wnioskowane i komparatory

3.1. Interwencja

3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna) i Valine 50 (dieta eliminacyjna) nie posiada rejestracji na terenie Polski. Odnaleziono opis środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Isoleucine 50 i Valine 50 dla Wielkiej Brytanii.

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego	Valine 50 Valine 1000			
Wnioskowane wskazanie	choroba syropu klonowego			
Dawka i schemat dawkowania	Dawkowanie i sposób podawania powinien być określony przez lekarza lub dietetyka i jest zależny od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta			
Sposób użycia – wskazówki odnośnie przygotowania	Sposób użycia powinien być określony przez lekarza lub dietetyka. Do stosowania w dietach niskobiałkowych w postaci: zmieszanej z substytutem białkowym; dodany do żywności modułowej; dodany do innych dozwolonych pokarmów lub napojów.			
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Do stosowania od urodzenia w postaci środka dietetycznego we wrodzonych błędach metabolizmu aminokwasów			
Uwaga	Stosować jedynie u pacjentów z udowodnionymi wrodzonymi błędami metabolizmu aminokwasów pod ścisłą kontrolą medyczną. Można stosować od urodzenia. Dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy: stosować w postaci roztworu lub jako dodatek do pokarmu; należy zużyć natychmiast w ciągu godziny, pozostałość wyrzucić. Nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia. Wyłącznie do stosowania dojelitowego.			
Postać i wielkość opakowania jednostkowego	Każda saszetka 4g Valine50 zawiera 50 mg L-waliny. Każda saszetka 4g Valine1000 zawiera 1000 mg L-waliny.			
Sposób przechowywania	Przechowywać w chłodnym, suchym miejscu. Saszetki są przeznaczone do jednorazowego użytku i należy wykorzystać niezwłocznie po otwarciu.			
Okres przechowywania	24 miesiące			
Wielkość opakowania	30 saszetek po 4 g każda. Razem 120 g.			
Wartości odżywcze	Valine50		Valine1000	
	w 100 g	w opakowaniu 4 g	w 100 g	w opakowaniu 4 g
Energia kJ kcal	1607 384	63 15	1548 370	63 15
Ekwiwalent białkowy (g)	1,0	0,04	20	0,8
L-walina (mg)	1250	50	25000	1000
Węglowodany (g)	95	3,8	72,5	2,9
Tłuszcz (g)	0	0	0	0

1. Data i miejsce wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data i miejsce wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	Wlk. Brytania: bd
---	-------------------

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego	Isoleucine 50 Isoleucine 1000			
Wnioskowane wskazanie	choroba syropu klonowego			
Dawka i schemat dawkowania	Dawkowanie i sposób podawania powinien być określony przez lekarza lub dietetyka i jest zależny od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta			
Sposób użycia – wskazówki odnośnie przygotowania	Sposób użycia powinien być określony przez lekarza lub dietetyka. Do stosowania w dietach niskobiałkowych w postaci: zmieszanej z substytutem białkowym; dodany do żywności modułowej; dodany do innych dozwolonych pokarmów lub napojów.			
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Do stosowania od urodzenia w postaci środka dietetycznego we wrodzonych błędach metabolizmu aminokwasów			
Uwaga	Stosować jedynie u pacjentów z udowodnionymi wrodzonymi błędami metabolizmu aminokwasów pod ścisłą kontrolą medyczną. Można stosować od urodzenia. Dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy: stosować w postaci roztworu lub jako dodatek do pokarmu; należy zużyć natychmiast w ciągu godziny, pozostałość wyrzucić. Nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia. Wyłącznie do stosowania dojelitowego.			
Postać i wielkość opakowania jednostkowego	Każda saszetka 4g Isoleucine 50 zawiera 50 mg L-izoleucyny. Każda saszetka 4g Isoleucine 1000 zawiera 1000 mg L-izoleucyny.			
Sposób przechowywania	Przechowywać w chłodnym, suchym miejscu. Saszetki są przeznaczone do jednorazowego użytku i należy wykorzystać niezwłocznie po otwarciu.			
Okres przechowywania	24 miesiące			
Wielkość opakowania	30 saszetek po 4 g każda. Razem 120 g.			
Wartości odżywcze	Isoleucine 50		Isoleucine 1000	
	w 100 g	w opakowaniu 4 g	w 100 g	w opakowaniu 4 g
Energia kJ kcal	1607 384	63 15	1548 370	63 15
Ekwiwalent białkowy (g)	1,0	0,04	20	0,8
L-walina (mg)	1250	50	25000	1000
Węglowodany (g)	95	3,8	72,5	2,9
Tłuszcz (g)	0	0	0	0
1. Data i miejsce wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data i miejsce wydania	Wlk. Brytania: bd			

pozwolenia na dopuszczenie
do obrotu we wnioskowanym
wskazaniu

3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Oba oceniane preparaty są zalecane do stosowania u chorych z MSUD.

