



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum
we wskazaniach:

Acyduria metylomalonowa – MMA
Acyduria propionowa - PA

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.431.5.2016

Data ukończenia: 26 stycznia 2016

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CoA	Koenzym A
CZD	Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
MMA	Acyduria metylomalonowa (ang. <i>methylmalonic acidemia</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NOS	Skala służąca do oceny jakości badań nierandomizowanych (ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIH	National Institutes of Health
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
OMH	Ontario Ministry of Health and Long-Term Care
PA	Acyduria propionowa (ang. <i>propionic acidemia</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
r.ż.	Rok życia
ŚSSPŻ	Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.1.1. Acyduria metylomalonowa.....	7
3.1.2. Acyduria propionowa	8
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	9
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	9
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	11
4.1. Technologia oceniana – opis	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	11
5. Opinie ekspertów klinicznych	12
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego	13
6.1. Opinie ekspertów klinicznych	14
6.1.1. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	15
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	15
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	16
7. Wskazanie dowodów naukowych	18
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	18
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	18
7.2.1. Charakterystyka wybranych badań włączonych do analizy Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
7.2.1.1. Wyniki	19
7.2.1.2. Ocena jakości badań	21
7.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	21
7.2.2. Ograniczenia badań i analizy	21
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	23
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	23
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	23
9. Kluczowe informacje i wnioski	25
10. Źródła.....	28
11. Załączniki.....	29
11.1. <i>Strategie wyszukiwania publikacji</i>	29
11.2. <i>Skład ocenianych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i>	31

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)

19.12.2016

i znak pisma zlecającego

PLD.46434.5447.2016.JŻ

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego: XMTVI Maxamaid, proszek, 500g i XMTVI Maxamum, proszek, 500g we wskazaniach acyduria metylomalonowa (MMA) oraz acyduria propionowa (PA), przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, sprowadzane zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2016 r. poz. 1793 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536)

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

Analizowane technologie medyczne:

- XMTVI Maxamaid, proszek, 500g
- XMTVI Maxamum, proszek, 500g

Do finansowania we wskazaniach:

- Acyduria metylomalonowa - MMA
- Acyduria propionowa – PA

przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 14.12.2016, znak PLD.46434.5447.2016.JŻ (data wpływu do AOTMiT: 19.12.2016), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2016 r. poz. 1793 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- XMTVI Maxamaid (preparat złożony), proszek, 500g
- XMTVI Maxamum (preparat złożony), proszek, 500g

we wskazaniach:

- acyduria metylomalonowa – MMA
- acyduria propionowa – PA

przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Produkty XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum w ocenianych wskazaniach nie posiadają ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu sprowadzane są zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142). Analitycy Agencji zwracają uwagę, że zgodnie z treścią zlecenia ww. produkty są środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia żywieniowego, a zatem podstawą prawną ich importu jest art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 roku o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2015 r., poz. 594) na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem.

Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. Acyduria metylomalonowa

Definicja

Acyduria metylomalonowa (ang. *methylmalonic acidemia*, MMA, ICD-10 E71.1) – heterogenna grupa zaburzeń, charakteryzująca się zaburzeniami metabolizmu kwasu metylomalonowego, który jest wytwarzany podczas przemiany niektórych aminokwasów (izoleucyna, metionina, treonina lub walina) i nieparzystej długości łańcuchowych związków kwasów tłuszczowych.

Przyczyną MMA może być mutacja w obrębie 9 różnych genów i na tej podstawie wyróżnia się podtypy choroby: mut(0), mut(-), cblA, cblB, cblC, cblD, cblF, cblH, i cblJ. W przypadku mut(0) enzym mutaza metylomalonylo-CoA jest nieaktywny, a w mut(-) jego aktywność jest szczątkowa, ale działanie enzymu jest nieprawidłowe. W pozostałych typach MMA zaburzone jest wytwarzanie kobalaminy, czyli kofaktora dla mutazy metylomalonylo-CoA.

Mutacje mut(0), mut(-), cblA, cblB występują odpowiednio w 30, 10, 30 i 20 procentach przypadków MMA. Mutacje cblC, cblF oraz cblJ wywołują w wszystkich przypadkach MMA oraz homocystynurię (nieprawidłowy metabolizm metioniny), a cblD może powodować MMA lub homocystynurię, albo obydwa schorzenia.

Etiologia i patogenez

Przyczyną MMA jest niedobór enzymu mutazy metylomalonylo-CoA lub jego kofaktora - kobalaminy (witamina B12).

Rozpoznawanie

Diagnostyka acydurii metylomalonowej w Polsce zawarta jest w programie badań przesiewowych noworodków. Diagnostykę opiera się na następujących parametrach:

- podwyższonych stężeniach kwasów metylomalonowego, 3-OH-propionowego, metylocytrynowego wykrytych metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektroskopią mas w moczu;
- wykrycie przy pomocy tandemowej spektrometrii mas propionylkarnityny we krwi,
- podwyższonego stężenia glicyny i alaniny w osoczu.

Bada się również stężenia mutazy metylomalonylo-CoA oraz innych enzymów metabolizmu kobalaminy. Dodatkowo wykonuje się badania z zakresu biologii molekularnej – analizę genu MUT oraz innych genów odpowiedzialnych za szlak metabolizmu kobalaminy.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Objawy kliniczne są niespecyficzne. U noworodków objawy pojawiają się już drugiego dnia życia w formie ostrego pogorszenia ogólnego stanu klinicznego, wymiotów, odwodnienia, utraty wagi, niestabilnej temperatury ciała, zaburzeń neurologicznych, hipo- lub hipertonii mięśni, drażliwości i zwiększonej ospałości postępującej w śpiączkę. Diagnozowana u starszych niemowląt lub dzieci MMA objawia się wymiotami, zmniejszeniem łaknienia, spowolnieniem psychoruchowym, ospałością, hipotonią mięśni i hipoglikemią podczas epizodów dekomensacji metabolicznej.

Kwasica metylomalonowa może prowadzić do śmierci w okresie noworodkowym lub wieku późniejszym podczas epizodu dekomensacji metabolicznej. U pacjentów, którzy przeżyją często występuje upośledzenie neurorozwojowe, jednak w części przypadków rozwój funkcji poznawczych przebiega prawidłowo. U chorych na MMA zdarzają się choroby nerek, które mogą prowadzić do ich przewlekłej niewydolności. Inne powikłania, które mogą wystąpić to, m.in. objawy pozapiramidowe, nawracające zapalenie trzustki, osteoporoza, kardiomiopatia, nawracające infekcje, które mogą być związane z neutropenią oraz hipoglikemia.

Odsetek przeżywalności 20 lat wynosi >60% dla ciężkich postaci (mut(0) i cblB) i >90% dla później ujawniających się postaci MMA (mut(-), cblA).

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania na świecie szacuje się na 1 na 50 000 żywych urodzeń. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.

Aktualne postępowanie medyczne

Do czasu potwierdzenia typu MMA, pacjentom podaje się hydroksokobalaminę. Leczenie obejmuje stosowanie w diecie produktów niskobiałkowych, zawierających minimalną ilość białka pochodzenia naturalnego niezbędnego do wzrostu. Dieta może być uzupełniona o suplementację mieszankami aminokwasów. Mieszanki te nie zawierają izoleucyny, metioniny, treoniny lub waliny, czyli aminokwasów metabolizowanych przy udziale mutazy metylomalonylo-CoA. Uzupełnieniem leczenia jest antybiotykoterapia oraz L-karnityna. W bardzo ciężkich przypadkach wykonuje się przeszczep wątroby.

Pacjentom, u których występuje MMA i homocysteinuria, oprócz hydroksokobalaminę, dodatkowo podaje się betainę, kwas foliowy, których celem jest remetylacja homocysteiny do metioniny. U pacjentów z MMA i hiperamonemią stosuje się dodatkowo kwas kargluminowy.

Źródło: Bodamer 2016, Program badań przesiewowych noworodków w Polsce w latach 2015 – 2018, Baumgartner 2014, EIMD2

3.1.2. Acyduria propionowa

Definicja

Acyduria propionowa (ang. *propionic acidemia*, PA, ICD-10 E71.1) jest kwasicą organiczną charakteryzującą się zaburzeniami produkcji enzymu karboksylazy propionilo-CoA. Enzym ten jest wytwarzany podczas przemiany niektórych aminokwasów (izoleucyna, metionina, treonina lub walina), nieparzystej długości łańcuchowych związków kwasów tłuszczowych, tymidyny, uracylu lub cholesterolu.

