



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 7/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka  
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego  
Milupa Leu 2 Prima we wskazaniach: kwasica izowalerioanowa,  
3-metylokrtonyloglicynuria

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Leu 2 Prima, proszek, 500 g, we wskazaniach: kwasica izowalerianowa, 3-metylokrtonyloglicynuria.*

### Uzasadnienie

#### Problem kliniczny i terapeutyczny

*Kwasica izowalerianowa jest acydurią organiczną dziedziczną autosomalnie recesywnie, charakteryzującą się niedoborem dehydrogenazy izowalerylo – CoA, biorącej udział w przemianach metabolicznych leucyny. Powoduje to akumulację kwasu izowalerianowego, toksycznego dla ośrodkowego układu nerwowego.*

*Chorobę cechuje duża zmienność obrazu klinicznego. Może ujawnić się w niemowlęctwie ostrymi objawami m.in. wymiotami, drgawkami, ostrym zapaleniem trzustki, łagodnym lub ciężkim opóźnieniem rozwoju albo w okresie dzieciństwa kwasicą metaboliczną, wywołaną przez długie głodzenie, zwiększoną podaż bogatobiałkowych pokarmów lub infekcją. Choroba może być śmiertelna, jeżeli natychmiast nie wdroży się leczenia. Opisywano również przewlekły przebieg choroby z okresowymi zaostrzeniami, a także pacjentów bezobjawowych.*

*Częstość występowania szacuje się na 1: 62 500 żywych urodzeń (Niemcy), do 1: 250 000 (USA).*

*Leczenie polega na stosowaniu diety o umiarkowanym ograniczeniu leucyny i suplementacji L-karnityny, podawaniu glicyny oraz leczeniu objawowym i podtrzymującym.*

*3-metylokrtonyloglicynuria, czyli niedobór karboksylazy 3-metylokrtonolo - CoA jest dziedzicznym autosomalnie recesywnie zaburzeniem metabolizmu*



leucyny, prowadzącym do gromadzenia toksycznych produktów przewarzenia leucyny.

Chorobę charakteryzuje duża zmienność obrazu klinicznego – od przełomu metabolicznego w niemowlęctwie, do braku objawów w wieku dorosłym.

Wiele zdiagnozowanych noworodków nie ma objawów choroby. Większość pacjentów objawowych rośnie i rozwija się prawidłowo aż do pojawienia się ostrego przełomu metabolicznego, występującego zwykle po infekcji, głodówce lub wprowadzeniu diety bogatobiałkowej. Objawami przełomu jest śpiączka, bezdech, wymioty, rzadko zaburzenia neurologiczne (epizody udaropodobne, niedowład połowiczny, encefalopatia), osłabienie napięcia mięśni, opóźnienie rozwoju psychoruchowego.

Częstość występowania w Europie szacuje się na 1: 30 000 do 1: 50 000.

Pacjenci bezobjawowi często nie wymagają leczenia. Niektórzy chorzy mogą wymagać suplementacji L-karnityny. Dieta ograniczająca spożycie leucyny zwykle nie jest konieczna.

Milupa leu 2 prima jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Zawiera mieszaninę L- aminokwasów bez leucyny oraz składniki mineralne, pierwiastki śladowe, witaminy, maltodekstrynę i wanilinę.

Wskazaniem do stosowania jest m.in. kwasica izowalerianowa i niedobór karboksylazy 3-metylokrotono-CoA. Przeznaczona jest do doustnego stosowania u pacjentów powyżej 1 roku życia, pod ścisłym nadzorem lekarza. Środka nie można stosować jako jedyne źródła pożywienia.

#### Dowody naukowe

Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania środka Milupa leu 2 prima w omawianych wskazaniach.

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne - amerykańską (NEC) i brytyjskie BIMDG 2008, BIMDG dietetic management pathway 2015, BIMDG clinical management guidelines 2017 dotyczące leczenia kwasicy izowalerianowej oraz 1 rekomendację amerykańską (NEC) dotyczącą leczenia 3-metylokrotonyloglicynurii.

