



## **Rekomendacja nr 75/2014**

**z dnia 10 marca 2014 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka  
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:  
Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna) we wskazaniu acyduria  
metylomalonowa.**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie 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 środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna) we wskazaniu acyduria metylomalonowa.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna) saszetki a 4 g, we wskazaniu acyduria metylomalonowa.

Podstawowym postępowaniem w acydurii metylomalonowej jest dieta eliminacyjna, ale w czasie jej stosowania zachodzi niekiedy konieczność suplementacji brakujących aminokwasów w oparciu o wyniki ich stężenia we krwi. Wnioskowana technologia umożliwia lepsze wyrównanie metaboliczne u pacjentów, co prowadzi do poprawy jakości ich życia i polepsza rokowanie na przyszłość. Produkt nie ma odpowiednika na rynku polskim. Rzadkie występowanie choroby (w Polsce kilka przypadków) utrudnia przeprowadzenie badań wysokiej jakości (RCT), ale przegląd dostępnego piśmiennictwa, opinie ekspertów i wytyczne praktyki klinicznej wskazują na zasadność stosowania wnioskowanej technologii u pacjentów z acydurią metylomalonową.

### **Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż): Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, we wskazaniu: acyduria metylomalonowa. Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g 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. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia



(Dz.U. z 2010 r., Nr 136, poz 914 z późn. zm.). 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. Preparat jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

### **Problem zdrowotny**

Acyduria metylomalonowa (MMA - Methylmalonic Aciduria) wywołana jest niedoborem enzymu mutazy metylomalonylo - koenzymu A, odpowiedzialnego za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów. Acyduria metylomalonowa to blok metaboliczny pochodzący od kwasu metylomalonowego. Kwas metylomalonowy pochodzi z katabolizmu izoleucyny i waliny. Istnieje wiele wariantów acydemii metylomalonowej. Najczęściej jest to defekt aktywacji witaminy B12 do postaci enzymu lub defekt enzymatyczny metylomalonylokarbonylomytazy CoA konwertującej metylomalonylo-CoA do sukcylo-CoA. MMA należy do grupy chorób wrodzonych wad metabolizmu związanego ze zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu bez występowania hiperhomocysteinemii lub homocystynurii. Stężenie kwasu metylomalonowego jest znacznie zwiększone w osoczu, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym u poważnie dotkniętych pacjentów. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.

U dzieci objawy najczęściej pojawiają się już w pierwszych dniach życia dziecka, najpóźniej po kilku tygodniach życia. Zalicza się do nich: wymioty, odwodnienie, brak apetytu, brak przyrostu masy ciała, senność (zdarza się, że zapadają w śpiączkę), zwiotczenie ciała, drgawki. W przypadku długotrwałych powikłań obserwuje się: niepełnosprawność intelektualna, choroby nerek, zapalenie trzustki. Bez leczenia choroba może prowadzić do śpiączki i śmierci.

Ostateczna diagnoza acydurii metylomalonowej opiera się na analizie kwasów organicznych (wysokie stężenie kwasu propionowego i metylomalonowego) w osoczu i/lub moczu za pomocą chromatografii gazowo-cieczowej i spektrometrii masowej. Ustalenie konkretnego podtypu enzymatycznego wymaga badań reakcji na witaminę B<sub>12</sub>, znaczenie 14C propionianu, analiza komplementacyjna, oznaczenie dystrybucji kobalaminy. Jako uzupełnienie badań wykonuje się badania różnych mutacji w jednym z genów związanych z acydurią metylomalonową, z potwierdzeniem występowania danych mutacji u rodziców dziecka w celu ustalenia rozpoznania.

Częstość występowania acydurii metylomalonowej szacuje się pomiędzy 1: 50 000 a 1: 100 000 urodzeń. Duża różnica wynika z niewystarczających badań. W opinii ekspertów szacowana wielkość populacji oscyluje wokół 8-10 osób rocznie.

Najskuteczniejszą formą leczenia jest wprowadzenie specjalnej, ubogiej w białko, diety (wymaga ona wykluczenia z codziennego jadłospisu m.in. nabiału, mięsa, ryb, owoców morza oraz jajek). Uzupełnieniem leczenia jest antybiotykoterapia, L-kartnina oraz biotyna. W bardzo ciężkich przypadkach wykonuje się przeszczep wątroby. Przy bardzo poważnym zatruciu konieczna jest hospitalizacja, a także nawadnianie chorego dziecka.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz): Isoleucine 50 jest substytutem aminokwasu izoleucyny zawierającym węglowodany. Produkt nie posiada 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. Śsspz jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

## **Alternatywna technologia medyczna**

Na podstawie rekomendacji klinicznych i opinii ekspertów kluczową rolę w postępowaniu medycznym u pacjentów z MMA odgrywa dieta uboga w białko (z ograniczeniem waliny, izoleucyny, treoniny i metioniny), odpowiednia podaż płynów, zapewnienie właściwego bilansu energetycznego i równowagi kwasowo-zasadowej oraz stabilizacja innych parametrów biochemicznych.

## **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

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

## **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Otrzymane dane z MZ wskazują, że w latach 2012 udzielono 3 zgody (3 wnioski) na łączną ilość 9. opakowań á 30 saszetek Isoleucine 50 na leczenie MSUD i acyduirii metylomalonowej (MMA) na kwotę 3 150zł. 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 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.)

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

Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania z pacjentami z MMA (Children's University Hospital, Dublin, 2004 National Centre for Inherited Metabolic Disorders; U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health – NIH (Stany Zjednoczone), 2011; British Inherited Metabolic Disease Group 2008). Kluczową rolę w postępowaniu medycznym u pacjentów z MMA odgrywa dieta, polegająca na odpowiedniej podaży egzogennych aminokwasów, odpowiedniej podaży płynów, zapewnieniu właściwego bilansu energetycznego i równowagi kwasowo-zasadowej, podawanie karnityny, antybiotyków, hydroksykobalaminy oraz stabilizacji innych parametrów biochemicznych. Suplementacja preparatami zawierającymi izoleucynę jest wskazana w przypadku, gdy jej stężenie w osoczu spadnie poniżej dopuszczalnej granicy, co może skutkować upośledzeniem procesów anabolicznych. Pacjenci z MMA w stanie ostrym wymagają leczenia za pomocą dializ, żywienia pozajelitowego bądź żywienia przez zgębnik.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianych preparatów. Odnaleziono informację wskazującą, iż śsspż stosowany w MSUD i innych chorobach związanych z zaburzeniem metabolizmu kwasów organicznych jest finansowany w Kanadzie w prowincji Ontario w ramach programu „Inherited Metabolic Diseases (IMD) Program”. Na stronach PBAC odnaleziono informację o refundacji, przy cenie \$36,90 z ograniczeniem do stosowania tylko w leczeniu MSUD.

## **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.07.2013r. Ministra Zdrowia (znak: MZ-PLD-460-18536-45/AL/13), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) Isoleucine 50 (Dieta eliminacyjna), saszetki á 4 g we wskazaniu acyduirii metylomalonowa., sprowadzanego zgodnie art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r.o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2010 r., Nr 136, poz. 914 z późn. zm.) 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 84/2014

z dnia 10 marca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, we wskazaniu: acyduria metylomalonowa.

**Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2014 z dnia 10 marca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 50 (Dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g we wskazaniu: acyduria metylomalonowa.
2. Raport nr: AOTM-BP-431-5,6(B)/2014, Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, Valine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, we wskazaniu: acyduria metylomalonowa. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Warszawa, marzec 2014 r.