Przyczyną PA są mutacje w genach PCCA (13q32) lub PCCB (3q21-q22) kodujących alfa i beta podjednostki karboksylazy propionilo-CoA. Powoduje to niedobór dimeru karboksylazy propionilo-CoA składającego się z dwóch różnych podjednostek (łańcuch alfa na chromosomie 13q32 i łańcuch beta na chromosomie 3q13.3).

Etiologia i patogenez

Przyczyną PA jest niedobór karboksylazy propionilo-CoA.

Rozpoznanie

Diagnostyka acydurii propionowej w Polsce zawarta jest w programie badań przesiewowych noworodków. Diagnostykę opiera się na następujących parametrach:

- wykrycie w tandemowej spektrometrii mas zbyt małego stężenia karnityny, podwyższonego stężenia propionylkarnityny oraz podwyższonego stężenia glicyny i alaniny we krwi,
- wykrytego w moczu metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektroskopią mas w moczu podwyższone stężenie kwasów 3-OH-propionowego i metylocytrynowego, a także wykryta ketonuria, wykryte w osoczu podwyższone stężenie glicyny i alaniny.

Badane jest również stężenie enzymu karboksylazy propionilo-CoA. Przy pomocy metod biologii molekularnej analizuje się geny PCCA oraz PCCB.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Można wyróżnić trzy postaci acydurii propionowej:

- ciężka – początek w okresie noworodkowym, po kilkunastu godzinach lub tygodniach od urodzenia występują objawy intoksykacji i pancytopenia;
- przerywana – późny początek, po roku lub nawet później występują epizody metabolicznej dekompensacji wywoływane stresem katabolicznym w przebiegu gorączki, wymiotów lub urazów. Mogą występować także ostre neurologiczne przelomy charakteryzujące się dystonią, sztywnością,

mimowolnymi ruchami kończyn górnych i twarzy połączonymi z ruchami skręcającymi (choreoatetozą) i demencją;

- przewlekła postępująca – objawia się brakiem prawidłowego rozwoju i wzrostu, wymiotami, opóźnieniem rozwoju psychoruchowego, hipotonią, drgawkami.

Przebieg nieleczonej choroby nie jest dobrze scharakteryzowany, mimo że liczba powikłań i następstw jest dobrze znana. Większość informacji pochodzi z retrospektywnego opisu małej liczby przypadków. Śmiertelność w długim okresie czasu pozostaje wysoka, szczególnie dla pacjentów cierpiących na postać ciężką. U większości pacjentów, którzy osiągną dłuższy czas przeżycia występują upośledzenie rozwoju różnego stopnia i powikłania neurologiczne lub inne.

Do powikłań w przebiegu kwasicy zalicza się: niepełnosprawność intelektualną, neuropatię wzrokową, kardiomiopatie, zespół wydłużonego QT, zapalenie trzustki, zapalenie skóry i zaburzenia immunologiczne.

Spadek śmiertelności w pierwszym roku życia i zwiększona przeżywalność we wczesnym dzieciństwie jest możliwa w wyniku wczesnego wykrycia i leczenia. Jednakże odsetek pacjentów z zaburzeniami rozwoju poznawczego pozostaje wysoki.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania na świecie szacuje się na 1 na 100 000 żywych urodzeń. Choroba jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny.

Leczenie i cele leczenia

Leczenie można podjąć przed potwierdzeniem rozpoznania. Podstawą jest odwrócenie katabolizmu w wyniku zaprzestania podaży białek i włączenie dożylnych płynów zawierających niebiałkowe źródło kalorii. W terapii stosuje się benzoesan sodu, karbamylglutaminian lub hemodializy. Kluczowe znaczenie ma restrykcyjna podaż białka, która jest konieczna przy jednoczesnym monitorowaniu wzrostu i rozwoju pacjentów. W celu detoksykacji stosuje się suplementację karnityną. Poprawę ostatecznej sprawności intelektualnej pacjentów można uzyskać poprzez unikanie i właściwe leczenie epizodów metabolicznej dekomensacji w skojarzeniu z odpowiednim leczeniem przewlekłym. W ostateczności pacjentom przeszczepia się wątrobę.

Źródło: EIMD 2, Bodamer 2016, Orphanet AP 2014

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analicycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej. Z odpowiedzi ekspertów wynika, że populacja ta obejmuje nie więcej niż 10 przypadków rocznie w każdym z ocenianych wskazań. Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dokonane przez ekspertów klinicznych.

Tabela 1. Oszacowania ekspertów dot. rocznej populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Ekspert	Wskazanie	Oszacowanie
Dr hab. n. med. Jolanta Wierzb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii w Gdańsku	MMA	Liczba pacjentów ograniczy się do kilku nowych przypadków rocznie
	PA	
[REDAKTOWANE]	MMA	10 pacjentów (populacji z CZD)
	PA	10 pacjentów (populacja z CZD)
Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódki w dziedzinie pediatrii metabolicznej Instytut Matki i Dziecka Poradnia chorób metabolicznych w Warszawie	MMA	5 do 10 pacjentów
	PA	5 pacjentów

Skróty: CZD – Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, MMA – acyduria metylomalonowa, PA – acyduria propionowa

Komentarz Agencji

Według danych dostarczonych przez MZ i przedstawionych szczegółowo w rozdz. 8 raportu w 2015 roku wydano zgodę na sprowadzenie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego dla 3 pacjentów we wskazaniu acyduria metylomalonowa (XMTVI Maxamaid) i 2 pacjentów we wskazaniu acyduria propionowa (XMTVI Maxamum). W roku 2016 wydano zgodę na sprowadzenie produktu XMTVI Maxamum dla łącznie 4 pacjentów w obu wskazaniach i XMTVI Maxamaid dla 3 osób w obu wskazaniach. Ze względu na typ rozpatrywanego zlecenia dane udostępnione przez MZ stanowią najlepsze dostępne oszacowanie populacji pacjentów, określonych we wskazaniu zawartym w zleceniu MZ.

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkty XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum nie zostały dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej we wskazaniach: acyduria propionowa i acyduria metylomalonowa.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanych środkach spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego na podstawie informacji o XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum dostępnych na stronie internetowej producenta [<http://www.nutrition.nutricia.com/>].

Tabela 2. Informacje dotyczące wnioskowanych technologii medycznych

Nazwa produktu	XMTVI Maxamaid	XMTVI Maxamum
Skład jakościowy i ilościowy	Proszek do sporządzania roztworu pozbawiony metioniny, treoniny i waliny, o niskiej zawartości izoleucyny, zawierający zbalansowaną ilość innych aminokwasów, węglowodany, witaminy, mikro- i makroelementy. Dokładny skład preparatów znajduje się w załączniku 11.2 do raportu.	
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania zawiesiny	
Wskazania	Dieta eliminacyjna u dzieci od 1 do 8 r.ż. z acydurią propionową i acydurią metylomalonową	Dieta eliminacyjna u dzieci powyżej 8 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży z acydurią propionową i acydurią metylomalonową
Dawkowanie	Zależne od wieku, wagi i stanu pacjenta. Dobierane indywidualnie po konsultacji z dietetykiem, by zapewnić prawidłowy rozwój.	
Przeciwwskazania	Nie wymieniono	
Mechanizm działania	Nie wymieniono	

Źródło: <http://www.nutrition.nutricia.com/>

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą


Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ produkty XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum były sprowadzane z zagranicy w ramach importu docelowego w latach 2015-2016. Wydano zgodę na refundację wszystkich sprowadzonych opakowań ww. produktów. Jednocześnie produkty XMTVI Maxamaid oraz XMTVI Maxamum nie były wcześniej poddawane ocenie w Agencji.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała opinie od 3 ekspertów dotyczące stosowania produktów XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Odpowiedzi ekspertów prezentuje poniższa tabela.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez dr n. med. Joannę Tybert zaprzestano produkcji preparatu XMTVI Maxamaid. Jednocześnie analitycy Agencji uzyskali w dniu 25 stycznia 2017 informację od firmy Nutricia Polska Sp z o.o, że produkt ten jest dostępny w ramach importu docelowego.

