



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 5/2024 z dnia 15 stycznia 2024 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka  
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine  
50 we wskazaniach: choroba syropu klonowego, acyduria  
metylomalonowa, acyduria propionowa, deficyt OTC u pacjentów  
pediatrycznych i dorosłych

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 50, proszek doustny we wskazaniach: choroba syropu klonowego, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa, deficyt OTC u pacjentów pediatrycznych i dorosłych.*

**Uzasadnienie**

*Problem decyzyjny*

*Choroba zespołu klonowego (ang. maple syrup urine disease, MSUD) to rzadka autosomalna typu recesywnego wada lub niedobór enzymu odpowiedzialnego za oksydację aminokwasów rozgałęzionych – leucyny, izoleucyny i waliny. W rezultacie dochodzi do gromadzenia się tych aminokwasów wraz z odpowiadającymi im  $\alpha$  ketokwasami we krwi, w płynie mózgoworodzeniowym i w moczu. W Polsce szacuje się, że częstość występowania choroby syropu klonowego szacuje się na około 1:100 000 – 1:200 000. Leczenie oparte jest na diecie z ograniczeniem aminokwasów rozgałęzionych z monitorowaniem ich stężeń. Dzieci nieleczone umierają zwykle pod koniec pierwszego roku życia.*

*Acyduria metylomalonowa (MMA - Methylmalonic Aciduria) wywołana jest niedoborem enzymu mutazy metylomalonylo-koenzymu A, odpowiedzialnego za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów. Najczęściej jest to defekt aktywacji witaminy B12 do postaci enzymu lub defekt enzymatyczny metylomalonylokarbonylomytazy CoA konwertującej metylomalonylo-CoA do sukcylo-CoA. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Częstość występowania acydurii metylomalonowej w Europie szacuje się pomiędzy 1:48 000, a 1:61 000 urodzeń. Leczenie opiera się o dietę z ograniczeniem prekursorów kwasu propionowego, tj. izoleucyny, metioniny, treoniny i waliny. wit. B12 w postaciach kobalaminozależnych.*

Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby. Rokowania są ogólnie słabe pomimo pozornie skutecznej terapii dietą niskobiałkową i karnityną, z wyjątkiem form MMA reagujących na witaminę B12 (głównie MMA cblA), które, jeśli zostaną zdiagnozowane i leczone w odpowiednim czasie mają lepsze rokowania.

Acyduria propionowa (ang. propionic acidemia, PA), zwana także kwasicą propionową, jest to organiczna kwasica spowodowana przez niedobór aktywności karboksylazy propionilo-koenzymu A. Enzym ten jest potrzebny podczas przemiany m.in. niektórych aminokwasów i cholesterolu. Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii. Częstość występowania choroby szacuje się na około występowania 1:50 000 – 1:100 000. Leczenie oparte jest na diecie z ograniczeniem prekursorów kwasu propionowego, tj. izoleucyny, metioniny, treoniny i waliny. Suplementacja karnityny. Wczesne wykrycie i leczenie prowadzi do spadku śmiertelności w pierwszym roku życia i zwiększa przeżycie we wczesnym dzieciństwie.

Niedobór transkarbamyazy ornitynowej (OTCD) jest zaburzeniem metabolizmu cyklu mocznikowego i detoksykacji amoniaku. Stan nieprawidłowy polegający na podwyższeniu poziomu amoniaku we krwi, czyli ponad 80  $\mu\text{mol/l}$ , a u noworodków ponad 110  $\mu\text{mol/l}$ . OTCD jest najczęstszym wrodzonym defektem cyklu mocznikowego (hiperamonię pierwotną) i występuje z częstością od 1/56 500 do 1/133 000 urodzeń. Celem leczenia pacjentów z UCD jest normalizacja poziomu amoniaku oraz stężenia aminokwasów w osoczu krwi. Podstawowe postępowanie medyczne obejmuje interwencje dietetyczne oraz farmakoterapię. Rokowanie zależy od ciężkości przebiegu; w przypadkach wczesnych, w razie braku leczenia jest niekorzystne. W postaciach późnych często występują trwałe uszkodzenia układu nerwowego, głównie niepełnosprawność intelektualna z ryzykiem zgonu w czasie zaostrzenia choroby.

