



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**XMTVI Maxamum we wskazaniu:
acyduria metylomalonowa/propionowa
u pacjentów pediatrycznych od 8. roku
życia i dorosłych, w tym kobiet
ciężarnych oraz**

**XMTVI Maxamaid we wskazaniu:
acyduria metylomalonowa/propionowa
u niemowląt i małych dzieci.**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.18.2024
(Aneks do opracowania nr:
OT.431.5.2016)

Data ukończenia: 21 listopada 2024 r.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AAM	Mieszanka aminokwasów
AAM-OAD	Mieszanka aminokwasów dla kwasów organicznych
BCAA	Aminokwasy o rozgałęzionych łańcuchach bocznych (<i>ang. branched chain amino acids</i>)
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>ang. health technology assessment</i>)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r., poz. 686, t.j.)
MMA	Acyduria metylomalonowa (<i>ang. methylmalonic acidemia</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
UCD	Zaburzenia cyklu mocznikowego
PA	Acyduria propionowa (<i>ang. propionic acidemia</i>)
PFAA	Suplement wolny od prekursorów l-aminokwasów
RPA	Rekomendacja Prezesa Agencji
SMAA	mieszanka aminokwasów wolnych od prekursorów
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
ŚSSPŻ	Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	2
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	9
3.2. Opis badań włączonych do analizy	9
3.3. Wyniki badań	10
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	13
3.5. Podsumowanie analizy klinicznej	14
4. Opinie ekspertów klinicznych	14
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	15
6. Podsumowanie	19
7. Źródła	22
8. Załączniki	23
8.1 Strategia wyszukiwania publikacji	23
8.2 Diagram selekcji publikacji	25

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) pismem z dnia 10.05.2024 r., znak pisma: PLD.45341.429.2024.2.AD Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- XMTVI Maxamum, proszek doustny, puszką 500 g we wskazaniu: acyduria metylomalonowa/propionowa u pacjentów pediatrycznych od 8. roku życia i dorosłych, w tym kobiet ciężarnych
- XMTVI Maxamaid proszek doustny, puszką, 500 g we wskazaniu: acyduria metylomalonowa/propionowa u niemowląt i małych dzieci.

Na stronie www.nutriciametabolics w ulotce 2/2022 śsspż XMTVI Maxamum widnieje pod zmienioną nazwą MMA/PA Maxamum³, jednakże dla zachowania spójności w niniejszym raporcie będzie wykorzystywana nazwa ze zlecenia MZ.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.431.5.2016⁴. Na podstawie wspomnianego opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości SRP nr 14/2017⁵ oraz negatywną Rekomendację Prezesa nr 8/2017⁶ w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum we wskazaniach acyduria metylomalonowa oraz acyduria propionowa 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).

Należy zauważyć, że zakres wskazań w niniejszym opracowaniu uległ zmianie względem poprzedniej oceny.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45341.429.2024.2.AD z dnia 10.05.2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego XMTVI Maxamum, proszek, puszką 500 g oraz XMTVI Maxamaid, proszek doustny, 500 g we wskazaniach: acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ, w okresie od 1 stycznia 2022 r. do 9 maja 2024 r. pozytywnie rozpatrzono 9 wniosków dla 3 pacjentów o refundację w ramach importu docelowego łącznie 208 opakowań śsspż XMTVI Maxamum oraz 1 wniosek dla 1 pacjenta o refundację w ramach importu docelowego łącznie 30 opakowań śsspż XMTVI Maxamaid.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ, cena jednego opakowania śsspż XMTVI Maxamum refundowanego w ramach importu docelowego wynosi 1 429,73 zł (za opakowanie á 500 g), a cena jednego opakowania śsspż XMTVI Maxamaid refundowanego w ramach importu docelowego wynosi 1 880,55 zł (za opakowanie á 500g). Dla uproszczenia w dalszej części raportu przyjęto, że jest to szacunkowa cena zakupu przez hurtownię

³ <https://www.nutriciametabolics.com/wp-content/uploads/2022/12/ProductDetails-MMAPAMaxamum.pdf>, data dostępu: 19.11.2024.

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/225/RPT/OT.431.5.2016_MAXAMAID_MAXAMUM_BIP.pdf, data dostępu: 14.11.2024 r.

⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/225/SRP/U_4_32_170130_stanowisko_14_XMTVI_Maxamaid_Maxamum.pdf, data dostępu: 04.11.2024 r.

⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/225/REK/RP_8_2017_XMTVI_do%20BIP.pdf, data dostępu: 20.11.2024 r.

farmaceutyczną w Polsce. Łączna kwota, na jaką wydano zgody we wskazanym okresie na refundację śsspz XMTVI Maxamum 297 383,84 zł, a na refundację śsspz XMTVI Maxamaid 56 416,50 zł.

W ramach uzupełnienia w dniu 15.11.2024 r. przekazano, iż na refundację śsspz XMTVI Maxamum w 2023 r. wydano 1 zgodę dla 1 pacjenta z acydurią propionową (60 opakowań) oraz 1 zgodę dla 1 pacjenta z acydurią metylomalonową (11 opakowań), zaś w 2024 r. dotychczas (do 8 listopada) wydano 3 zgody dla 2 pacjentów z acydurią propionową (66 opakowań). Łączna kwota zgód na refundację śsspz XMTVI Maxamum wyniosła 101 511 zł w 2023 r. oraz 124 116 zł w 2024 r. (w okresie do 8 listopada). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Dane przedstawione w zleceniu MZ dotyczące refundacji śsspz XMTVI Maxamum

Okres czasu	Cena 1 opakowania śsspz (zł)	Wskazanie	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]	
1 stycznia- 31 grudnia 2023 r.	1 429,73	acyduria propionowa	1	1	60	85 783,80	101 510,83
		acyduria metylomalonowa	1	1	11	15 727,03	
1 stycznia – 8 listopada 2024 r.	1 880,55	acyduria propionowa	2	3	66	124 116,30	124 116,30
		acyduria metylomalonowa	0	0	0	0	

Źródło: zlecenie MZ, znak pisma: PLD.45341.429.2024.2.AD oraz dane uzupełniające przekazane mailowo.

Jednocześnie, w ramach uzupełnienia w dniu 15.11.2024 r. przekazano, iż na refundację śsspz XMTVI Maxamaid nie były wydawane zgody w 2023 r., ani w 2024 r. (w okresie do 8 listopada).

2. Rekomendacje kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci (PTŻKD): <http://www.ptzkd.org/new/standardy-i-zalecenia/>
 - Polskiego Towarzystwa Dietetyki (PTD): <https://ptd.org.pl/>
- zagraniczne:
 - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI): <https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>
 - British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG): <https://bimdg.org.uk/site/guidelines.asp>
 - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN): <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
 - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN): <https://www.espghan.org/>
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/>
 - Turning Research Into Practice (TRIP): <https://www.tripdatabase.com/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 6-7.11.2024 r. wykorzystując słowa kluczowe: management of /guidelines/ treatment, aciduria, rare diseases, oraz nazw specyficznych dla danych jednostek chorobowych w języku polskim (m.in. acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa) i angielskim (m.in. methylmalonic acidemia, MMA, propionic acidemia, PA).

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki internetowej Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji. Szukano wytycznych opublikowanych po zakończeniu prac nad raportem nr OT.431.5.2016.

W wyniku dokonanych przeszukiwań odnaleziono 5 dokumentów (Zalecenia dietetyczne 2020, BDA 2020, E-IMD 2024 am/ap, Forny 2021, Jurecki 2019).

Wszystkie odnalezione dokumenty zalecają ograniczenie aminokwasów prekursorowych (izoleucyny, waliny, treoniny i metioniny) poprzez ograniczenie spożycia naturalnego białka, a w przypadku gdy spożycie naturalnego białka okaże się niewystarczające do pokrycia dziennego zapotrzebowania na białka, zalecane jest wprowadzenie suplementów aminokwasowych ubogich w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę.

Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi klinicznymi odnalezionymi w raporcie nr OT.431.5.2016.

