



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Biuro Prezesa

**Valine 50 (Dieta eliminacyjna), saszetki á 4g,
Isoleucine 50 (Dieta eliminacyjna) saszetki á 4g,
we wskazaniu: acyduria metylomalonowa**

Raport ws. zasadności wydawania zgody na
refundację środka spożywczego specjalnego
przeznaczenia żywieniowego

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

Warszawa, marzec 2014 r.

Zastosowane skróty:

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych,

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

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	4
2.	Problem decyzyjny	5
2.1.	Problem zdrowotny	5
2.1.1.	Opis świadczeń alternatywnych	6
2.1.2.	Liczebność populacji wnioskowanej	6
2.2.	Interwencje wnioskowane i komparatory	6
2.2.1.	Interwencje	6
2.2.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	6
2.2.1.2.	Wskazania zarejestrowane	8
2.2.2.	Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej	8
3.	Opinie ekspertów	9
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	11
4.1.	Rekomendacje kliniczne	11
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	12
5.	Analiza kliniczna	13
5.1.	Metodologia analizy klinicznej	13
5.2.	Wyniki analizy klinicznej	13
5.2.1.	Acyduria metylomalonowa	13
5.3.	Bezpieczeństwo	14
6.	Analiza ekonomiczna	14
7.	Analiza wpływu na budżet	14
7.1.	Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii	15
7.2.	Ograniczenia i wnioski	15
7.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	15
8.	Podsumowanie	15
9.	Piśmiennictwo	18

1. Podstawowe informacje o wniosku

08-07-2013

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma
zlecającego

MZ-PLD-460-18536-45/AL/13

MZ-PLD-460-18536-46/AL/13

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: acyduria metylomalonowa

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.).

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

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

Wnioskowana technologia medyczna:

Środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

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

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Valine 50 (Dieta eliminacyjna), saszetki á 4 g

Isoleucine 50 (Dieta eliminacyjna), saszetki á 4 g

We wskazaniu acyduria metylomalonowa

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: 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 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

Acyduria metylomalonowa

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, pochodzącego 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. 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-rdzeniowym u poważnie dotkniętych osobników. 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), 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 oszacowań wynika z niewystarczających badań. W opinii ekspertów szacowana populacja w Polsce oscyluje pomiędzy 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 biotylna. W bardzo ciężkich przypadkach wykonuje się przeszczep wątroby.

Przy bardzo poważnym zatruciu konieczna jest hospitalizacja, a także nawadnianie chorego. (NIH 2014)

2.1.1. Opis świadczeń alternatywnych

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.

2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Zdaniem eksperta [redacted] liczebność populacji oszacowanej wynosi około 10 osób. Rocznie występują 1-2 nowe przypadki. Zdaniem konsultanta krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej prof. dr hab. Jolanta Sykut – Cegielskiej liczebność populacji oszacowanej wynosi około 8 osób.

2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.2.1. Interwencje

2.2.1.1. 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	acyduria metylomalonowa
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 po przygotowaniu, 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	acyduria metylomalonowa
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	1607	63	1548	63
	kJ			
	384	15	370	15
kcal				
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			

2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Oba oceniane preparaty są zalecane do stosowania w postaci środka dietetycznego we wrodzonych błędach metabolizmu aminokwasów.

2.2.2. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej

Tabela 1. Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące przedmiotowych technologii

Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Isoleucine 50
Rekomendacja nr 59/2014 z dnia 25 lutego 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 choroba syropu klonowego. 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 dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna) we wskazaniu choroba syropu klonowego.
Valine 50
Rekomendacja nr 60/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Valine 50 (dieta eliminacyjna) we wskazaniu choroba syropu klonowego. 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 (import docelowy), środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Valine 50 (dieta eliminacyjna) we wskazaniu choroba syropu klonowego.