Tabela 3. Opinie ekspertów dotyczące finansowania analizowanych technologii

Ekspert	Wskazanie	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
Dr hab. n. med. Jolanta Wierzba Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii w Gdańsku	MMA	-	Oba preparaty są środkami spożywczymi do stosowania u dzieci od wieku niemowlęcego do 8 r.ż. (XMTVI Maxamaid) oraz powyżej 8 r.ż., u osób dorosłych i kobiet karmiących (XMTVI Maxamum). Właściwe postępowanie dietetyczne jest sposobem zapobiegania incydentom dekomensacji metabolicznej, co zgodnie z ostatnimi danymi poprawia stan kliniczny pacjentów oraz wpływa na zmiany narządowe, szczególnie w zakresie centralnego układu nerwowego.	Jestem za wprowadzeniem obu powyższych preparatów na polski rynek
	PA	-		
	MMA	-	Uzupełnienie niedoborów żywieniowych (białko) przy zastosowaniu diety eliminacyjnej bezpiecznej w tej chorobie.	Stosowanie diety eliminacyjnej opartej o bezpieczny skład aminokwasowy dla danej jednostki chorobowej jest metodą leczenia i zapobiegania niedoborom żywieniowym.
	PA	-		
Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej Instytut Matki i Dziecka Poradnia chorób metabolicznych w Warszawie	MMA	-	XMTVI Maxamum jest technologią umożliwiającą uzyskanie wyrównania metabolicznego u pacjentów powyżej 8 r.ż., co prowadzi do poprawienia jakości życia i rokowania na przyszłość. Brak odpowiednika na polskim rynku. XMTVI Maxamaid – zgodnie z informacją przedstawioną przez Nutricia Polska Sp. z o. o. produkcja XMTVI Maxamaid została zakończona.	
	PA	-		

Skróty: MMA – acyduria metylomalonowa, PA – acyduria propionowa

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <http://www.g-i-n.net>
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>
- <https://www.tripdatabase.com>
- www.guideline.gov
- <http://www.pnmedycznych.pl/>
- www.orjd.com
- www.english.prescrire.org/en

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 3.01.2017 r. Na ww. stronach nie odnaleziono rekomendacji postępowania klinicznego we wskazaniu MMA i PA. Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej pochodzą z przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez analityków Agencji i opisanego w rozdz. 7 i 11 raportu. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Żywienie w acydurii propionowej oraz acydurii metylomalonowej opiera się głównie na ograniczeniu podaży białka do poziomu zapewniającego niezbędną minimalną ilość aminokwasów takich jak izoleucyna, walina, treonina i metionina, by ograniczyć koncentrację toksycznych metabolitów. Żadne z odnalezionych rekomendacji nie rekomendują podawania konkretnych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Rekomendacje wskazują jedynie, że środki te powinny stanowić część całkowitej podaży białka, tak by przy nietolerancji na białka naturalne zapewnić odpowiednią ilość białka w diecie, zarówno u dorosłych jak i u nowo zdiagnozowanych niemowlaków karmionych piersią bądź mlekiem ludzkim (Baumgartner 2014).

Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanych wskazaniach

Autor/organizacja; rok	Rekomendowane interwencje
Acyduria propionowa	
<p>NIH 2012 (USA) <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>Jednym z długoterminowych wyzwań w acydurii propionowej jest wspomaganie odżywiania. Terapia środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia musi być zindywidualizowana w zależności od pacjenta. Należy zastosować indywidualne mieszanki białek naturalnych i sztucznych. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego są dopasowywane indywidualnie do potrzeb pacjenta, tak aby ograniczyć podaż izoleucyny, waliny, metioniny i treoniny i jednocześnie zapewnić odpowiednią ilość białka w diecie by zapewnić odpowiedni rozwój dzieciom i zdrowe życie dorosłym. Podawanie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego powinno odbywać się pod opieką wyspecjalizowanego dietetyka. <i>Brak informacji o sile dowodów.</i></p>
<p>Reid Sutton 2012* <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>Białko w diecie powinno zostać ograniczone, rekomenduje się podaż na poziomie 1,5 – 3,5 g/kg masy ciała w zależności od wieku. Przy długotrwałej diecie pacjentowi należy zapewnić środki spożywcze specjalnego przeznaczenia zawierające ograniczoną ilość izoleucyny, waliny, metioniny i treoniny oraz łańcuchy kwasów tłuszczowych o nieparzystej ilości węgli. <i>Brak informacji o sile dowodów.</i></p>

Autor/organizacja; rok	Rekomendowane interwencje	
Acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa		
<p>Baumgartner 2014</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy deklarują brak konfliktu interesów</i></p>	<p>Żywnienie opiera się na ograniczeniu podaży białka do poziomu zapewniającego stabilność metaboliczną i normalny rozwój. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia powinny stanowić część całościowej podaży białek, tak by uzupełniać ich niedobory z przyjmowanych pokarmów.</p> <p>U niemowląt i dzieci nowo zdiagnozowanych karmienie piersią bądź podawanie ludzkiego mleka może zostać rozważone w diecie. U niemowląt karmionych butelką wprowadza się do diety formuły zapewniające aminokwasy i/lub dostarczających mikroelementów i wartości energetycznych.</p> <p><i>Siła rekomendacji: C-D</i></p>	
	Poziom rekomendacji	Kryteria
	A	Jeżeli dowody 1 poziomu zostały odnalezione
	B	Jeżeli dowody 2 poziomu zostały odnalezione
	C	Jeżeli dowody 3 poziomu zostały odnalezione (głównie nieanalityczne badania, tak jak sprawozdania z przypadków i serii przypadków)
	D	Jeżeli dowody 4 poziomu zostały odnalezione (głównie opinie ekspertów)
	Poziom dowodu	Kryteria
	1 ⁺⁺	Wysokiej jakości metaanaliza, przeglądy systematyczne badań randomizowanych, badanie randomizowane z bardzo niskim ryzykiem błędu
	1 ⁺	Dobrze przeprowadzona metaanaliza, przeglądy systematyczne badań randomizowanych, badania randomizowane z niewielkim ryzykiem błędu
	1 ⁻	Metaanalizy, przeglądy systematyczne badań randomizowanych, badania randomizowane z wysokim ryzykiem błędu
	2 ⁺⁺	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań z grupą kontrolną, badań kohortowych z bardzo niskim ryzykiem błędu oraz wysokie prawdopodobieństwo związku przyczynowo - skutkowego
	2 ⁺	Dobrze prowadzone badania kohortowe bądź z grupą kontrolną, z niskim prawdopodobieństwem błędu i średnim prawdopodobieństwem związku przyczynowo - skutkowego
	2 ⁻	Badania z grupą kontrolną bądź kohortowe z wysokim ryzykiem błędu i z małym prawdopodobieństwem związku przyczynowo - skutkowego
	3	Badania nieanalityczne, np. opis przypadków, serii przypadków
4	Opinie ekspertów	

*konsensus ekspertów

6.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad zleceniem otrzymano 3 opinie ekspertów dotyczące interwencji stosowanych we wskazaniach acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa.

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Wskazanie	Alternatywne technologie medyczne
<p>Dr hab. n. med. Jolanta Wierzb</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej Uniwersyteckie Centrum Kliniczne</p> <p>Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii w Gdańsku</p>	MMA	<p>U wszystkich pacjentów z MMA i PA w okresach dekompensacji opracowany jest specjalny schemat postępowania uwzględniający występujące zaburzenia metaboliczne, w każdym przypadku wymagającym pilnej hospitalizacji.</p>
	PA	
<p>[REDAKTOWANE]</p>	MMA	<p>Dieta eliminacyjna, karnityna</p>
	PA	

Ekspert	Wskazanie	Alternatywne technologie medyczne
Dr n med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódki w dziedzinie pediatrii metabolicznej Instytut Matki i Dziecka Poradnia chorób metabolicznych w Warszawie	MMA	Dieta z ograniczeniem waliny, izoleucyny, treoniny i metioniny. Dieta z ograniczeniem podaży białka naturalnego.
	PA	Preparaty eliminujące powyższe aminokwasy: MMA/PA Anamix Infant, MMA/PA Anamix Junior, Milupa OS 1, Milupa OS 2 prima, Milupa OS 2 secunda, Milupa OS 3 advanta, MMA/PA gel, MMA/PA Express, MMA/PA Cooler, oraz końcówki produkcji: IMTV – AM2, IMTV – AM3. Uzupełniająca podaż izoleucyny i waliny.

Skróty: MMA – acyduria metylomalonowa, PA – acyduria propionowa

6.1.1. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W trakcie przygotowywania raportu analitycy Agencji wystąpili o opinię do [REDACTED]. Według opinii Prezes Stowarzyszenia zarówno XMTVI Maxamaid jak i MXTVI Maxamum powinny być finansowane ze środków publicznych we wskazaniu acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa, ze względu na pokrywanie przez te preparaty zapotrzebowania na białko u chorych od 1 do 8 r.ż. oraz powyżej 8 r.ż. Ze względu na charakter schorzeń podstawą leczenia jest dieta eliminująca z diety metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę. Przez to pokrycie dziennego zapotrzebowania na aminokwasy przyjmując jedynie białko naturalnego pochodzenia staje się niemożliwe i wymagana jest suplementacja preparatami zawierającymi aminokwasy, a także węglowodany, tłuszcze, witaminy i składniki mineralne.