Szczegółowe informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Rekomendacje kliniczne dotyczące diety i suplementacji w ocenianych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia wybranych wrodzonych wrodzone wad metabolizmu: kwasica metylomalonowa, kwasica propionowa <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż XMTVI Maxamaid, nie różnicują zaleceń w zależności od cech populacji (wiek, ciąża).</u> Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <p>Acyduria metylomalonowa</p> <ul style="list-style-type: none"> witamina B12 u chorych reagujących na nią; <u>dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę</u> kamityna: 50–100 mg/kg/dobę. <p>Acyduria propionowa</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę;</u> kamityna: 50–100 mg/kg/dobę. <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> <i>nie podano.</i></p>
<p>BDA 2020 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Zalecenia praktyczne British Dietetic Association dotyczące żywienia klinicznego u dzieci z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu: acydurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum, ale odnoszą się do suplementów wolnych od prekursorów l-aminokwasów (PFAA) i wskazują stronę producenta www.nutricia.com jako źródło szczegółowych informacji.</u> Poniżej wskazano zalecenia dotyczące leczenia dietetycznego: Głównym celem leczenia dietetycznego jest zmniejszenie produkcji toksycznych kwasów organicznych poprzez:</p> <ul style="list-style-type: none"> ograniczenie aminokwasów prekursorowych (izoleucyny, waliny, treoniny i metioniny) poprzez ograniczenie spożycia naturalnego białka; unikanie postu w celu ograniczenia lipolizy, a tym samym utleniania kwasów tłuszczowych o nieparzystych łańcuchach z uwolnieniem propionylu-CoA; zapewnienie odpowiedniej podaży energii w celu ograniczenia katabolizmu. <p>Żywienie pozajelitowe należy stosować, gdy białko dojelitowe nie jest tolerowane w momencie rozpoznania, podczas epizodów zapalenia trzustki, nietolerancji żywienia dojelitowego.</p> <p><u>Komentarz dotyczący suplementów wolnych od prekursorów l-aminokwasów</u> Niektóre ośrodki zapewniają część całkowitego spożycia białka z suplementów wolnych od prekursorów l-aminokwasów (PFAA) (bez metioniny, treoniny, waliny, izoleucyny), aby jeszcze bardziej zmniejszyć spożycie naturalnego białka w celu poprawy stabilności metabolicznej, poprawy jakości diety niskobiałkowej lub osiągnięcia zapotrzebowania na białko. Wydaje się, że jest to bardziej powszechna praktyka w niektórych ośrodkach środkowoeuropejskich, ale jest rzadko stosowana w ośrodkach w Wielkiej Brytanii. Przepisywanie suplementów PFAA jest bardzo zmienne i może zapewniać do 40%–50% całkowitego spożycia białka. <u>Jednak wartość kliniczna PFAA pozostaje kontrowersyjna.</u> (...) Równowagę metaboliczną można osiągnąć bez PFAA, które są niesmaczne i mogą być trudne do podania dzieciom, chyba że dzieci są karmione przez sondę. <u>Podczas stosowania PFAA, przepisana ilość powinna zapewniać tylko część całkowitego spożycia białka i być oparta na parametrach wzrostu i biochemicznych, w tym stanie białka, takim jak aminokwasy osocza.</u> Należy obliczyć spożycie izoleucyny, waliny, treoniny i metioniny w diecie i porównać je z wymaganiami FAO/WHO/UNU, aby uniknąć stanów niedoboru. Spożycie leucyny należy również obliczyć, aby uniknąć wysokiego stosunku leucyny do innych dużych neutralnych aminokwasów, który mógłby powodować nierównowagę. Suplementy PFAA są dostępne w postaci mleka modyfikowanego dla niemowląt, mikstów do napojów, żeli lub czystych aminokwasów przeznaczonych dla różnych grup wiekowych.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Szczegółowe informacje na temat prezentacji, składu, odpowiedności dla wieku i przygotowania można znaleźć na stronach internetowych producentów: www.nutricia.co.uk, www.vitaflo.co.uk. Podobne produkty są dostępne poza Wielką Brytanią (www.abbottnutrition.com, www.meadjohnson.com, www.milupa-metabolics.com).</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p>