3. Opinie ekspertów

Otrzymano 2 opinie eksperckie - Tabela

Opinia [REDACTED]		Opinia prof. dr hab. Jolanta Sykut – Cegielskiej Krajowy Konsultant w dziedzinie pediatrii metabolicznej
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.	Jest to pojedynczy aminokwas stosowany we wrodzonych wadach metabolizmu aminokwasów, takich jak acyduria metylomalonowa (MMA) od chwili rozpoznania choroby, we wszystkich sytuacjach wymagających suplementacji waliny (w oparciu o wyniki jej stężenia we krwi). Dieta z ograniczeniem białka naturalnego i określonych aminokwasów jest podstawą leczenia. Walina jest w MMA aminokwasem ograniczanym ze względu na zablokowanie jej metabolizmu i szkodliwe działanie powstających z niej metabolitów. Ale jako aminokwas egzogenny, musi być obecna w diecie w bezpiecznej, tolerowanej ilości pod regularną kontrolą biochemiczną. W przebiegu choroby dochodzi do okresowych lub przewlekłych niedoborów waliny, którą wówczas należy dostarczyć w postaci suplementacji w dawce dziennej dopasowanej indywidualnie
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.	Jest to pojedynczy aminokwas stosowany we wrodzonych wadach metabolizmu aminokwasów, takich jak acyduria metylomalonowa (MMA) od chwili rozpoznania choroby, we wszystkich sytuacjach wymagających suplementacji izoleucyny (w oparciu o wyniki jej stężenia we krwi). Dieta z ograniczeniem białka naturalnego i określonych aminokwasów jest podstawą leczenia. Izoleucyna jest w MMA aminokwasem ograniczanym ze względu na zablokowanie jej metabolizmu i szkodliwe działanie powstających z niej metabolitów. Ale jako aminokwas egzogenny, musi być obecna w diecie w bezpiecznej, tolerowanej ilości pod regularną kontrolą biochemiczną. W przebiegu choroby dochodzi do okresowych lub przewlekłych niedoborów izoleucyny, którą wówczas należy dostarczyć w postaci suplementacji w dawce dziennej dopasowanej indywidualnie
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.	Jak wyżej. Pojedynczy aminokwas niezbędny w sytuacjach braku równowagi biochemicznej, którego nie można zastąpić.
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.	Jak wyżej. Pojedynczy aminokwas niezbędny w sytuacjach braku równowagi biochemicznej, którego nie można zastąpić.
Szacowana liczba osób w Polsce z MMA		
Ok. 10 Ok. 1-2 przypadki nowe rocznie		8 8 pacjentów u których technologia może być stosowana

<p>Ok. 10 pacjentów u których technologia może być stosowana Technologia stosowana jest u około 8 osób</p>	<p>Technologia stosowana jest okresowo u większości pacjentów.</p>
<p>Technologie medyczne najczęściej stosowane w Polsce - MMA</p>	
<p>Dieta z ograniczeniem waliny, izoleucyny, treoniny i metioniny. Preparaty eliminujące powyższe aminokwasy: MMA/PA Anamix Infant, IMTV – AM2, IMTV-AM3, XMTVI Maxamaid, XMTVI Maxamum, MMA/PA Cooler – dobór zależy od wieku dziecka, jego indywidualnej tolerancji i akceptacji. Uzupełniająca podaż izoleucyny i waliny. Postępowanie dietetyczne obejmuje wszystkich pacjentów leczonych zachowawczo.</p>	<p>Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego: MMA/PA Anamix Infant, IMTV – AM2, IMTV-AM3, XMTVI Maxamaid, XMTVI Maxamum, MMA/PA Cooler, Valine 50, Isoleucine 50.</p>
<p>Najtańsza technologia stosowana w Polsce.</p>	
<p>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 jednakże 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.</p>	<p>Nie znam cen poszczególnych preparatów.</p>
<p>Technologia najskuteczniejsza wśród stosowanych w Polsce</p>	
<p>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 umożliwia eliminację toksycznej leucyny. Ze względu na brak dożylnych preparatów zawierających poszczególne aminokwasy, preparaty stosowane doustnie/dożołądkowo są jedynymi zapobiegającymi wystąpieniu powikłań lub je leczącymi.</p>	<p>Brak badań porównawczych oceny skuteczności poszczególnych preparatów.</p>
<p>Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego</p>	
<p>W stanach niedoboru izoleucyny i/lub waliny konieczna jest jej suplementacja w zindywidualizowanych dawkach.</p>	<p>Brak wytycznych postępowania klinicznego obowiązujących w Polsce.</p>
<p>Uwagi eksperta</p>	
<p>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</p>	

