



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 84/2014 z dnia 10 marca 2014 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego Isoleucine 50 (Dieta eliminacyjna), saszetki á 4g
we wskazaniu: acyduria metylomalonowa

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 50 (Dieta eliminacyjna), saszetki á 4g we wskazaniu: acyduria metylomalonowa.

Uzasadnienie

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 umożliwi 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 (kilka przypadków w Polsce) 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

W piśmie z dnia 3.07.2013, MZ-PLD-460-18536-45/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 4g, we wskazaniu acyduria metylomalonowa, 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 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

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 sukcynylo-CoA. W obrazie klinicznym dominuje ciężka postać kwasicy; z kolei w moczu wydalany jest kwas metylomalonowy, którego stężenie stwierdza się również we krwi. W zaburzeniach spowodowanych defektem aktywacji witaminy B12 najczęściej podaje się ją w dużych dawkach. 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-rdzeniowego u poważnie dotkniętych osobników. Choroba dziedziczna jest w sposób autosomalny recesywny.

U dzieci objawy najczęściej pojawiają się już w 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), wiotkie ciało, 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 B₁₂, 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. Geny związane z wywoływaniem acydurii metylomalonowej to: MUT, MMAA, MMAB, MCEE, i MMADHC.

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 około 8-10 osobami 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 wnioskowanej technologii medycznej

Preparat 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. Śspż jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Alternatywne technologie medyczne

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, 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 MMA w stanie ostrym wymagają leczenia za pomocą dializ, żywienia pozajelitowego bądź żywienia przez zgłębnik.

Skuteczność kliniczna

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.

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

Bezpieczeństwo stosowania

Brak danych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

Otrzymane dane z NFZ wskazują, że w roku 2012 udzielono 3 zgód (3 wnioski) na łączną ilość 9. á 30 saşetek 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 saşetek 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.).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 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 Val i Ile jest wskazana w przypadku, gdy ich 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 zgłębnik.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianych preparatów. Odnaleziono informację, iż oba śsspż stosowane w MSUD i innych chorobach związanych z zaburzeniem metabolizmu kwasów organicznych są finansowane w Kanadzie w prowincji Ontario w ramach programu „Inherited Metabolic Diseases (IMD) Program”. Oba preparaty firmy Vitaflo znajduje się na liście śsspż finansowanych w ramach w/w programu. Na stronach PBAC odnaleziono informację o refundacji obu śsspż, przy cenie \$36,90 z ograniczeniem do stosowania tylko w leczeniu MSUD.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

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(B)/2014, Valine 50 (Dieta eliminacyjna), saszetki á 4g, Isoleucine 50 (Dieta eliminacyjna) saszetki á 4g, we wskazaniu: acyduria metylomalonowa, marzec 2014 r.

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

1. Nie dotyczy