3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Wydanie rekomendacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Valine 50 (Dieta eliminacyjna), saszetki á 4 g
- Isoleucine 50 (Dieta eliminacyjna), saszetki á 4 g

we wskazaniu:- choroba syropu klonowego

Wskazany produkt jest sprowadzany zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2010 r., Nr 136, poz. 914 z późn. zm.).

3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna) i Valine 50 (dieta eliminacyjna) to produkty nieposiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, mogą jednak być sprowadzane z zagranicy jeżeli ich zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

4. Opinie ekspertów

Otrzymano jedną opinię eksperta.

Opinia [REDAKTOWANE]	
Proszę podać argumenty ZA I PRZECIW wnioskowanej technologii	
Valine 50	Technologia umożliwiająca uzyskanie lepszego wyrównania metabolicznego u pacjentów w każdym wieku, co prowadzi do poprawy ich jakości życia i rokowania na przyszłość. Brak odpowiednika na rynku polskim.
Isoleucine 50	Technologia umożliwiająca uzyskanie lepszego wyrównania metabolicznego u pacjentów w każdym wieku, co prowadzi do poprawy ich jakości życia i rokowania na przyszłość. Brak odpowiednika na rynku polskim.
Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii	
Valine 50	Technologia umożliwiająca uzyskanie lepszego wyrównania metabolicznego u pacjentów w każdym wieku, co prowadzi do poprawy ich jakości życia i rokowania na przyszłość. Brak odpowiednika na rynku polskim.
Isoleucine 50	Technologia umożliwiająca uzyskanie lepszego wyrównania metabolicznego u pacjentów w każdym wieku, co prowadzi do poprawy ich jakości życia i rokowania na przyszłość. Brak odpowiednika na rynku polskim.

Szacowana liczba osób w Polsce z MSUD	
Ok. 20 Ok. 1-2 przypadki nowe rocznie Ok. 20 pacjentów u których technologia może być stosowana Technologia stosowana jest u około 12-15 osób	
Technologie medyczne najczęściej stosowane w Polsce - MSUD	
Dieta z ograniczeniem leucyny, waliny i izoleucyny. Preparaty eliminujące powyższe aminokwasy: MSUD Anamix Infant, ILV-AM2, ILV-AM3, Ketonex 1 i 2, MSUD Anamix Junior, MSUD Anamix Junior LQ, MSUD Maxamaid, MSUD Maxamum, MSUD Lophlex LQ, MSUD gel, MSUD Cooler – dobór zależy od wieku dziecka, jego indywidualnej tolerancji i akceptacji. Uzupełniająca podaż izoleucyny i waliny. Postępowanie dietetyczne obejmuje wszystkich pacjentów leczonych zachowawczo.	
Najtańsza technologia stosowana w Polsce.	
Celem wyceny stosowanych technologii należałoby wyliczyć koszty postępowania terapeutycznego (w tym preparaty jw., produkty niskobiałkowe) u pacjentów z ww rozpoznaniem w różnym wieku i o różnej masie ciała. Użycie tych wyliczeń, jako obiektywnych dla grupy pacjentów obarczone będzie błędem wynikającym w indywidualnej tolerancji podawanego białka naturalnego/aminokwasów oraz indywidualnej tolerancji konkretnego preparatu aminokwasowego. Zużycie preparatów zmienia się także w zależności od stanu wyrównania metabolicznego, w tych konieczności intensyfikacji leczenia wobec wystąpienia (lub zagrożenia wystąpienia) dekompensacji metabolicznej. Stosowanie suplementacji izoleucyny i waliny zapobiega/leczy wystąpieniu powikłań, których terapia objawowa (bez tych aminokwasów) jest nie tylko kosztochłonna, ale i nieefektywna. Stosowanie preparatów umożliwiających dłuższe okresy dobrego wyrównania metabolicznego tj rzadsze hospitalizacje wymagające intensywnego leczenia również powinno być brane pod uwagę w bilansie kosztów.	
Technologia najskuteczniejsza wśród stosowanych w Polsce	
W przypadku stosowania preparatów eliminujących równocześnie kilka aminokwasów często dochodzi do dysproporcji pomiędzy nimi w organizmie pacjenta. Konieczna jest wówczas suplementacja brakujących aminokwasów, w szczególności izoleucyny i/lub waliny w indywidualnych dawkach. Brak ich dostępności zagraża wówczas zdrowiu i życiu pacjenta. Ponadto w stanach dekompensacji metabolicznej z narastaniem stężenia toksycznej leucyny podaż izoleucyny i/lub waliny umożliwi eliminację toksycznej leucyny. Ze względu na brak dożylnych preparatów zawierających poszczególne aminokwasy, preparaty stosowane doustnie/dożołądkowo są jedynymi zapobiegającymi wystąpieniu powikłań lub je leczącymi.	
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego	
W stanach niedoboru izoleucyny i/lub waliny konieczna jest jej suplementacja w zindywidualizowanych dawkach.	
Uwagi eksperta	
Określenie „Valine 50 (Dieta eliminacyjna) i „Isoleucine 50 (Dieta eliminacyjna): wynikają, jak sądzę, z przyczyn „organizacyjnych”- oba te preparaty nie są same w sobie dietą – są niezbędnym w wielu sytuacjach elementem uzupełniającym dietę eliminacyjną. W przypadku braku takich preparatów jednoaminokwasowych uzupełnianie deficytowego aminokwasu poprzez podaż białka naturalnego prowadzi do stanu intoksykacji wynikającego z jednoczesnego podawania aminokwasów toksycznych.	

5. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

5.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono informację, iż śsspz stosowane w MSUD są finansowane w Kanadzie w prowincji Ontario w ramach programu „*Inherited Metabolic Diseases (IMD) Program*”. Preparaty Isoleucine 50, Valine 50 firmy Vitaflo znajdują się na liście śsspz finansowanych w ramach w/w programu.

Organizacja, kraj, rok	Zalecenia
Southeast NBS & Genetics Collaborative	Postanowienia ogólne Terapia żywieniowa pełni kluczową rolę w utrzymywaniu i przywracaniu homeostazy metabolicznej u pacjentów z MSUD. Podstawowymi celami leczenia pacjentów z MSUD są (w

<p>(SERC), Wielka Brytania, 2014</p>	<p>momencie postawienia diagnozy lub w przypadku ryzyka metabolicznej dekompensacji w przebiegu urazów, chorób, niestosowania się do właściwej diety, bądź operacji):</p> <ul style="list-style-type: none">• Monitorowanie stanu klinicznego oraz parametrów biochemicznych pacjenta;• Nie dopuszczanie do katabolizmu bądź gromadzenia się endogennych BCAA i BCKA;• Odpowiednia podaż egzogennych aminokwasów wolnych od BCAA, jak również energii, płynów oraz Val i Ile, aby pobudzić procesy anaboliczne;• Podaż Leu u pacjentów z wyrównaną metabolizacją może następować z pełnowartościowych protein;• Pacjenci w poważnym stanie wymagają agresywnego leczenia za pomocą dializ, żywienia pozajelitowego i/lub żywienia przez zgłębnik; <p>Rekomendacja I: agresywna terapia żywieniowa w trakcie choroby lub przy pierwszych objawach choroby powinna polegać na niedopuszczeniu do, bądź cofnięciu, procesów katabolicznych i doprowadzeniu do nasilenia procesów anabolicznych poprzez: podaż energii (150% normy), podaż białek wolnych od BCAA (zwiększona w celu zastąpienia pełnowartościowych białek zawierających BCAA), podaż płynów (do 150 ml/kg, uważna kontrola elektrolitów oraz możliwego obrzęku mózgu), podaż elektrolitów i insuliny (gdy zaistnieje taka konieczność) (poziom rekomendacji: <i>fair</i>).</p> <p>Rekomendacja II: stosowanie wyłączenie żywienia pozajelitowego (dostarczających białka wolne od BCAA, lipidy i/lub glukozę) lub żywienia pozajelitowego równocześnie z żywieniem dojelitowym, w przypadku ostrej choroby, kiedy wymagana jest podaż energii (poziom rekomendacji <i>fair</i>).</p> <p>Rekomendacja III: włączenie interwencji żywieniowych w trakcie przeprowadzania dializ, hemoperfuzji lub im podobnych interwencji prowadzących do obniżenia stężenia BCAA w osoczu i usunięcia toksycznych metabolitów (poziom rekomendacji: <i>weak</i>).</p> <p>Rekomendacja IV: monitorowanie BCAA, równowagi kwasowo-zasadowej, α-ketokwasu w moczu, stężenie glukozy we krwi oraz występujących objawów choroby. W przypadku, gdy konieczna jest hemofiltracja wskazana jest również gazometria krwi oraz monitorowanie stężenia hematokrytu, białka całkowitego, sodu, wapnia, fosforu, mocznika i kreatyniny (poziom rekomendacji: <i>fair</i>).