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.	
---	--

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

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 śsspż stosowane w MMA 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

4.1. Rekomendacje kliniczne

Organizacja, kraj, rok	Zalecenia
<p>Children's University Hospital, Dublin, 2004</p> <p>National Centre for Inherited Metabolic Disorders</p>	<p>Postać ostra MMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Usunięcie toksycznych substancji z organizmu. Transfuzja wymienna bądź dializa otrzewnowa może być konieczna w przypadku ostrej intoksykacji • Zwiększona podaż kalorii w celu zapobiegnięcia procesom katabolicznym. Początkowo dieta pozbawiona białka. • podawanie Witaminy B12 <p>Postać nieostra MMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ograniczenie spożycia izoleucyny, treoniny, metioniny, waliny i naturalnych kwasów tłuszczowych. • suplementacja naturalnego białka z równoczesnym podawaniem syntetycznych aminokwasów w postaci napoju, który jest pozbawiony aminokwasów ograniczanych w diecie . • Zapewnić odpowiednią ilość kalorii , aby zapobiec katabolizmowi • Jeśli testy wykazują niewystarczającą ilość Wit. B12 (odpowiedni typ MMA), może być podawana domięśniowo, codziennie lub co drugi dzień. • Duże dawki karnityny podanej doustnie może być pomocne dla usuwania metabolitów organicznych. • Stosować Metronidazol w celu zmniejszenia wytwarzania kwasu propionowego przez bakterie beztlenowe flory jelitowej.
<p>U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health – NIH</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stabilizowanie przez przywrócenie stanu równowagi kwasowo-zasadowej , zmniejszenie lub wyeliminowanie spożycia białka, zapewniające zwiększenie kalorii poprzez wysoką podaż płynów zawierających glukozę i insulinę do zatrzymania katabolizmu oraz monitorowanie stężenia elektrolitów, monitorowanie amoniaku w żyłnej/tętniczej krwi i wydalanie moczu. Dieta wysokokaloryczna, uboga w aminokwasy izoleucyny, treoniny, metioniny, waliny. • Suplementacja aminokwasów egzogennych.

(USA), 2011	<ul style="list-style-type: none">• domięśniowa iniekcja witaminy B12(hydroksykobalamina)• suplementacja karnityny• podawanie antybiotyków, takich jak neomycyna i metronidazol w celu zmniejszenia wytwarzania kwasu propionowego z flory jelitowej• w razie potrzeby - gastrostomia• leczenie zakażeń.• Inne terapie stosowane w ograniczonej liczbie pacjentów , obejmują N - carbamylglutamate w leczeniu ostrych epizodów hyperammonemic , wątroby , nerek lub połączony przeszczep wątroby i nerek , oraz przeciwutleniacze leczeniu zaniku nerwu wzrokowego .
BIMDG British Inherited Metabolic Disease Group protocol - Methylmalonic acidaemia – standard version 2008	Stan ostrej dekompensacji: <ul style="list-style-type: none">• Podać domięśniowo hydroksykobalaminę – jeśli pacjent ma postać choroby reagującą na witaminę B12• Gdy pacjent – dziecko jest w dobrym stanie można rozpatrzyć leczenie doustne, w przypadku pogorszenia – leczenie dożylne• Dziecko w stanie dobrym, bez wymiotów i biegunki – można podawać leki doustnie• W przypadku ryzyka wystąpienia wymiotów i/lub biegunki – podawanie przez zgłębnik nosowo – żołądkowy lub gastrostomią Leki doustne: <ul style="list-style-type: none">• Karnityna 200mg/kg/24h podzielone na 4 dawki• Metronidazol 7,5 mg/kg co 8 godzin• Leczenie infekcji• Leczenie zaparć (nie stosować laktulozy – bakterie flory bakteryjnej jelit mogą fermentować go w kwas propionowy• Nie stosować: walproinian sodu, laktuloza Leki dożylne: <ul style="list-style-type: none">• Glukoza 200mg/kg jednorazowo, 2ml/kg10% glukozy lub 1ml/kg 20% glukozy)• Podanie natychmiastowo 20ml/kg soli fizjologicznej w bolusie, powtarzać jeśli jest niskie krążenie• Podawac sól fizjologiczną 10ml/kg/h

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii. W tym celu przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: isoleucine, valine.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji finansowych.