W opinii Prezes Stowarzyszenia najbardziej dotkliwe dla chorych objawy MMA i PA to „zespół zatrucia”, trwałe uszkodzenie struktur mózgu, brak łaknienia, wymioty, wiotkość, bezdech i niewydolność wielonarządowa. W przypadku łagodniejszych postaci choroby MMA i PA objawia się różnymi zaburzeniami rozwoju psychoruchowego i słabym rozwojem fizycznym. Prezes Stowarzyszenia uważa, że oceniane technologie pozwolą na uzyskanie wyrównania metabolizmu u pacjentów z MMA i PA, co przełoży się na lepszy rozwój psychoruchowy i fizyczny. To natomiast wpłynie pozytywnie na rokowanie, jakość życia pacjentów i funkcjonowanie całej rodziny.

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów XMTVI Maxamaid oraz XMTVI Maxamum przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania,
- NHS - National Health Service – Wielka Brytania
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania,
- GMMMG – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia,
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy,
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania,
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia,

- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia,
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia,
- GR – Gezondheidsraad – Holandia,
- ZonMw – the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia,
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja,
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania,
- Danish Medicines Agency – Dania,
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 17.01.2017 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania XMTVI Maxamaid oraz XMTVI Maxamum w wymienionych w zleceniu MZ wskazaniach. Odnaleziono jedynie informację, że w Wielkiej Brytanii XMTVI Maxamaid oraz XMTVI Maxamum znajdują się na liście leków refundowanych we wskazaniach MMA i PA. Odnaleziono również informację, że OMH w Kanadzie refunduje XMTVI Maxamaid oraz XMTVI Maxamum w ramach programu *Inherited Metabolic Diseases* we wskazaniach MMA i PA. Program ten pokrywa w całości koszty związane z zakupem leków, suplementów, a także ŚSSPŻ. Wniosek o refundację rozpatrywany jest przez Naczelnika Publicznych Programów Lekowych w Ontario na podstawie opinii udzielanej przez ekspertów. Analitycy nie odnaleźli jednak pełnej treści uzasadnienia dla rekomendacji brytyjskiej i kanadyjskiej.

6.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z treścią zlecenia raport dotyczy zasadności wydania zgody na refundację produktów XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum we wskazaniach MMA i PA, „przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod”. W związku z powyższym w ocenianym wskazaniu nie istnieją technologie alternatywne dla technologii ocenianych.

We wskazaniu acyduria metylomalonowa Prezes Agencji wydał 10 marca 2014 r. pozytywne rekomendacje na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów Valine 50 oraz Isoleucine 50. Należy jednak zauważyć, że ze względu na skład i działanie produkty te nie są technologiami alternatywnymi w stosunku do ocenianej technologii, a raczej technologiami komplementarnymi. Valine 50 jest produktem uzupełniającym zapotrzebowanie na aminokwas walinę przy zastosowaniu diety eliminacyjnej w acydurii metylomalonowej natomiast Isoleucine 50 zawiera izoleucynę. Obydwa ŚSSPŻ są źródłem węglowodanów. W porównaniu z produktami leczniczymi XMTVI Maxamaid oraz XMTVI Maxamum uzupełniają one jedynie niedobory pojedynczych aminokwasów, nie są również źródłem witamin oraz mikro- i makroelementów.

Równocześnie z oceną ŚSSPŻ XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid trwa w Agencji ocena preparatu L-Carnitine Cristalline w takim samym wskazaniu i w takim samym trybie zlecenia (import docelowy). Produkt L-Carnitine Cristalline zawiera L-karnitynę, która w niewielkiej ilości (0,02 g) zawarta jest również w preparatach XMTVI Maxamaid oraz XMTVI Maxamum. Podobnie jak Valine 50 oraz Isoleucine 50, preparatu L-Carnitine Cristalline nie można uznać za technologię alternatywną, ponieważ zawiera on tylko jeden ze składników XMTVI Maxamaid oraz XMTVI Maxamum.

Zgodnie z informacją uzyskaną od Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie pediatrii dziecięcej, dr n med. Joanny Taybert na rynku dostępne są także ŚSSPŻ o składzie podobnym do ocenianych produktów, stosowane we wskazaniu MMA i PA. W poniższej tabeli zebrano informacje na temat dostępności w Polsce tych ŚSSPŻ. Wynika z nich, że środki te nie są dostępne w Polsce, lub sprowadzane są wyłącznie w ramach importu docelowego.

Tabela 6. Podsumowanie dostępności Polsce ŚSSPŻ alternatywnych dla XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid

ŚSSPŻ	Dostępność w Polsce
MMA/PA Anamix Infant	Produkt na import docelowy (wg producenta)
MMA/PA Anamix Junior	Brak dostępności w Polsce (wg producenta)
Milupa OS 1	Produkt na import docelowy (wg producenta)
Milupa OS 2 prima	Produkt na import docelowy (wg producenta)
Milupa OS 2 secunda	Produkt na import docelowy (wg producenta)
Milupa OS 3 advanta	Produkt na import docelowy (wg producenta)
MMA/PA gel	Produkt niedostępny w Polsce
MMA/PA Express	Produkt niedostępny w Polsce
MMA/PA Cooler	Produkt niedostępny w Polsce

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum w dniu 2 stycznia 2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono z wykorzystaniem strategii opisanych w załączniku **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej populacji. Strategii wyszukiwania nie ograniczono natomiast pod kątem interwencji, ocenianych punktów końcowych ani komparatorów. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego.

Tabela 7. Kryteria włączenia badań do analizy dla acydurii metylomalonowej.

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z acydurią metylomalonową	Inna niż w kryterium włączenia badań
Interwencja	Suplement aminokwasowy o składzie zbliżonym do XMTVI Maxamaid lub XMTVI Maxamum	Nie określano
Komparator	Nie określano	Nie określano
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem suplementacji aminokwasowej	Nie określano
Typ badań	Przeglądy systematyczne, meta-analizy, badania kliniczne, rekomendacje, zalecenia żywieniowe	Przeglądy niesystematyczne, beletrystyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki, czy mechanizmu działania

Tabela 8 Kryteria włączenia badań do analizy dla acydurii propionowej

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z acydurią propionową	Inna niż w kryterium włączenia badań
Interwencja	Suplement aminokwasowy o składzie zbliżonym do XMTVI Maxamaid lub XMTVI Maxamum	Nie określano
Komparator	Nie określano	Nie określano
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem suplementacji aminokwasowej	Nie określano
Typ badań	Przeglądy systematyczne, meta-analizy, badania kliniczne, rekomendacje, zalecenia żywieniowe	Przeglądy niesystematyczne, beletrystyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki, czy mechanizmu działania

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych ani badań klinicznych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa ŚSSPŻ XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid u pacjentów z acydurią metylomalonową lub z acydurią propionową. Do analizy włączono natomiast dwa badania, w których oceniano skuteczność stosowania suplementacji różnymi mieszankami aminokwasów w MMA i/lub PA. W jednym z nich (Manoli 2016) u pacjentów stosowano m.in. suplementację ŚSSPŻ Maxamum i Maxamaid, jednak zostały one wymienione tylko jako jedne z używanych preparatów.

Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
---------	----------	-----------	--------------------------

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
Manoli 2016 Źródło finansowania: brak informacji	Badanie prospektywne, obserwacyjne. <u>Interwencje:</u> Białko pochodzenia naturalnego lub białko pochodzenia naturalnego wraz z suplementacją mieszankami aminokwasów (Propimex1/2, OA1/2, XMTVI Analog, Maxamaid, Maxamum, MMA/PA Express) <u>Okres obserwacji:</u> 2004-2014	<u>Kryteria włączenia:</u> W badaniu uwzględniono pacjentów z trzema mutacjami MMA: <i>mut</i> , <i>cbIA</i> , <i>cbIB</i> , oraz grupę pacjentów poddanych transplantacji (w tym przypadku nie uwzględniano typu mutacji). Pacjenci w wieku 2,5-35 lat (13,3±9,1). <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie określono <u>Liczba pacjentów:</u> MMA: 61	<ul style="list-style-type: none"> Dzienne spożycie białka Wpływ spożycia białka na wzrost oraz inne skutki choroby.
Touati 2006 Źródło finansowania: brak informacji	Badanie retrospektywne – opis serii przypadków. Badanie jednośrodkowe. <u>Interwencje:</u> Białko pochodzenia naturalnego lub białko pochodzenia naturalnego wraz z suplementacją mieszankami aminokwasów; <u>Okres obserwacji:</u> 1970-2005. Analizowano wyniki w dwóch przedziałach czasowych: 1970-1987 i 1988-2005	<u>Kryteria włączenia:</u> Analizowano wyniki populacji 137 pacjentów ze zdiagnozowaną MMA lub PA. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie określono <u>Liczba pacjentów:</u> MMA: 85 PA: 52	<ul style="list-style-type: none"> Dzienne spożycie białka.