</p> <p>Rekomendacja V: suplementacja Ile i Val, nawet jeżeli ich stężenie mieści się w przedziale 200-400 $\mu\text{mol/L}$, w celu obniżenia podwyższonego stężenia Leu do wymaganych wartości (poziom rekomendacji: <i>fair</i>).</p> <p>Rekomendacja VI: ponowne wprowadzenie pełnowartościowego białka (lub kompletnych mieszanek aminokwasowych) w przypadku podwyższonego poziomu Leu w osoczu przekraczającego górną dopuszczalną granicę - 200$\mu\text{mol/L}$ dla dzieci ≤ 5 r.ż. oraz 300$\mu\text{mol/L}$ u osób ≥ 5 r.ż. (poziom rekomendacji: <i>fair</i>).</p> <p>Rekomendacja VII: rozważenie zastosowania mleka matki (średnie stężenie Leu 1mg/mL) jako źródło pełnowartościowego białka (i BCAA) w postępowaniu żywieniowym u noworodków z MSUD w przypadku stałego monitorowania klinicznego, laboratoryjnego i wymiarów antropometrycznych noworodka (poziom rekomendacji: <i>consensus</i>).</p> <p>Rekomendacja VIII: postępowanie w umiarkowanej postaci choroby polega na: redukcji pełnowartościowego białka PRO o 50-100% w ciągu 24-48h poprzez zastąpienie go preparatami wolnymi od BCAA, odpowiednim nawadnianiu, podaży energii ze źródeł niebiałkowych oraz uważnym monitorowaniu (poziom rekomendacji: <i>consensus</i>).</p>
<p>Children's University Hospital, Dublin, 2004</p>	<p>Leczenie polega na kontrolowanej podaży BCAA i trwa całe życie pacjenta z MSUD.</p> <p>Postać ostra MSUD:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zaprzestanie przyjmowania produktów zawierających naturalne proteiny;• Kontynuacja przyjmowania syntetycznych protein (pozbawionych BCAA) – żywienie doustnie a w razie możliwości również przez zgłębnik;• Zwiększona podaż kalorii w celu zapobiegnięcia procesom katabolicznym, w postaci preparatów żywieniowych bezbiałkowych, węglowodanowych i tłuszczowych. W przypadku podawania dożylnego stosuje się dekstrozę i intralipid.

<ul style="list-style-type: none">• Transfuzja wymienna bądź dializa otrzewnowa może być konieczna w przypadku ostrej intoksykacji Leu w celu szybkiego obniżenia poziomu BCAA.• Porażenie mózgowe/ uszkodzenie układu nerwowego lub śmierć w okresie noworodkowym mogą wystąpić w przypadku niezdiagnozowanego MSUD lub późnej diagnozy. <p>Postać nieostra MSUD:</p> <ul style="list-style-type: none">• Kluczową rolę odgrywa pomiar stężenia Leu, Ile i Val we krwi – raz w tygodniu bądź 2 razy w tygodniu w przypadku dzieci <2r.ż.;• Utrzymanie odpowiedniego stężenia Leu, Val i Ile;• Zapewnienie odpowiedniej podaży białka syntetycznego, aby nie doprowadzić do niedoboru białka;• Odpowiednia podaż białka, żeby powstrzymać procesy kataboliczne i podtrzymać procesy anaboliczne. <p><u>Dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Suplementacja Ile i Val – stężenie obydwu aminokwasów obniża się szybciej niż Leu i może osiągnąć wartości suboptymalne przy nadal podwyższonym poziomie Leu.
--