<p>E-IMD 2024 am/ap (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD) dotyczące leczenia acydurii metylomalonowej i acydurii propionowej <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum, ale odnoszą się do suplementów wolnych od prekursorów aminokwasów.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postępowanie dietetyczne w MMA/PA ma na celu stabilność metaboliczną i prawidłowy wzrost. Opiera się na odpowiednim zaopatrzeniu w energię w połączeniu z unikaniem długotrwałego postu i zmniejszonym spożyciem aminokwasów prekursorowych poprzez <u>ograniczoną dietę opartą na naturalnych białkach, zwykle uzupełnianą syntetycznymi aminokwasami bez prekursorów.</u> [C] • <u>Suplementy wolne od aminokwasów prekursorów MMA/PA powinny stanowić część całkowitego spożycia białka, jeśli naturalna tolerancja białka jest poniżej bezpiecznych poziomów spożycia białka WHO/UNU/FAO.</u> [D] • Żywienie dojletowe może być konieczne, aby uniknąć katabolizmu/przedłużonego postu, osiągnąć adekwatność żywieniową, podawać leki i suplementy oraz utrzymać stabilność metaboliczną. [C] <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> C: zalecenie powstało w oparciu o badania z poziomu 2+, które można bezpośrednio odnieść do ocenianej populacji lub w oparciu o ekstrapolację dowodów z poziomu 2++ D: zalecenie powstało w oparciu o badania z poziomu 3 i 4, lub w oparciu o ekstrapolację dowodów z poziomu 2+</p>
<p>Forny 2021 (Świat) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Zalecenia międzynarodowego zespołu ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia acydurii metylomalonowej (MMA) i propionowej (PA) <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum, ani suplementów wolnych od prekursorów aminokwasów.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecenie nr 7.: Sugerujemy dietę o niskiej zawartości naturalnego białka, biorąc pod uwagę odpowiednie dla wieku całkowite zapotrzebowanie na białko, aby poprawić stabilność metaboliczną (siła rekomendacji: słaba, jakość dowodów: niska) <p>Komentarz w części opisowej: Obecna praktyka postępowania dietetycznego u pacjentów z MMA i PA ma na celu zarówno stabilność metaboliczną, jak i prawidłowy wzrost. <u>Opiera się ona na odpowiednim zaopatrzeniu w energię, unikaniu długotrwałego postu i zmniejszonym spożyciu prekursorowych aminokwasów (metioniny, treoniny, waliny, izoleucyny) poprzez dietę z ograniczeniem naturalnego białka oraz odpowiednią podaż witamin, minerałów i pierwiastków śladowych oraz niezbędnych kwasów tłuszczowych dla wieku.</u> Ilość naturalnego białka musi być oceniana indywidualnie i musi być oparta na monitorowaniu klinicznym i biochemicznym. Karmienie piersią jest możliwe, biorąc pod uwagę całkowite naturalne spożycie białka. Jednakże nie ma wystarczających danych, aby określić szczegółową strategię dietetyczną opartą na dowodach w MMA i PA.</p> <p><u>Siła i jakość rekomendacji:</u> w ocenie posłużono się metodologią GRADE</p>
<p>Jurecki 2019 (Stany Zjednoczone, Kanada) <u>Źródło finansowania:</u> częściowo sfinansowano z grantu Health Resources and Services Administration (HRSA) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczące zarządzania żywieniem w przypadku kwasicy propionowej: podejście oparte na dowodach i konsensusie opracowane przez Southeast Regional Genetics Network (SERNG) oraz Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI) <u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum, ale odnoszą się do suplementów wolnych od prekursorów aminokwasów.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z niskim stężeniem propiogennych aminokwasów w osoczu należy dostarczyć dodatkowe źródła białka, zamiast suplementować pojedyncze L-aminokwasy (konsensus; nakazujące) • Jeżeli zalecenia dotyczące dziennego spożycia białka są niespełnione (lub nie mogą być spełnione), należy rozważyć żywność medyczną z ograniczoną zawartością propiogennych aminokwasów lub całkowicie pozajelitowe żywienie roztworem z ograniczoną zawartością propiogennych aminokwasów (u pacjentów wymagających przedłużonej przerwy jelitowej), aby zapewnić codzienne zapotrzebowanie na białko (konsensus, nakazujące)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Siła i jakość rekomendacji:</i></p> <p><i>Włączano tylko te stwierdzenia, do których autorzy mieli zgodność co najmniej 80%.</i></p> <p><i>Każde stwierdzenie miało przypisaną siłę dowodów (niewystarczające dowody, konsensus, słaba, umiarkowana, silna) oraz wpływ na działanie kliniczne (nakazujące lub warunkowe)</i></p>

