



## **Rekomendacja nr 50/2014**

**z dnia 10 lutego 2014 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

### **w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia: MSUD COOLER (dieta eliminacyjna) we wskazaniu choroba syropu klonowego.**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), środka spożywczego specjalnego przeznaczenia: MSUD COOLER (dieta eliminacyjna) we wskazaniu choroba syropu klonowego.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia: MSUD COOLER we wskazaniu choroba syropu klonowego.

Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających preparat MSUD COOLER, a także nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych adekwatnych do problemu decyzyjnego. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla preparatu MSUD COOLER. Wg opinii eksperta MSUD COOLER stanowi jedynie uzupełnienie stosowanej diety eliminacyjnej o gotowe do spożycia preparaty przyjmowane „poza domem”.

#### **Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż): MSUD COOLER (dieta eliminacyjna) we wskazaniu choroba syropu klonowego. Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD COOLER (dieta eliminacyjna) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski, może być jednak sprowadzany 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, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji).



## 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  $\alpha$ -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 „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.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Preparat MSUD COOLER jest substytutem białka wolnym od leucyny, izoleucyny i waliny, zawierającym aminokwasy, węglowodany, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe. MSUD COOLER jest produktem nieposiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, może jednak być sprowadzany 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.

## Alternatywna technologia medyczna

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

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających preparat MSUD COOLER. Ograniczenia analizy klinicznej wynikają z braku dostępności badań klinicznych dla śsspż stosowanych u pacjentów z MSUD, co w dużej mierze jest powodowane tym, iż MSUD jest chorobą rzadką.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w roku 2012 wydano 2 zgody na refundację preparatu MSUD COOLER na łączną kwotę 12 210 PLN netto, natomiast w roku 2013 wydano 3 zgody na łączną kwotę refundacji mieszczącą się w przedziale 78 888-86 782 PLN netto.

Wykonano oszacowanie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia związanych z refundacją preparatu MSUD COOLER sprowadzanego w ramach importu docelowego. Wykorzystano dane przedstawione przez MZ oraz dane dotyczące wielkości populacji przedstawione w opinii eksperckiej. W wariantcie maksymalnym uwzględniono liczbę pacjentów kwalifikujących się do terapii oszacowaną przez eksperta, w wariantcie minimalnym i podstawowym wykorzystano dane MZ dotyczące liczby wydanych zgód. Średnią liczbę opakowań wykorzystanych w leczeniu jednego pacjenta oraz średnią cenę za opakowanie preparatu MSUD COOLER przyjęto na podstawie danych MZ. W wariantcie podstawowym szacowane wydatki z budżetu MZ na refundację preparatu MSUD COOLER powinny wynosić 65 740 PLN rocznie, natomiast w wariantcie minimalnym i maksymalnym odpowiednio 12 120 PLN i 180 800 PLN. W wariantcie maksymalnym uwzględniono liczbę pacjentów kwalifikujących się do terapii oszacowaną przez eksperta, w wariantcie minimalnym i podstawowym wykorzystano dane MZ dotyczące liczby wydanych zgód.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne dotyczące postępowanie z pacjentami z MSUD (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 walinę i izoleucynę 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 preparatu MSUD COOLER. Odnaleziono natomiast informację, iż śsspż stosowane w MSUD są finansowane w Kanadzie w prowincji Ontario w ramach programu „Inherited Metabolic Diseases (IMD) Program”. Preparat MSUD COOLER firmy Vitaflo znajduje się na liście śsspż finansowanych w ramach ww. programu.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.07.2013r. Ministra Zdrowia (znak: MZ-PLD-460-18536-43/AL/13), w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie MSUD COOLER (dieta eliminacyjna) we wskazaniu choroba syropu klonowego, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych

specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 54/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego MSUD COOLER (dieta eliminacyjna) we wskazaniu choroba syropu klonowego

**Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego MSUD COOLER (dieta eliminacyjna) we wskazaniu choroba syropu klonowego
2. Raport nr: AOTM-DS-431-12-2013, MSUD COOLER (dieta eliminacyjna), woreczki á 130 ml we wskazaniu: choroba syropu klonowego, luty 2014