5.1.1. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Znaczenie dla zdrowia obywateli (art. 31a ust. 1 pkt. 3) przy uwzględnieniu konieczności:

- ratowania życia i uzyskania pełnego zdrowia
- ratowania życia i uzyskania poprawy stanu zdrowia
- zapobiegania przedwczesnemu zgonowi
- poprawiania jakości życia bez istotnego wpływu na jego długość

5.1.2. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Wpływ na poprawę zdrowia obywateli (art. 31a ust. 1 pkt. 1a) przy uwzględnieniu priorytetów zdrowotnych określonych w przepisach wydanych na podstawie art. 31a ust. 2 Ustawy (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych, Dz.U. 2009, Nr 137, poz. 1126).

Rozpatrywany problem decyzyjny wydaje się nie należeć do niżej wymienionych priorytetów zdrowotnych.

- zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu
 - chorób naczyniowo-sercowych, w tym zawałów serca i udarów mózgu
 - nowotworów złośliwych
 - przewlekłych chorób układu oddechowego
- ograniczenie skutków urazów powstałych w wyniku wypadków, w szczególności poprzez skuteczną rehabilitację osób poszkodowanych
- zapobieganie, leczenie i rehabilitacja zaburzeń psychicznych
- zmniejszenie przedwczesnej zachorowalności i ograniczenie negatywnych skutków przewlekłych schorzeń układu kostno-stawowego
- zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom
- ograniczanie szkód zdrowotnych spowodowanych

- spożywaniem alkoholu
- używaniem substancji psychoaktywnych
- paleniem tytoniu

- przeciwdziałanie występowaniu otyłości i cukrzycy
- ograniczanie skutków zdrowotnych spowodowanych czynnikami szkodliwymi w środowisku pracy i zamieszkania
- poprawa jakości i skuteczności opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3
- zapobieganie najczęstszym problemom zdrowotnym i zaburzeniom rozwoju fizycznego i psychospołecznego dzieci i młodzieży objętych obowiązkiem szkolnym i obowiązkiem nauki oraz kształcących się w szkołach ponadgimnazjalnych do ich ukończenia
- rozwój opieki długoterminowej, ze szczególnym uwzględnieniem kompensowania utraconej sprawności
- poprawa jakości i skuteczności opieki geriatrycznej nad pacjentem w wieku podeszłym

5.2. Rekomendacje refundacyjne

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono przeszukiwanie stron internetowych Agencji HTA tj. CADTH (Kanada), HAS (Francja), NICE (Wielka Brytania), PBAC (Australia), SBU (Szwecja), IQWiG (Niemcy), SMC (Szkocja) oraz innych w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dla ocenianego leku.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianych preparatów.

6. Finansowanie ze środków publicznych

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie, na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. nie znajduje się żaden śsspz przeznaczony dla pacjentów z MSUD.

Ponadto, przeszukano rejestr produktów objętych powiadomieniem o pierwszym wprowadzeniu do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, prowadzony przez Głównego Inspektora Sanitarnego.

Szczegółowe dane przekazane przez MZ (pismo znak MZ-PLD-460-18659-39/AL./13 z dnia 30.08.2013 r.) dotyczące szacunkowych danych dotyczących importu docelowego produktów (Tabela).

Tabela 1 Tabela: Dane dotyczące importu docelowego produktów w rozpatrywanych wskazaniach otrzymane dnia 2.09.2013r. (pismo: MZ-PLD-460-18659-39/AL/13) Wskazanie: Acyduria metylomalonowa/ Choroba syropu klonowego

Nazwa produktu leczniczego/środka	Rok	Postać	Dawka	Liczba wniosków - refundacji	Liczba zgód na sprowadzenie	Liczba zrefundowanych opakowań	Kraj pochodzenia	Wartość wydanych zgód na refundację	Średnia cena za opakowanie
Isoleucine 50	2013	Saszetki	4g	25	33	120 op. á 30 saszetek	Wielka Brytania	34 320	286 (cena w PLN netto – II kwartał 2013r.)
	2012	Saszetki	4g	3	3	9 op. á 30 saszetek	Wielka Brytania	3 150	350 (cena w PLN netto – IV kwartał 2012r.)
Valine 50	2013	Saszetki	4g	20	23	87 op. á 30 saszetek	Wielka Brytania	24 882	286 (cena w PLN netto – II kwartał 2013r.)
	2012	Saszetki	4g	1	1	3 op. á 30 saszetek	Wielka Brytania	833,64	277,88 (cena w PLN netto – IV kwartał 2013r.)