Skróty: MMA-acyduria metylomalonalowa, PA-acyduria propionowa, PFAA- suplement wolny od prekursorów l-aminokwasów

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniach 08-12 listopada 2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania śsspż XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid we wskazaniach: acyduria propionowa, acyduria metylomalonalowa.

Jako datę odcięcia przyjęto dzień 03.01.2017 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr OT.431.5.2016. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu.

Tabela 3. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci z acydurią propionową/metylomalonalową (niemowlęta, dzieci i dorośli, w tym kobiety w ciąży)	Inne jednostki chorobowe
Interwencja	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego XMTVI Maxamaid lub XMTVI Maxamum lub inny preparat zawierający mieszankę aminokwasów bez metioniny, treoniny, waliny i z ograniczoną zawartością izoleucyny	Brak spełnienia kryteriów włączenia.
Komparatory	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w analizowanych wskazaniach.	Inne punkty końcowe, np. dotyczące farmakodynamiki i farmakokinetyki, ocena cech klinicznych populacji
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne badań RCT, • Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, <ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, • Przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych, <ul style="list-style-type: none"> • Badania obserwacyjne, • Serie opisów przypadków. <p>W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy będą kwalifikowane badania o najwyższej jakości.</p>	Publikacje poglądowe, opisy przypadków
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	Abstrakty konferencyjne, publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy publikacje spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- **Stanescu 2021** – badanie retrospektywne mające na celu ocenę związku między występowaniem ciężkiej, przewlekłej anemii a praktykami żywieniowymi, spożyciem specjalnych mieszanek aminokwasów i stężeniem aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach bocznych (BCAA) u pacjentów z acydurią propionową;

- **Molema 2019a** – badanie retrospektywne mające na celu ocenę korelacji pomiędzy stężeniem L-argininy, stężeniem aminokwasów rozgałęzionych (L-izoleucyny, L-leucyny i L- waliny), a wzrostem pacjentów z acydurią metylomalonową (MMA)/ propionową (PA) lub zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD);
- **Molema 2019b** – badanie retrospektywne mające na celu ocenę długoterminowego leczenia dietetycznego pod kątem spełnienia obowiązujących zaleceń klinicznych stężenia aminokwasów w osoczu u pacjentów z kwasicami organicznymi i zaburzeniami cyklu mocznikowego.