Skróty: MMA – acyduria metylomalonowa, PA – acyduria propionowa.

7.2.1.1. Wyniki

Manoli 2016

Dzienne spożycie białka

Jednym z celów badania było określenie czy małe spożycie białka oraz niezbalansowana suplementacja mieszankami aminokwasów rozgałęzionych może wpływać na zmniejszenie wzrostu oraz zmniejszoną masę mięśniową u pacjentów z MMA. W badaniu określono spożycie białka pochodzenia naturalnego i białka z suplementów dla grup w zależności od mutacji i dla grupy po transplantacji. Wykazano, że w grupie badanej dzienne spożycie białka pochodzenia naturalnego było zbliżone do zalecanej dziennej ilości u zdrowych dzieci. W celu osiągnięcia zalecanej dziennej podaży białka, dodatkowa suplementacja była prowadzona u 65% wszystkich pacjentów, i u 85% pacjentów w podgrupie *mut*.

Wpływ spożycia białka na wzrost oraz inne skutki choroby

W badaniu Manoli 2016 próbowano ocenić, czy ilość białka przyjmowana przez pacjenta podczas badania była skorelowana z parametrami wzrostu pacjentów. Grupę analizowaną w poszukiwaniu tej zależności stanowili pacjenci z genotypem *mut*⁰. Zaobserwowano negatywną korelację pomiędzy ilością stosunku leucyna/walina w diecie, a wzrostem, wagą oraz gęstością kości. Zależności te były istotne statystycznie. Z kolei gdy wzięto pod uwagę całkowite spożycie ilości suplementów aminokwasowych w przeliczeniu na kg masy ciała na dzień, korelacja z parametrami wzrostu nie była istotna statystycznie. Autorzy badania sugerują, że dieta o dużej zawartości suplementów ubogich w walinę i izoleucynę, zwłaszcza w kontekście zredukowania w niej ilości białka pochodzenia naturalnego wiąże się ze słabymi parametrami wzrostowymi.

W badaniu wykazano dodatnią korelację spożycia białka i parametrów biochemicznych oceniających podaż białka z beztłuszczową masą ciała i liczbą płytek krwi. Wykazano negatywną korelację wskaźników czynności nerek, a wskaźnikiem wzrostu pacjenta oraz stężeniem prealbuminy, badanej by ocenić w MMA stopień odżywienia białkiem

Touati 2006

Dzienne spożycie białka

Całkowita ilość przyjętego białka była istotnie statystycznie większa dla dzieci w wieku lat 3 i 6, u których prowadzono suplementację mieszaniną aminokwasów w stosunku do dzieci, którym nie podawano suplementów aminokwasowych. Ilość dostarczonej energii była we wszystkich trzech grupach wiekowych mniejsza w przypadku braku suplementacji aminokwasów, jednak różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Tabela 10. Dzienne średnie spożycie białka w zależności od wieku

Wiek (lata)	Brak suplementacji AA						Suplementacja AA						Różnica w całkowitej ilości spożytego białka*
	Populacja	N	Białko pochodzenia naturalnego (g/kg/dzień)	Suplementacja AA (g/kg/dzień)	Całkowita ilość białka (g/kg/dzień)	Ilość dostarczonej energii (kcal/kg/dzień)	Populacja	N	Białko pochodzenia naturalnego (g/kg/dzień)	Suplementacja AA (g/kg/dzień)	Całkowita ilość białka (g/kg/dzień)	Ilość dostarczonej energii (kcal/kg/dzień)	
3	MMA	15	0,92	0	0,91	93,1	MMA	7	0,75	0,58	1,29	85,9	0,38** (p<0,01)
	PA	8					PA	9					
6	MMA	10	0,78	0	0,79	80,7	MMA	7	0,74	0,5	1,17	70,2	0,38** (p<0,01)
	PA	5					PA	7					
11	MMA	6	0,77	0	0,77	66,4	MMA	2	0,54	0,34	0,89	52,2	NS
	PA	1					PA	6					

*Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie

**Obliczenia własne Agencji; wartość p na podstawie Touati 2006

Skróty: AA – mieszanka aminokwasów, NS – nieistotne statystycznie

W badaniu analizowano także przeżywalność pacjentów z podziałem na lata 1970-1987 i 1988-2005. W latach 1970-1987 w początkowej fazie po zdiagnozowaniu MMA lub PA zmarło 20% dzieci, 55% w późniejszym wieku, a 25% przeżyło. W okresie 1988-2005 14% dzieci zmarło w początkowej fazie po zdiagnozowaniu MMA lub PA, 18% w wieku późniejszym, a 68% przeżyło. Nie poddawano analizie różnic w przeżywalności dzieci, u których stosowano suplementację mieszankami aminokwasów, w stosunku do tych, u których suplementacji nie prowadzono. W badaniu podkreślono jednak, że poprawa przeżywalności w latach 1988-2005 w stosunku do 1970-1987 nie zależy od dodatkowej podaży aminokwasów, a raczej od poprawy w opiece nad chorymi.

Ilość białka pochodzenia naturalnego w diecie była dostosowywana indywidualnie na podstawie oceny zawartości mocznika w moczu oraz wydalanych kwasów organicznych. Podejście to poparto założeniem, że zawartość mocznika odzwierciedla katabolizm białek, a ryzyko nadmiernego spożycia białka jest małe jeśli poziom mocznika w moczu jest bardzo niewielki. Autorzy badania zaznaczyli, że w praktyce starali się utrzymywać u pacjentów nieotrzymujących suplementacji mieszankami aminokwasów stosunek mocznika do kreatyniny na poziomie 10-20 w ciągu pierwszych trzech lat życia oraz 5-10 powyżej 3 roku życia. Z kolei u większości pacjentów otrzymujących suplementację aminokwasami stosunek ten wynosił >30. Zdaniem autorów pozwala to wnioskować, że mieszanki aminokwasów nie są wykorzystywane przez pacjenta, a katabolizowane do mocznika, stąd zawartość mocznika w moczu za punkt odniesienia do oceny wykorzystania białka pochodzenia naturalnego. Z tego względu, autorzy badania zaznaczyli, że w swojej praktyce preferują nie podawanie suplementacji aminokwasami, zwłaszcza w pierwszych latach życia pacjentów.

7.2.1.2. Ocena jakości badań

Badanie Manoli 2016 oraz Touati 2006 oceniono zgodnie ze skalą NICE do oceny badań jednoramiennych.

Badanie Manoli 2016 uzyskało 5 na 8 możliwych do uzyskania punktów. Po jednym punkcie przyznano za wielośrodkowość badania, jasne określenie jego celu, zdefiniowanie kryteriów włączenia, prospektywność zbierania danych oraz stratyfikację raportowanych wyników. Nie przyznano punktów za jasność zdefiniowania punktów końcowych badania oraz opisanie wyników badania (w opinii analityków wyniki zostały opisane w sposób skomplikowany i trudny do wyciągnięcia wniosków z zebranych danych). Punktu nie przyznano również za jednoznaczne stwierdzenie kolejności rekrutowania pacjentów do badania, przy czym należy zauważyć, że w badaniu Manoli 2016 kolejność rekrutacji nie była czynnikiem wpływającym na przebieg badania.

Badanie Touati 2006 oceniono na 5 z 8 możliwych do uzyskania punktów. Po jednym punkcie przyznano za jasne określenie celu badania, zdefiniowanie kryteriów włączenia, jasne opisanie przyjętych punktów końcowych, dokładne opisanie najważniejszych wyników oraz stratyfikację raportowanych wyników. Nie przyznano punktów za prospektywne zbieranie danych (wyniki analizowano retrospektywnie) oraz wielośrodkowość pochodzenia przypadków (w badaniu analizowano dane z jednego ośrodka). Punktu nie przyznano także za jednoznaczne stwierdzenie kolejności rekrutowania pacjentów do badania, przy czym należy zauważyć, że w badaniu Touati 2006 analizie poddawano wyniki wszystkich pacjentów zdiagnozowanych z MMA lub PA w określonym przedziale czasu, a nie prowadzono rekrutacji.