W żadnej z nich nie wymieniono preparatu Milupa leu 2 prima, ani nazwy innego środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Zgodnie z rekomendacjami:

- w kwasicy izowalerianowej po ustabilizowaniu stanu pacjenta zaleca się włączenie preparatu aminokwasów bez leucyny, u pacjentów bez mutacji 932C>T w złym stanie zaleca się ograniczenie białka. U niemowląt karmionych piersią zaleca się niewielką objętość odżywki bezbiałkowej lub bez leucyny, a u niemowląt karmionych butelką odpowiednie łączenie produktów białkowych i bezbiałkowych lub bez leucyny,

- w 3-metylokrotonyloglicynurii, w ostrej fazie choroby zaleca się podanie roztworów glukozy lub dekstrozy, wodorowęglanów w przypadku kwasicy metabolicznej, karnityny oraz zwalczanie czynników powodujących dekompensację metaboliczną.

Z przeglądu metod leczenia kwasicy izowalerianowej, opisanej w publikacji Pinto A., Daly A. Evans E i wsp. „Dietary practices in isovaleric acidemia. A European survey.” *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, Vol. 12, Sep. 2017, pp. 16-22 wynika, że w ponad połowie ośrodków europejskich stosuje się produkty wolne od leucyny. (Ankiety rozesłano do 53 ośrodków z 14 krajów europejskich, w tym do Polski. W 39 leczono 140 pacjentów z kwasicą izowalerianową, w 61% ośrodków stosowano produkty wolne od leucyny).

Polscy eksperci wypowiadają się za refundacją preparatu Milupa leu 2 prima, wskazując na stosowanie tego produktu (i innych preparatów bez leucyny) w praktyce klinicznej i podkreślają że:

- stosowanie preparatu pozwala na racjonalizację reżimu dietetycznego i lepsze wyrównanie metaboliczne u pacjentów po 1 roku życia, co prowadzi do poprawy jakości ich życia i rokowania na przyszłość,
- obie choroby w stanach katabolizmu, zagrażają dekompensacją metaboliczną. Produkt powinno się stosować w każdym przypadku ryzyka wystąpienia dekompensacji metabolicznej,
- w ciężkich postaciach kwasicy izowalerianowej ograniczenie podaży białka, w tym leucyny wymaga zastosowania preparatów wolnych od leucyny,
- stosowania Milupy leu 2 prima wymagają tylko wybrani chorzy objawowi z 3-metylokrotonyloglicynurią i objawowi chorzy z kwasicą izowalerianową,
- w sytuacji zaburzeń łaknienia i problemów żywieniowych istnieje potrzeba zmniejszenia objętości pokarmu, co zapewnia skoncentrowany produkt, jakim jest Milupa leu 2 prima,
- dostępność różnych preparatów rozszerza gamę produktów i wiąże się z lepszym przestrzeganiem zaleceń lekarza.

#### Problem ekonomiczny

Ze względu na brak danych o populacji docelowej nie można oszacować wpływu finansowania preparatu Milupa leu 2 prima w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.

Z dostępnych danych z lat ubiegłych wynika, że problem dotyczy bardzo niewielkiej liczby chorych.

Od 01.01.15 do 26.05.17 wydano 13 zgód na refundację 56 opakowań produktu we wskazaniu kwasica izowalerianowa i 7 zgód na refundację 39 opakowań we wskazaniu 3-metylokrotonyloglicynuria.

*Brak danych o refundacji alternatywnych środków.*

*Żaden z preparatów stanowiących alternatywę dla środka Milupa leu 2 prima nie jest refundowany w Polsce.*

*Główne argumenty decyzji*

*Za refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa leu 2 prima przemawia stosowanie go w praktyce klinicznej w Polsce i innych krajach europejskich.*

*Żaden z preparatów stanowiących alternatywę dla produktu Milupa leu 2 prima nie jest w Polsce refundowany. Ich dobór zależy od wieku dziecka (IVA Anamix Infant – niemowlęta i dzieci do 3 r.ż., IVA Anamix Junior – dzieci od 1 do 10 r.ż., Milupa leu 1 – niemowlęta, Milupa leu 2 prima – powyżej 1.r.ż, Xleu Maxamum – powyżej 8 r.ż i kobiety w ciąży), IVA Cooler 15), jego indywidualnej tolerancji i akceptacji.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.431.5.2017 „Milupa leu 2 prima we wskazaniach: kwasica izowalerianowa 3-metylokrotonyloglicynuria”. Data ukończenia: 5 stycznia 2018 r.