



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 68/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka  
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego  
Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g,  
we wskazaniu: choroba syropu klonowego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, we wskazaniu: choroba syropu klonowego.*

**Uzasadnienie**

*Podstawowym postępowaniem w chorobie syropu klonowego jest dieta eliminacyjna z ograniczeniem leucyny, izoleucyny i waliny, co pozwala uzyskać prawidłowy rozwój dotkniętych nią dzieci. W przypadku stosowania preparatów eliminujących jednocześnie kilka aminokwasów, często dochodzi do dysproporcji pomiędzy nimi w organizmie pacjenta i konieczna jest suplementacja brakujących aminokwasów, zwłaszcza waliny lub izoleucyny. Wnioskowana technologia umożliwi lepsze wyrównanie metaboliczne u pacjentów w każdym wieku, co prowadzi do poprawy jakości ich życia i polepsza rokowanie na przyszłość. Rzadkie występowanie choroby (kilkanaście przypadków w Polsce) utrudnia przeprowadzenie badań wysokiej jakości (RCT), ale przegląd dostępnego piśmiennictwa wskazuje, że suplementacja izoleucyną i waliną w przypadku pacjentów z chorobą syropu klonowego obniża ryzyko wystąpienia encefalopatii i zapalenia skóry. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej oraz opinia eksperta również wskazują na zasadność stosowania wnioskowanej technologii u pacjentów z chorobą syropu klonowego.*

**Przedmiot wniosku**

W piśmie z dnia 3.07.2013, znak MZ-PLD-460-18536-45/AL/13 (data wpływu do AOTM 8 lipca 2013 r.), Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o przygotowanie rekomendacji Prezesa dla świadczenia opieki zdrowotnej Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 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.).

Tryb zlecenia: art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135, z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy 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.).



Mając na uwadze ograniczony zakres dostępnych danych (wynikający z braku rejestracji środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 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 wada typu recesywnego lub niedobór enzymu odpowiedzialnego za oksydację aminokwasów rozgałęzionych – leucyny, izoleucyny i waliny. W rezultacie dochodzi do gromadzenia się tych aminokwasów wraz z odpowiadającymi im  $\alpha$ -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 „przerwywana” 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.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Preparat Isoleucine 50 i Valine 50 są substytutem aminokwasów odpowiednio izoleucyny (Ile) i waliny (Val) zawierającym węglowodany. Oba produkty nie posiadają 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.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.

### **Skuteczność 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).

### **Skuteczność praktyczna**

Brak danych.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Brak danych.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Brak danych.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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 opakowań á 30 saszetek Isoleucine 50 na leczenie MSUD i MMA na kwotę 3 150 zł. W 2013 roku udzielono 33 zgody (25 wniosków) na łączną ilość 120 opakowań á 30 saszetek Isoleucine 50 na leczenie MSUD i MMA na kwotę 34 320 zł. 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 opakowań á 30 saszetek Valine 50 na leczenie MSUD i MMA na kwotę 833,64 zł. W 2013 roku udzielono 23 zgody (20 wniosków) na łączną ilość 87 opakowań 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.).

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania 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 zgłębnik.

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 znajdują się na liście śsspz finansowanych w ramach ww. programu.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Ze względu na ograniczoną ilość i jakość danych naukowych ocena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wymaga weryfikacji po ukazaniu się wyników kolejnych badań klinicznych.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego AOTM-BP-431-5,6(A)/2014, Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, Valine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, we wskazaniu: choroba syropu klonowego, luty 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.