7.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniach włączonych do analizy nie oceniano punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa suplementacji mieszankami aminokwasów.

Na stronach URPL, EMA, FDA i WHO nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ŚSPŻ XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid.

7.2.2. Ograniczenia badań i analizy

Główne ograniczenie analizy klinicznej stanowi brak dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ŚSPŻ XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid w ocenianym wskazaniu. Ze względu na brak badań dotyczących ocenianej technologii w analizie uwzględniono badania, które w sposób ogólny analizowały wpływ stosowania suplementacji mieszankami aminokwasów u dzieci z MMA i/lub PA. Ponadto nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania ŚSPŻ Maxamum i Maxamaid.

W badaniu Touati 2006 jedynym punktem końcowym związanym z suplementacją aminokwasami było dzienne spożycie białka przez pacjenta. Pozostałe punkty końcowe, takie jak wzrost, odsetek zgonów czy hospitalizacje z powodu dekompensacji metabolicznej nie były analizowane w kontekście zastosowania w terapii suplementów zawierających mieszanki aminokwasów. Powyższe punkty końcowe były w badaniu oceniane w poszczególnych grupach wiekowych, niezależnie od tego czy dzieciom podawano suplementację, czy nie. Autorzy badania dodatkowo podkreślili, że w ich opinii poprawa przeżywalności w latach 1988-2005 w stosunku do 1970-1987 nie zależy od dodatkowej podaży aminokwasów, a raczej od poprawy w opiece nad chorymi. Nie określili jednak w jaki sposób opieka ta uległa poprawie.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Wraz ze zleceniem otrzymano dane dotyczące importu docelowego produktów XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum w przedmiotowych wskazaniach w latach 2015-2016. W roku 2015 we wskazaniu acyduria metylomalonowa (MMA) wydano zgodę na import produktu Maxamaid, a we wskazaniu acyduria propionowa (PA) wydano zgodę na import produktu Maxamum. W 2016 roku w każdym z rozpatrywanych wskazań wydano zgody na import zarówno produktu Maxamaid jak i Maxamum.

W 2016 r. sprowadzono łącznie 72 opakowania produktu XMTVI Maxamaid za kwotę 65,5 tys. zł i 160 opakowań produktu XMTVI Maxamum za kwotę 193 tys. zł. Podane kwoty nie uwzględniają marży detalicznej produktu ani dopłaty świadczeniobiorców. W związku z powyższym kwota refundacji poniesiona przez NFZ w latach 2015-2016 była prawdopodobnie wyższa niż to wynika z udostępnionych danych i jednocześnie trudna do dokładnego oszacowania ze względu na fakt iż środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego w ramach importu docelowego mogą być sprowadzane zarówno za pośrednictwem aptek ogólnodostępnych jak i aptek szpitalnych. Sposób sprowadzenia produktu warunkuje natomiast sposób rozliczenia, a tym samym ostateczna wielkość wydatków poniesionych na refundację.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Informacje dotyczące refundacji produktu XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum w latach 2015-2016

Produkt leczniczy	Wskazanie	Liczba zgód na sprowadzenie		Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach		Liczba wniosków refundacja (rozpatrzone pozytywnie)		Liczba sprowadzonych opakowań		Łączna kwota refundacji* [zł]	
		2015	2016	2015	2016	2015	2016	2015	2016	2015	2016
XMTVI Maxamaid	MMA	7	4	3	2	7	4	60	35	54 600	31 850
	PA	-	1	-	1	-	1	-	37	-	33 670
XMTVI Maxamum	MMA	-	3	-	2	-	3	-	35	-	42 175
	PA	4	4	2	2	4	4	69	125	83 145	150 625

*Zgodnie z informacją przekazaną przez MZ „podane kwoty uwzględniają średnie ceny sprzedaży netto w poszczególnym okresie czasu na podstawie cen sprowadzanych z zagranicy produktów leczniczych, przesłanych przez hurtownie farmaceutyczne”. W opinii analityków Agencji przedstawiona kwota dotyczy ceny hurtowej brutto.

Skróty: MMA – acyduria metylomalonowa, PA – acyduria propionowa

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji produktów XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia oszacowano koszt opakowania wnioskowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, przy założeniu że jest on sprowadzany za pośrednictwem apteki ogólnodostępnej. Zgodnie z art. 39 ust.1 ustawy o refundacji środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które nie posiadają dopuszczenia do obrotu na terytorium RP mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę odpłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

Tabela 12. Koszt wnioskowanej technologii - oszacowanie Agencji

Produkt leczniczy	CHB [zł]	CD [zł]	WDŚ [zł]	Cena dla NFZ [zł]
XMTVI Maxamaid	910,00	945,25	3,20	942,05
XMTVI Maxamum	1 205,00	1 247,63	3,20	1 244,43

Na podstawie opinii ekspertów można oszacować populację docelową na maksymalnie 10 osób rocznie w każdym z ocenianych wskazań, a zatem łącznie populacja docelowa będzie wynosiła nie więcej niż 20 osób rocznie.

Na podstawie przeprowadzonej analizy nie jest możliwe oszacowanie ile osób będzie przyjmowało XMTVI Maxamaid, a ile XMTVI Maxamum. Na potrzeby oszacowania wpływu na budżet ocenianych technologii w obliczeniach przyjęto, że każdy z ww. preparatów będzie przyjmowało 10 osób w ciągu roku. Poniżej przedstawiono wyniki oszacowania średniej liczby opakowań poszczególnych preparatów przypadającą na pacjenta na podstawie danych za rok 2016 udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia.

Tabela 13. Średnia liczba opakowań produktu przypadająca na pacjenta w 2016 roku na podstawie danych udostępnionych przez MZ

Produkt leczniczy	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań	Średnia liczba opakowań przypadająca na pacjenta
XMTVI Maxamaid	3	72	24
XMTVI Maxamum	4	160	40

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji ŚSSPŻ XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum wydatki płatnika wzrosną o ok 724 tys. zł rocznie.

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji

Produkt leczniczy	Koszt dla NFZ [zł]
XMTVI Maxamaid	226 092
XMTVI Maxamum	497 770
Łącznie	723 862

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2016 r. poz. 1793 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536) Minister Zdrowia pismem z dnia 14.12.2016, znak PLD.46434.5447.2016.JŻ (data wpływu do AOTMiT: 19.12.2016), zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- XMTVI Maxamaid (preparat złożony), proszek, 500g
- XMTVI Maxamum (preparat złożony), proszek, 500g

we wskazaniach:

- acyduria metylomalonowa – MMA
- acyduria propionowa – PA

przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Produkty XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum w ocenianych wskazaniach nie posiadają ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej i sprowadzane są zgodnie z art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 roku o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2015 r., poz. 594) na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją sprowadzonego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego jest on wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Problem zdrowotny

Acyduria metylomalonowa to heterogenna grupa zaburzeń charakteryzująca się zaburzeniami metabolizmu kwasu metylomalonowego, który jest wytwarzany podczas przemiany niektórych aminokwasów (izoleucyna, metionina, treonina lub walina) i nieparzystej długości łańcuchowych związków kwasów tłuszczowych. Przyczyną MMA może być mutacja w obrębie 9 różnych genów prowadząca do niedoboru enzymu mutazy metylomalonylo-CoA lub jego kofaktora - kobalaminy (witamina B12). U noworodków objawy MMA pojawiają się już drugiego dnia życia pod postacią m.in. ostrego pogorszenia ogólnego stanu klinicznego, wymiotów, odwodnienia i utraty wagi. Diagnozowana u starszych niemowląt lub dzieci MMA objawia się wymiotami, zmniejszeniem łaknienia, spowolnieniem psychoruchowym, ospałością, hipotonią mięśni i hipoglikemią podczas epizodów dekomensacji metabolicznej. Do czasu potwierdzenia typu MMA, pacjentom podaje się hydroksokobalaminę. Leczenie obejmuje stosowanie w diecie produktów niskobiałkowych, zawierających niezbędną do wzrostu minimalną ilość białka pochodzenia naturalnego. Można również uzupełniać dietę o gotowe mieszanki aminokwasów, antybiotykoterapię oraz L-karnitynę.