Uwagi analityków

W piśmie MZ przedstawiono dane dla każdego z wnioskowanych produktów sumarycznie dla dwóch wskazań, dwóch chorób metabolicznych: MSUD (choroba syropu klonowego) i MMA (acyduria metylomalonowa).

Dane dotyczące MSUD nie zostały wyodrębnione.

Analiza wpływu na budżet dla wskazania choroba syropu klonowego nie została przeprowadzona.

7. Wskazanie dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej ocenianej terapii

7.1. Analiza kliniczna

7.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Valine 50 i Isoleucine 50 u pacjentów z MSUD. Analiza efektywności klinicznej została przygotowana w oparciu o systematyczne przeszukanie literatury.

Przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via OVID) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 5 i 6 lutego 2014. Dodatkowo w poszukiwaniu rekomendacji klinicznych oraz informacji o bezpieczeństwie przeszukano strony właściwych instytucji, m.in.: NICE, SMC, FDA oraz EMA, a także właściwych towarzystw naukowych.

Wykorzystano prostą strategię wyszukiwania, słowa kluczowe definiowały jedynie populację i interwencję. Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy przedstawia poniższa tabela.

Kryteria włączenia	
Populacja	Pacjenci z MSUD
Interwencja	<ul style="list-style-type: none">• valine• isoleucine
Komparator	Nie zdefiniowano
Punkt końcowy	<ul style="list-style-type: none">• Skuteczność• Bezpieczeństwo
Typ badania	<ul style="list-style-type: none">• Przeglądy systematyczne i raporty HTA• Analizy ekonomiczne;• Wytyczne kliniczne i rekomendacje refundacyjne;• Badania kliniczne obserwacyjne i eksperymentalne (bez względu na metodykę)

Wyszukiwane hasła:

- *Maple Syrup Urine Disease*
- *MSUD*
- *valine*
- *isoleucine*

7.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Badania kliniczne

W efekcie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedynie przegląd piśmiennictwa.

Przegląd *Van Vliet 2014* wskazuje na zasadność stosowania preparatów monoaminokwasowych w leczeniu MSUD. Dla pacjentów z MSUD zalecana jest dieta z ograniczeniem podaży BCAA jednak z równoczesną suplementacją izoleucyny i waliny. Długotrwałe niedobory obu aminokwasów mogą skutkować acrodermatitis enteropathica-like syndromes (objawy podobne do syndromu wrodzonej dyskeratozy – niedobory cynku w wieku niemowlęcym). W ośrodkach gdzie stosuje się powyższą suplementację częstość występowania acrodermatitis enteropathica znacznie się obniżyła u pacjentów z MSUD. Isoleucyna i walina stosowana jest w celu zahamowania wzrostu stężenia leucyny w mózgu i występowania w skutek tego encefalopatii. Stosowanie suplementacji izoleucyną i waliną u pacjentów z MSUD obniżało częstotliwość zapalenia skóry.

Podsumowanie

Doniesienia wskazują na zasadność suplementowania izoleucyną i waliną pacjentów z MSUD. Rzadkie występowanie choroby utrudnia przeprowadzenie badań wysokiej jakości (RCT).

7.2. Bezpieczeństwo

Nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie ocenianych śsspż.

8. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

W ramach oceny kosztów-efektywności dokonano przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych.

W wyniku systematycznego przeszukiwania baz bibliograficznych i referencji nie odnaleziono publikacji adekwatnych do problem decyzyjnego.

9. Podsumowanie

Przedmiot wniosku

W pismach z dnia 3.07.2013, znak MZ-PLD-460-18536-45/AL/13 i MZ-PLD-460-18536-46/AL/13 (data wpływu do AOTM 8 lipca 2013 r.), Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o przygotowanie na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach rekomendacji Prezesa dla świadczenia opieki zdrowotnej Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki á 4 g i Valine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki á 4 g, we wskazaniu: choroba syropu klonowego, w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanego z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Mając na uwadze ograniczony zakres dostępnych danych (wynikający z braku rejestracji środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 50 i Valine 50 w Polsce), zwrócono się do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej, ograniczonej do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji ww. produktu leczniczego w Wlk. Brytanii, uzupełnionej o przegląd dostępnych rekomendacji klinicznych, rekomendacji refundacyjnych dla tego leku na świecie oraz opinie ekspertów klinicznych. Pismem z dnia 30 sierpnia 2013r. Minister wyraził zgodę na taki sposób postępowania.