Ponadto na stronie Ontario Ministry of Health and Long-Term Care odnaleziono dokument MOHLTC Inherited Metabolic Diseases (IMD) Program zawierający listy środków finansowanych w ramach programu chorób metabolicznych. Na liście znajduje się zalecenie stosowania środków monoaminokwasowych zawierających: L-walinę, L-izoleucynę we wskazaniach: choroba syropu klonowego, różne typy acydurii organicznych. Nie odnaleziono informacji o wysokości finansowania.

Data ostatniego wyszukiwania: 28.02.2014 r.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Valine 50 i Isoleucine 50 u pacjentów z MMA. 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 27 i 28 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 MMA
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:

- Methylmalonic acidemia
- MMA
- valine
- isoleucine

5.2. Wyniki analizy klinicznej

5.2.1. Acyduria metylomalonowa

Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających oba śpż

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. 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 MMA. Isoleucyna i walina stosowana jest w celu zahamowania wzrostu stężenia leucyny w mózgu i występowania w skutek tego encefalopatii. Stosowanie suplementacji izoleucyną i walina u pacjentów z MMA obniżało częstość zapalenia skóry. Zwraca się uwagę na trudności prowadzenia pacjentów z MMA.

Podsumowanie

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

5.3. Bezpieczeństwo

Nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie ocenianych śsspż.

6. Analiza ekonomiczna

Brak danych.

7. Analiza wpływu na budżet

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

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: 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 MMA nie zostały wyodrębnione.

Analiza wpływu na budżet dla wskazania acyduria metylomalonowa nie została przeprowadzona.

7.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

W związku z brakiem danych o dawkowaniu śsspż nie przeprowadzono zestawienia rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii.

7.2. Ograniczenia i wnioski

7.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Na stronach PBAC odnaleziono informację o finansowaniu Isoleucine 50, Valine 50 stosowanych tylko w leczeniu choroby syropu klonowego (maksymalna cena dla pacjenta: \$36.90 w obu przypadkach).

Data wyszukiwania: 28.02.2014.

8. 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 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 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

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. 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 zwiększona w osoczu, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowego u poważnie dotkniętych osobników. Choroba dziedziczona 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 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. 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 śspż. 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.

Rekomendacje kliniczne

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 śspż 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 śspż finansowanych w ramach w/w programu. Na stronach PBAC odnaleziono informację o refundacji obu śspż, przy cenie \$36,90 z ograniczeniem do stosowania tylko w leczeniu MSUD.

Oszacowanie kosztów NFZ

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 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 roku 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.).

Uwagi dodatkowe:

Brak uwag.

9. Piśmiennictwo

- BIMDG 2008** BIMDG British Inherited Metabolic Disease Group protocol - Methylmalonic acidaemia – standard version 2008. British Inherited Metabolic Disease Group 2013.
- Children's University Hospital 2004** Children's University Hospital, Nursing guidelines for management of inherited metabolic disorders, 2004
- NIH 2013** Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., editors. GeneReviews™[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;1993-2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231/>
- Ontario 2013** Inherited Metabolic Diseases (IMD) Program List of Disorders, Covered Drugs, Supplements and Specialty Foods Effective July 25, 2013 (v2). Ontario Public Drug Programs Ministry of Health and Long-Term Care. http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/funded_drug/pdf/list_food.pdf
- Van Vliet 2014** Danique van Vliet, Terry GJ Derks, Margreet van Rijn, Martijn J de Groot, Anita MacDonald, M Rebecca Heiner-Fokkema, and Francjan J van Spronsen, Single amino acid supplementation in aminoacidopathies: a systematic review; Orphanet J Rare Dis. 2014; 9: 7. Published online Jan 13, 2014. doi: 10.1186/1750-1172-9-7, PMID: PMC3895659