



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 85/2014 z dnia 10 marca 2014 r.  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
lecniczego Valine 50 (Dieta eliminacyjna), saszetki á 4g  
we wskazaniu: acyduria metylomalonowa

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Valine 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-460-18536-46/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 Valine 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 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 sukcyntylo-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 B<sub>12</sub>, znaczenie <sup>14</sup>C 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 Valine 50 jest substytutem aminokwasu waliny 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. Śpż 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 1 zgodę (1 wniosek) na łączną ilość 3. á 30 saşetek 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 saşetek 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 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