3.3. Wyniki badań

Tabela 4. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p>Stanescu 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Grant "Ramon Areces" Foundation <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p>Typ badania: badanie retrospektywne Populacja: N=10, pacjenci z acydurią propionową w wieku od 5 do 38 lat Interwencja: metronidazol karnityna izoleucyna suplementacja mieszankami aminokwasów bez aminokwasów prekursorowych (SMAA) (nie wskazano jaki odsetek pacjentów stosował suplementację, nie wskazano bardziej szczegółowych informacji dotyczących interwencji) Okres obserwacji: 10 lat</p>	<p>Cel badania: ocena zależności między stężeniem ferrytyny w osoczu, naturalnym spożyciem białka, spożyciem SMAA a stężeniami aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach bocznych (BCAA) w osoczu.</p> <p>Wybrane wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U 3 spośród 10 pacjentów zdiagnozowano uporczywą, ciężką anemię wymagającą transfuzji • spożycie naturalnego białka było negatywnie skorelowane z przeciążeniem żelazem: współczynnik regresji: -72,1, 95% CI: (-119,6; -24,5), p=0,003 • spożycie mieszanek aminokwasowych bez aminokwasów prekursorowych (SMAA) było pozytywnie skorelowane ze stężeniem ferrytyny w osoczu: współczynnik regresji: 37,8, 95% CI: (6,1; 69,5), p=0,019 • stężenie ferrytyny było negatywnie skorelowane ze stężeniem waliny w osoczu: współczynnik regresji: -8,6, 95% CI: (-12,3; -4,8), p<0,001 oraz pozytywnie skorelowane ze stężeniem leucyny: współczynnik regresji: 5,6, 95% CI: (2,2; 9,1), p=0,001 • wykazano negatywną korelację między stosunkami stężeń w osoczu waliny/leucyny: współczynnik regresji: -771,5, 95% CI: (-987,4; -555,5), p<0,001 i izoleucyny/leucyny: współczynnik regresji: -431 [95%CI: (-788,6; -73,3), p=0,018 a poziomem ferrytyny. <p>Wnioski autorów: Pacjenci z acydurią propionową mogą doświadczać poważnych powikłań hematologicznych nawet w okresach stabilności metabolicznej. Ciężka niedokrwistość może być spowodowana brakiem równowagi poziomu BCAA w osoczu, prawdopodobnie z powodu niskiego spożycia naturalnego białka / wysokiego spożycia białka syntetycznego.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nie podlegało ocenie.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p>Molema 2019a</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> finansowanie z różnych źródeł, w tym: Metakids oraz Erasmus University Medical Centre</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>	<p>Typ badania: badanie retrospektywne</p> <p>Populacja: Pacjenci pediatryczni z acydurią metylomalonową lub propionową: N=263, z zaburzeniami cyklu mocznikowego: N=311</p> <p>Interwencja: pacjenci z acydurią metylomalonową lub propionową; Dieta ubogobiałkowa u wszystkich pacjentów; część pacjentów dodatkowo stosowała suplementację mieszanką aminokwasów (AAM), w tym mieszankę pozbawioną L-izoleucyny i L-waliny (AAM-OAD) i/lub pojedyncze aminokwasy (nie wskazano jaki odsetek pacjentów stosował suplementację, nie wskazano bardziej szczegółowych informacji dotyczących interwencji)</p> <p>Okres obserwacji: średni czas obserwacji na jednego pacjenta wynosił 1,83 roku</p>	<p>Cel badania: ocena korelacji pomiędzy stężeniem L-argininy, stężeniem aminokwasów rozgałęzionych (L-izoleucyny, L-leucyny i L-waliny), a wzrostem pacjentów z acydurią metylomalonową (MMA)/ propionową (PA) lub zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD)</p> <p>Wybrane wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> Podczas pierwszej wizyty zarejestrowane wartości z-score wzrostu nie różniły się między pacjentami bezobjawowymi i objawowymi, ani między pacjentami z i bez ograniczenia białka. Wartość z-score wzrostu była niższa u pacjentów otrzymujących AAM-OAD niż u tych, którzy nie otrzymywali AAM-OAD ($W_s = 13\ 674,5$, $Z = -2,699$, $p = 0,07$). Podczas pierwszej wizyty pacjenci otrzymujący AAM-OAD mieli niższe stężenie L-waliny ($W_s = 6302,0$, $Z = -4,415$, $p < 0,001$) i L-izoleucyny w osoczu ($W_s = 6697,5$, $Z = -3,245$, $p = 0,001$) niż pacjenci, którzy nie otrzymywali AAM-OAD. Wielopoziomowa analiza wykazała, że z-score wzrostu był dodatnio skorelowany ze stężeniem L-waliny w osoczu pacjentów (współczynnik $\beta = 0,005$, $t(350,759) = 4,157$, $p < 0,001$) i poziomem L-argininy (współczynnik $\beta = 0,004$, $t(298,425) = 3,203$, $p = 0,002$) i ujemnie skorelowany z ich wiekiem w chwili wizyty (współczynnik $\beta = -0,033$, $t(144,698) = -2,064$, $p = 0,041$). <p>Wnioski autorów: Stężenia L-argininy i L-waliny w osoczu u pacjentów MMA/PA były dodatnio skorelowane z wynikami z-score wzrostu. Niezbędne są dalsze badania, aby umożliwić sformułowanie zaleceń dotyczących stężeń L-argininy w osoczu, stężeń BCAA w osoczu i optymalnego spożycia naturalnego białka (stosunku białka do energii) oraz aby określić, czy suplementacja L-argininą i BCAA u pacjentów MMA/PA może być ważną i bezpieczną metodą.</p>	Nie podlegało ocenie.
<p>Molema 2019b</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> finansowanie z różnych źródeł, w tym: Metakids oraz Erasmus University Medical Center</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p>Typ badania: retrospektywne</p> <p>Populacja: pacjenci z MMA/PA: n=271 pacjenci z UCD: n=361</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> białko naturalne mieszanki aminokwasowe AAM-OAD (mieszanka aminokwasów dla kwasów organicznych (brak L-izoleucyny i L-waliny)) 	<p>Cel badania: ocena długoterminowego leczenia dietetycznego pod kątem spełnienia obowiązujących zaleceń klinicznych stężenia aminokwasów w osoczu u pacjentów z kwasicami organicznymi i zaburzeniami cyklu mocznikowego.</p> <p>Wybrane wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> 250 (92%) spośród 271 pacjentów z acydurią propionową lub metylomalonową stosowało dietę ubogobiałkową. 150 (62%) spośród 250 pacjentów miało spożycie białka równe co najmniej dziennemu zapotrzebowaniu na białko (RDA) lub wyższe. 	Nie podlegało ocenie.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	<ul style="list-style-type: none"> pojedyncze aminokwasy: L-walina i (lub) L-izoleucyna (SAA) <p>(nie wskazano jaki odsetek pacjentów stosował suplementację, nie wskazano bardziej szczegółowych informacji dotyczących interwencji)</p> <p>Mediana okresu obserwacji: dane z rejestru pochodzące z okresu: 01.02.2011 - 20.05.2016</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z objawami MMA lub PA otrzymywali niższą ilość białka naturalnego i całkowitą ilość białka wg RDA niż pacjenci bezobjawowi. Analiza regresji liniowej wykazała, że stężenie L-waliny w osoczu było dodatnio skorelowane z ilością naturalnego białka na receptę jako % RDA i ujemnie skorelowane z ilością L-leucyny na receptę pochodzącej z AAM-OAD. U pacjentów z MMA i PA stosunek stężeń w osoczu L-izoleucyna: L-leucyna: L-walina wynosił 1: 2,5: 2,9 (wartość referencyjna to 1: 2: 4). U pacjentów stosujących AAM-OAD stosunek ten wynosił 1:3:3,2, podczas gdy u pacjentów niesuplementujących AAM-OAD współczynnik ten wynosił 1: 1,9: 3,3 Pacjenci stosujący AAM-OAD mieli 1,5 wyższy współczynnik stężeń w osoczu L-leucyny do L-izoleucyny ($W_s = 4088$, $Z = -4,590$, $p < 0,001$), a także współczynnik stężeń w osoczu L-leucyny do L-waliny ($W_s = 3569,5$, $Z = -6,084$, $p < 0,001$) w porównaniu do pacjentów, którzy nie stosowali suplementacji AAM-OAD. <p>Wnioski badaczy: Zastosowanie naturalnego białka było blisko RDA, jednakże u pacjentów z MMA i PA obserwowano bardzo niskie stężenia w osoczu BCAA oraz nieprawidłowe stosunki stężeń BCAA.</p>	