Problem zdrowotny

Choroba syropu klonowego (ang. maple syrup urine disease, MSUD) to rzadka autosomalna typu recesywnego wada lub niedobór 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 mózgowo-rdzeniowym i w moczu. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii zapadalność na MSUD w Polsce wynosi 1/300 000 porodów w ciągu roku, czyli jeden nowy przypadek rocznie. Obecnie, w Polsce około 10-12 osób choruje na MSUD.

W klasycznej postaci MSUD noworodek po urodzeniu jest pozornie zdrowy (wg punktacji w skali Apgar 10), jednak w pierwszym tygodniu życia pojawiają się trudności w karmieniu i ciężki stan ogólny – wiotkość, drżenia, senność i śpiączka. Często stwierdza się również hipoglikemię i obecność ketonów w moczu, niekiedy występuje kwasica metaboliczna. Zgon następuje zazwyczaj we wczesnym niemowlęctwie. Postać „przerywana” MSUD może ujawniać się w różnym wieku i objawia się napadowymi zaburzeniami neurologicznymi (utrata przytomności, drgawki, ataksja) występujące zwykle w okresie infekcji z gorączką oraz w innych stanach zwiększonego katabolizmu. Natomiast, wariant MSUD zależny od witaminy B1 spowodowany jest zmniejszoną zdolnością dekarboksylazy rozgałęzionych ketokwasów do wiązania koenzymu tej reakcji. Podstawę rozpoznania MSUD stanowi stwierdzenie podwyższonego stężenia leucyny, izoleucyny i waliny we krwi metodą tandemowej spektroskopii mas (MS/MS) oraz selektywnego zwiększenia wydalania w moczu tych aminokwasów. Wykazanie obecności w moczu rozgałęzionych ketokwasów (metodą GC-MS) i ewentualne badania enzymatyczne w leukocytach potwierdzają rozpoznanie. Pomocny w ustaleniu rozpoznania może być również charakterystyczny zapach moczu, przypominający zapach karmelu. W przypadku każdego rozpoznanego MSUD należy ocenić, czy objawy ustępują pod wpływem podaży B1 (10 mg/dobę). Postać klasyczna MSUD wymaga różnicowania z wrodzonymi chorobami metabolicznymi, które występują u noworodka z zespołem objawów intoksykacji (acyduria metylomalonowa, izowalerianowa, propionowa i tyle). Podstawą różnicowania jest badanie profilu wydalanych w moczu kwasów organicznych metodą GC-MS. Tymczasem, w rozpoznaniu „przerywanej” postaci MSUD należy brać pod uwagę inne defekty metaboliczne o przebiegu napadowym, w tym niektóre warianty wrodzonych hiperamonemii i zaburzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. Zbyt późne zastosowanie leczenia znacznie pogarsza rokowanie, co do prawidłowego rozwoju umysłowego. Odpowiednio wcześnie zastosowana dieta eliminacyjna (z ograniczeniem leucyny, izoleucyny i waliny), zbilansowana pod względem zapotrzebowania na białko i energię, pozwala uzyskać prawidłowy rozwój dzieci z tym defektem. W pierwszym okresie leczenia niekiedy konieczne jest przyspieszenie odtrucia dializą otrzewnową, hemodializą i hemoperfuzją.

W opinii ekspertów szacowana wielkość populacji oscyluje pomiędzy 10 -12 osobami rocznie a ok. 20 osobami rocznie.

Opis ocenianego świadczenia i sposób jego finansowania

Preparaty Isoleucine 50 i Valine 50 są substytutem aminokwasów odpowiednio izoleucyny i waliny zawierającym węglowodany. Oba produkty nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, mogą jednak być sprowadzane z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją

sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Alternatywne technologie medyczne

Brak danych.

Efektywność kliniczna

Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających preparaty. Przegląd *Van Vliet 2014* wskazuje na zasadność stosowania preparatów monoaminokwasowych w leczeniu MSUD. Dla pacjentów z MSUD zalecana jest dieta z ograniczeniem podaży BCAA jednak z równoczesną suplementacją izoleucyny i waliny.