#### Dowody naukowe

- przegląd systematyczny Van Vliet 2014 dotyczący stosowania suplementacji pojedynczymi aminokwasami, w tym izoleucyną, u pacjentów z aminoacydopatią, m.in. acydurią metylomalonową (MMA), acydurią propionową (PA), chorobą syropu klonowego (MSUD);
- prospektywne badanie obserwacyjne Goyanes 2019 dotyczące stosowania izoleucyny u pacjentów z MSUD;
- retrospektywne badanie obserwacyjne Bernstein 2020 dotyczące stosowania izoleucyny u pacjentów z MMA;
- retrospektywne badanie obserwacyjne opisane w publikacjach Mobarak 2021 i Saleemani 2021, dotyczące stosowania izoleucyny u pacjentów z PA;

- badanie przekrojowe (cross-sectional study) Molema 2019 oceniające leczenie dietetyczne i suplementację aminokwasami w acyduriach organicznych (w tym MMA i PA) i zaburzeniach cyklu mocznikowego (w tym deficyt OTC), w oparciu o dane z wielośrodkowego rejestru europejskiego E-IMD (The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases).

Dodatkowo odnaleziono zalecenia dietetyczne w pedatrii 2020 (Polska) dotyczące kwasicy propionowej, metylomalonowej, zaburzeń cyklu mocznikowego oraz choroby syropu klonowego), Konsensus międzynarodowego zespołu ekspertów z 2021 r. (Forny 2021) dotyczący acydurii metylomalonowej i propionowej, wytyczne New England Consortium of Metabolic Programs 2020 (USA) oraz brytyjskie wytyczne Southeast Regional Genetics Network - Genetic Metabolic Dietitians International (SERN – GMDI) 2021 dot. choroby syropu klonowego, zalecenia hiszpańsko-portugalskiego konsensusu ekspertów Bélanger-Quintana 2022 dotyczące hiperamonemii, międzynarodowe rekomendacje Raina 2020 dotyczące postępowania w przypadku hiperamonemii u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego: otrzymujących terapię nerkozastępczą i nienerkozastępczą, wytyczne europejskie Häberle 2019 dot. zaburzeń cyklu mocznikowego oraz wytyczne Clinical Paediatric Dietetics – BDA z 2020 r. dotyczące zaleceń dietetycznych w pedatrii w przypadku występowania kwasicy propionowej, metylomalonowej, zaburzeń cyklu mocznikowego oraz choroby syropu klonowego.

Ponadto, wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają przestrzegania diety niskobiałkowej.

#### Problem ekonomiczny

W zleceniu MZ podano informację, iż szacunkowa cena netto sprzedaży Isoleucine 50 do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 433,77 zł za jedno opakowanie zawierające 30 saszetek.

Szacunkowy roczny koszt dla płatnika publicznego stosowania śsspż Isoleucine 50 u jednego pacjenta to ok. 5 523 zł przy założeniu dawkowania 1 saszetka dziennie przez 12 miesięcy, 16 568 zł przy dawkowaniu 3 saszetki dziennie.

Przy założeniu, że populacja docelowa wyniesie 27 pacjentów (wg danych ze zlecenia MZ), roczne wydatki płatnika publicznego na refundację wnioskowanego leku mogą wynieść od ok. 149,1 tys. zł (przy założeniu dawkowania 1 saszetka dziennie przez 12 miesięcy) do ok. 447,3 tys. zł (przy dawkowaniu 3 saszetki dziennie).

Liczba potencjalnych pacjentów nie powinna przekroczyć 50 jednakże nie są to szacunki w 100% pewne. Jednakże co istotne w opinii eksperta nie występuję ryzyko nadużywania śsspż.

### Główne argumenty decyzji

- *W przypadku ocenianych wskazań nie istnieje alternatywna technologia medyczna o tym samym celu terapeutycznym, co śsspż Isoleucine 50, tj. wyrównaniu niedoboru pojedynczego aminokwasu – izoleucyny.*
- *W opinii eksperta objęcie refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego nie wiąże się z ryzykiem nadużyć bądź niewłaściwego zastosowania.*

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) oraz w zw. 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 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4211.31.2023 „Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna) we wskazaniach: choroba syropu klonowego, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa, deficyt OTC u pacjentów pediatrycznych i dorosłych”; data ukończenia opracowania: 10.01.2024 r.