Acyduria propionowa jest kwasicą organiczną, która charakteryzuje się zaburzeniami produkcji karboksylazy propionylo-CoA, która jest wytwarzana podczas przemiany niektórych aminokwasów (izoleucyna, metionina, treonina lub walina), nieparzystej długości łańcuchowych związków kwasów tłuszczowych, tymidyny, uracylu lub cholesterolu. Przyczyną PA są mutacje w genach PCCA (13q32) lub PCCB (3q21-q22) kodujących podjednostki karboksylazy propionylo-CoA, powodujące niedobór karboksylazy propionylo-CoA. Wyróżnia się trzy postaci choroby: ciężką, przerywaną oraz przewlekłą postępującą. Śmiertelność jest wysoka, szczególnie u pacjentów cierpiących na postać ciężką choroby. Większość pacjentów, którzy osiągają dłuższy czas przeżycia prezentuje objawy różnego stopnia upośledzenia rozwoju oraz powikłania neurologiczne. Podstawą leczenia jest ograniczenie podaży białka i włączenie dożylnych płynów zawierających niebiałkowe źródło kalorii. W celu detoksykacji stosuje się suplementację karnityną.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne, w tym 1 dotyczącą zarówno acydurii propionowej, jak i acydurii metylomalonowej. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi dieta w acydurii propionowej i acydurii metylomalonowej opiera się na ograniczeniu podaży białka w diecie, tak aby ograniczyć do minimum podaż

waliny, izoleucyny, metioniny oraz treoniny. Wszystkie wytyczne odnoszą się pozytywnie do uzupełnienia białka w diecie przy pomocy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, jednak zastrzega się, że większość białka powinna pochodzić z naturalnych źródeł. W przypadku niemowląt i małych dzieci podstawą diety powinno być karmienie piersią bądź podawanie mleka ludzkiego. Jednocześnie żadna z odnalezionych rekomendacji nie zaleca stosowania konkretnych preparatów.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych. Odnaleziono jedynie informację, że w Wielkiej Brytanii XMTVI Maxamaid oraz XMTVI Maxamum znajdują się na liście leków refundowanych we wskazaniach MMA/PA. Również OMH w Kanadzie refunduje XMTVI Maxamaid oraz XMTVI Maxamum w ramach programu *Inherited Metabolic Diseases* we wskazaniach MMA i PA.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania analitycy Agencji nie odnaleźli przeglądów systematycznych ani badań klinicznych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa ŚSSPŻ XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid u pacjentów z acydurią metylomalonową lub z acydurią propionową. Do analizy włączono dwa badania oceniające skuteczność stosowania suplementacji różnymi mieszankami aminokwasów w MMA i/lub PA (Manoli 2016, Touati 2006).

Jednym z celów badania Manoli 2016 było określenie czy małe spożycie białka może wpływać na zmniejszenie wzrostu oraz zmniejszoną masę mięśniową u pacjentów z MMA. W badaniu określono spożycie białka pochodzenia naturalnego i białka z suplementów dla grup w zależności od mutacji i dla grupy po transplantacji. Wykazano, że w grupie badanej dzienne spożycie białka pochodzenia naturalnego było zbliżone do zalecanej dziennej ilości u zdrowych dzieci. W celu osiągnięcia zalecanej dziennej podaży białka, dodatkowa suplementacja była prowadzona u 65% wszystkich pacjentów, i u 85% pacjentów w podgrupie *mut*. Oceniano także, czy ilość białka przyjmowana przez pacjenta podczas badania była skorelowana z parametrami wzrostu. Grupę analizowaną stanowili pacjenci z genotypem *mut*⁰. Zaobserwowano negatywną korelację pomiędzy ilością stosunku leucyna/walina w diecie, a wzrostem, wagą oraz gęstością kości. Zależności te były istotne statystycznie. Z kolei gdy wzięto pod uwagę całkowite spożycie ilości suplementów aminokwasowych w przeliczeniu na kg masy ciała na dzień, korelacja z parametrami wzrostu nie była istotna statystycznie. Autorzy badania sugerują, że dieta o dużej zawartości suplementów ubogich w walinę i izoleucynę, zwłaszcza w kontekście zredukowania w niej ilości białka pochodzenia naturalnego wiąże się ze słabymi parametrami wzrostowymi. W badaniu wykazano dodatnią korelację spożycia białka i parametrów biochemicznych oceniających podaż białka z beztłuszczową masą ciała i liczbą płytek krwi. Wykazano negatywną korelację wskaźników czynności nerek, a wskaźnikiem wzrostu pacjenta oraz stężeniem prealbuminy, badanej by ocenić w MMA stopień odżywienia białkiem

W badaniu Touati 2006 całkowita ilość przyjętego białka była istotnie statystycznie większa dla dzieci w wieku lat 3 i 6, u których prowadzono suplementację mieszaniną aminokwasów w stosunku do dzieci, którym nie podawano suplementów aminokwasowych. Ilość dostarczonej energii była we wszystkich trzech grupach wiekowych mniejsza w przypadku braku suplementacji aminokwasów, jednak różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Ilość białka pochodzenia naturalnego w diecie była dostosowywana indywidualnie na podstawie oceny zawartości mocznika w moczu oraz wydalanych kwasów organicznych. Autorzy badania zaznaczyli, że w praktyce starali się utrzymywać u pacjentów nieotrzymujących suplementacji mieszankami aminokwasów stosunek mocznika do kreatyniny na poziomie 10-20 w ciągu pierwszych trzech lat życia oraz 5-10 powyżej 3 roku życia. Z kolei u większości pacjentów otrzymujących suplementację aminokwasami stosunek ten wynosił >30. Zdaniem autorów pozwala to wnioskować, że mieszanki aminokwasów nie są wykorzystywane przez pacjenta, a katabolizowane do mocznika, stąd uznano zawartość mocznika w moczu za punkt odniesienia do oceny wykorzystania białka pochodzenia naturalnego. Z tego względu, autorzy badania zaznaczyli, że w swojej praktyce preferują nie podawanie suplementacji aminokwasami, zwłaszcza w pierwszych latach życia pacjentów.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W 2016 r. sprowadzono łącznie 72 opakowania produktu XMTVI Maxamaid za kwotę 65,5 tys. zł i 160 opakowań produktu XMTVI Maxamum za kwotę 193 tys. zł. Sumy te nie uwzględniają marży detalicznej produktu oraz dopłaty świadczeniobiorców. W związku z tym kwota refundacji poniesiona przez NFZ w latach 2015-2016 była prawdopodobnie wyższa niż w przedstawionych danych.

Szacowano również cenę za opakowanie płaconą przez NFZ, przy założeniu, że jest on sprowadzany za pośrednictwem apteki ogólnodostępnej. Ceny te wynosiły odpowiednio 942,05 zł za opakowanie XMTVI Maxamaid oraz 1244,43 zł za XMTVI Maxamum. W wyniku uproszczonej analizy wpływu na budżet oszacowano, że w przypadku podjęcia pozytywnej opinii o refundacji wnioskowanych ŚSSPŻ wydatki NFZ mogą wzrosnąć o ok. 724 tyś. złotych rocznie.

Opinie ekspertów

W opinii wszystkich ekspertów, od których otrzymano opinie produkty XMTVI Maxamaid oraz XMTVI Maxamum powinny być finansowane ze środków publicznych. Eksperti podkreślają, że zastosowanie ŚSSPŻ umożliwi wyrównanie metaboliczne pacjentów, co przekłada się na ich większy komfort życia, a w przypadku małych dzieci ogranicza powikłania związane z chorobą.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Manoli 2016 Manoli I., Myles JG., Sloan JL., Shchelochkov OA., Venditti CP.: A critical reappraisal of dietary practices in methylmalonic acidemia raises concerns about the safety of medical foods. Part 1: isolated methylmalonic acidemias. *Genet Med.* 2016 Apr;18(4):386-95
- Touati 2006 Touati G., Valayannopoulos V., Mention K., de Lonlay P., Jouvett P., Depondt E., Assoun M., Souberbielle JC., Rabier D., Ogier de Baulny H., Saudubray JM.: Methylmalonic and propionic acidurias: management without or with a few supplements of specific amino acid mixture. *J Inherit Metab Dis.* 2006 Apr-Jun;29(2-3):288-98

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- Baumgartner 2014 Baumgartner MR., Hörster F., Dionisi-Vici C., Haliloglu G., Karall D., Chapman KA., Huemer M., Hochuli M., Assoun M., Ballhausen D., Burlina A., Fowler B., Grünert S.C., Grünewald S., Honzik T., Merinero B., Pérez-Cerdá C., Scholl-Bürgi S., Skovby F., Wijburg F., MacDonald A., Martinelli D., Sass JO., Valayannopoulos V., Chakrapani A.: Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Sep 2;9:130.
- NIH 2012 Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, Ah Mew N, Franks J, Island E, Matern D, Pena L, Smith B, Sutton VR, Urv T, Venditti C, Chakrapani A.: Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2012 Jan;105(1):16-25.
- OMH 2016 Inherited Metabolic Diseases (IMD) Program List of Disorders, Covered Drugs, Supplements and Specialty Foods Effective March 4, 2016 Ontario.
http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/funded_drug/pdf/list_food.pdf
- Reid Sutton 2012 Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, Ah Mew N, Franks J, Island E, Matern D, Peña L, Smith B, Urv T, Venditti C, Chakarapani A.: Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2012 Jan;105(1):26-33.