Doniesienia wskazują na zasadność suplementowania izoleucyną i waliną pacjentów z MSUD. Rzadkie występowanie choroby utrudnia przeprowadzenie badań wysokiej jakości (RCT).

Bezpieczeństwo stosowania

Brak danych.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne dotyczące postępowanie z pacjentami z MSUD (SERC Southeast NBS & Genetics Collaborative 2014, Children's University Hospital 2004). Kluczową rolę w postępowaniu medycznym u pacjentów z MSUD odgrywa dieta, polegająca na odpowiedniej podaży egzogennych aminokwasów wolnych od BCAA, odpowiedniej podaży płynów, zapewnieniu właściwego bilansu energetycznego i równowagi kwasowo-zasadowej, oraz stabilizacji innych parametrów biochemicznych. Suplementacja preparatami zawierającymi Val i Ile jest wskazana w przypadku, gdy ich stężenie w osoczu spadnie poniżej dopuszczalnej granicy, co może skutkować upośledzeniem procesów anabolicznych. Pacjenci z MSUD w stanie ostrym wymagają leczenia za pomocą dializ, żywienia pozajelitowego bądź żywienia przez zgębnik.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianych preparatów. Odnaleziono informację, iż śsspz stosowane w MSUD są finansowane w Kanadzie w prowincji Ontario w ramach programu „Inherited Metabolic Diseases (IMD) Program”. Oba preparaty firmy Vitaflo znajduje się na liście śsspz finansowanych w ramach w/w programu.

Status i warunki finansowania w Polsce

Aktualnie, na Wykazie Leków Refundowanych (WLR) nie znajduje się żaden śsspz przeznaczony dla pacjentów z MSUD.

Otrzymane dane z NFZ wskazują, że w latach 2012 udzielono 3 zgód (3 wnioski) na łączną ilość 9. á 30 saszetek Isoleucine 50 na leczenie MSUD i MMA na kwotę 3 150zł. W 2013 roku udzielono 33 zgody (25 wniosków) na łączną ilość 120. á 30 saszetek Isoleucine 50 na leczenie MSUD i MMA na kwotę 34 320zł. W 2012 roku średnia cena za opakowanie wynosiła 286 (cena w PLN netto – II kwartał 2013r.), w 2013 roku średnia cena za opakowanie wynosiła 350 (cena w PLN netto – IV kwartał 2012r.)

Otrzymane dane z NFZ wskazują, że w latach 2012 udzielono 1 zgodę (1 wniosek) na łączną ilość 3. á 30 saszetek Valine 50 na leczenie MSUD i MMA na kwotę 833,64zł. W 2013 roku udzielono 23 zgody (20 wniosków) na łączną ilość 87. á 30 saszetek Valine 50 na leczenie MSUD i MMA na kwotę 24 882zł. W 2012 roku średnia cena za opakowanie wynosiła 286 (cena w PLN netto – II kwartał 2013r.), w 2013 roku średnia cena za opakowanie wynosiła 277,88 (cena w PLN netto – IV kwartał 2013r.).

Dodatkowe uwagi

10. Piśmiennictwo

Children's University Hospital 2004	Children's University Hospital, Nursing guidelines for management of inherited metabolic disorders, 2004
Ontario 2013	Inherited Metabolic Diseases (IMD) Program List of Disorders, Covered Drugs, Supplements and Specialty Foods, Ontario Public Drug Programs, Ministry of Health and Long-Term Care, 2013
SERC 2014	Southeast NBS & Genetics Collaborative (SERC), MSUD Nutrition Management Guidelines, https://southeastgenetics.org/ngp/guidelines.php/48/MSUD%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.40
Van Vliet 2014	Danique van Vliet, Terry GJ Derks, Margreet van Rijn, Martijn J de Groot, Anita MacDonald, M Rebecca Heiner-Fokkema, Francjan J van Spronsen Single amino acid supplementation in aminoacidopathies: a systematic review Orphanet J Rare Dis. 2014; 9: 7. doi: 10.1186/1750-1172-9-7
Strauss	Strauss KA, Puffenberger EG, Morton DH. Maple syrup urine disease. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, eds. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2006
Kubicka 2008	Kubicka K., Kawalec W. (red): "Pediatria" (T 1). PZWL, Warszawa 2008