Pozostałe publikacje

- EIMD European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases. For healthcare professionals Methylmalonic Acidurias. http://www.e-imd.org/rc/e-imd/htm/Article/2011/e-imd-20110728-195831-072/src/htm_fullText/fr/MethylmalonicAciduria.pdf
- EIMD2 Acydurie Organiczne Przewodnik dla pacjentów, rodziców i rodzin. http://www.e-imd.org/rc/e-imd/htm/Article/2011/e-imd-20110729-235456-354/src/htm_fullText/pl/aciduries_org_POL.pdf
- Bodamer 2016 Bodamer O.: Organic acidemias.
https://www-1uptodate-1com-1uptodate.han3.wum.edu.pl/contents/organic-acidemias?source=search_result&search=methylmalonic%20acidemia&selectedTitle=1~25#H9

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15 Strategia wyszukiwania w bazie Medline dla wskazania acyduria propionowa (data ostatniego wyszukiwania: 02.01.2017)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Propionic Acidemia [Title/Abstract] OR Propionic Aciduria [Title/Abstract]	466
#2	Propionic Acidemia [Supplementary Concept]	0
#3	Propionic Acidemia[MeSH Terms]	120
#4	Clinical Trial [Publication Type]	749036
#5	Review [Publication Type]	2197117
#6	Meta-Analysis [Publication Type]	70808
#7	Guideline [Publication Type] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Nutrition Policy"[Mesh]	36686
#8	Consensus [Mesh]	7177
#9	(#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	3006203
#10	(#1 OR #2 OR #3)	466
#11	(#10 AND #9)	48

Tabela 16 Strategia wyszukiwania w bazie Medline dla wskazania acyduria metylomalonowa (data ostatniego wyszukiwania: 02.01.2017)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Methylmalonic Acidemia [Title/Abstract] OR Methylmalonic Aciduria [Title/Abstract]	965
#2	Methylmalonic Acidemia [Supplementary Concept]	142
#3	Clinical Trial [Publication Type]	751045
#4	Review [Publication Type]	2203729
#5	Meta-Analysis [Publication Type]	118597
#6	Guideline [Publication Type] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Nutrition Policy"[Mesh]	36686
#7	Consensus [Mesh]	7177
#8	(#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	3045278
#9	(#1 OR #2)	981
#10	(#8 OR #9)	88

Tabela 17 Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazania acyduria propionowa (data ostatniego wyszukiwania: 03.01.2017)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Propionic Acidemia or Propionic Aciduria).ti,ab,kw.	653
#2	exp clinical trial/	1151556
#3	exp "systematic review"/	124762
#4	exp meta analysis/	117565
#5	exp practice guideline/	385065
#6	exp consensus/	45830

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	(trial or study or systematic review or metaanalysis or meta-analysis or guideline\$ or recommendation\$ or consensus or guidance or standard\$ or statement).ti,ab,kw.	2936352
#8	#2 or #3 #or #4 or #5 or #6 or #7	3802707
#9	#1 and #8	67

Tabela 18 Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazania acyduria metylomalonowa (data ostatniego wyszukiwania: 03.01.2017)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Methylmalonic Acidemia or Methylmalonic Aciduria).ti,ab,kw.	652
#2	exp clinical trial/	1151556
#3	exp "systematic review"/	124762
#4	exp meta analysis/	117565
#5	exp practice guideline/	385065
#6	exp consensus/	45830
#7	(trial or study or systematic review or metaanalysis or meta-analysis or guideline\$ or recommendation\$ or consensus or guidance or standard\$ or statement).ti,ab,kw.	2936352
#8	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	3802707
#9	#1 and #8	67

Tabela 19 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania acyduria propionowa (data ostatniego wyszukiwania: 02.01.2017)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Propionic Acidemia:ti,ab,kw	3
#2	Propionic Aciduria :ti,ab,kw	2
#3	#1 or #2	5

Tabela 20 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania acyduria metylomalonowa (data ostatniego wyszukiwania: 02.01.2017)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Methylmalonic Acidemia:ti,ab,kw	4
#2	Methylmalonic Aciduria :ti,ab,kw	3
#3	#1 or #2	6

11.2. Skład ocenianych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Tabela 21. Skład produktów XMTVI Maxamaid oraz XMTVI Maxamum na podstawie danych producenta dostępnych na stronie <http://www.nutrition.nutricia.com/>.

Składnik	XMTVI Maxamaid	XMTVI Maxamum
Wartości odżywcze/ 100 g proszku		
Wartość energetyczna	309 kcal	297 kcal
Zastępowanie białka	25 g	39 g
Suma aminokwasów	30 g	47 g
Węglowodany	51 g	34 g
w tym cukier	4,6 g	3,1 g
w tym laktoza	nie dodano	nie dodano
Tłuszcze	<0,5 g	<0,5 g
w tym nienasycone	śladowe ilości	-
w tym jednonienasycone	śladowe ilości	-
w tym wielonienasycone	śladowe ilości	-
% długołańcuchowych triglicerydów	-	-
% triglicerydów o średniej długości łańcucha	-	-
Stosunek kwasów tłuszczowych Omega 6:Omega 3	-	-
% wartości energetycznych z kwasu linolowego	-	-
% wartości energetycznych z kwasu α linolowego	-	-
Błonnik	nie dodano	nie dodano
Aminokwasy/ 100 g proszku		
L-alanina	3,05 g	4,8 g
L-arginina	2,71 g	4,2 g
kwas L-asparaginowy	2,41 g	3,8 g
L-cysteina	1,00 g	1,6 g
kwas L-glutaminowy	3,02 g	4,7 g
Glicyna	1,22 g	1,9 g
L-histydyna	1,83 g	2,9 g
L-izoleucyna	<0,075 g	<0,14 g
L-leucyna	4,11 g	6,4 g
L-lizyna	2,80 g	4,4 g
L-metionina	nie dodano	nie dodano
L-fenylalanina	1,81 g	2,8 g
L-prolina	1,22 g	1,9 g
L-seryna	1,71 g	2,7g
L-treonina	nie dodano	nie dodano
L-tryptofan	0,81 g	1,3 g
L-tyrozyna	1,82 g	2,8 g
L-walina	nie dodano	nie dodano
L-karnityna	0,02 g	0,02 g
Tauryna	0,1 g	0,015 g

Składnik	XMTVI Maxamaid	XMTVI Maxamum
L-glutamina	0,33 g	0,48 g
Witaminy i minerały/ 100 g proszku		
wit. A	525 µg	710 µg
wit. D	12 µg	7,8 µg
wit. E	4,35 mg	5,2 mg
wit. C	135 mg	90 mg
wit. K	30 µg	70 µg
tiamina (B1)	1,08 mg	1,4 mg
Ryboflawina (B2)	1,2 mg	1,4 mg
Niacyna (B3)	12 mg	13,6 mg
wit. B6	1,4 mg	2,1 mg
Kwas foliowy	240 µg	500 µg
wit. B12	3,9 µg	3,6 µg
Biotyna	120 µg	140 µg
Kwas pantotenowy	3,7 mg	5 mg
cholina	110 mg	321 mg
Inozytol	55,5 mg	85,7 mg
Mikroelementy/ 100 g proszku		
Sód	580 mg	560 mg
Potas	840 mg	700 mg
Chlor	450 mg	560 mg
Wapń	810 mg	670 mg
Fosfor	810 mg	670 mg
Magnez	200 mg	285 mg
Makroelementy/ 100 g proszku		
Żelazo	12 mg	23,5 mg
Miedź	1,8 mg	1,4 mg
Cynk	13 mg	13,6 mg
Mangan	1,6 mg	2,1 mg
Jod	100 µg	107 µg
Molibden	100 µg	107 µg
Selen	40 µg	50 µg
Chrom	40 µg	50 µg