Skróty: MMA-acyduria metylomalonowa, PA-acyduria propionowa, UCD - zaburzenia cyklu mocznikowego, BCAA (aminokwasy o rozgałęzionych łańcuchach bocznych (ang. branched chain amino acids), SAA – pojedyncze aminokwasy (L-walina i/lub L-izoleucyna), AAM-OAD - mieszanina aminokwasów bez L-izoleucyny i L-waliny, RDA – zalecane dzienne spożycie (ang. (recommended dietary allowances)

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ulotki XMTVI Maxamaid⁷

- Wskazania:
 - Do leczenia dietetycznego w przypadku potwierdzonej kwasicy metylomalonowej lub kwasicy propionowej.
- Środki ostrożności:
 - Nie nadaje się do stosowania w przypadku zaburzeń metabolicznych innych niż kwasica metylomalonowa lub acydemia propionowa lub jako suplement dla osób, które nie mają kwasicy metylomalonowej lub acydemii propionowej.
 - Stosować pod ścisłym nadzorem lekarza.
- Ograniczenia wiekowe:
 - Odpowiednie dla starszych dzieci w wieku od 1 do 8 lat.
 - Nieodpowiednie dla niemowląt poniżej 1 roku życia.

Należy zauważyć, że zlecenie MZ obejmuje populację stanowiącą niemowlęta i małe dzieci.

- Ważne informacje:
 - Proszek do rozpuszczenia w wodzie.
 - Produkt ten musi być uzupełniany naturalnym białkiem i innymi składnikami odżywczymi w ilościach przepisanych przez lekarza, aby zaspokoić potrzeby pacjenta w zakresie metioniny, treoniny, waliny, izoleucyny i ogólnych składników odżywczych.
 - Produkt nie jest przeznaczony do stosowania jako jedyne źródło pożywienia.
 - Nie stosować dożylnie.

Informacje na podstawie ulotki MMA/PA Maxamum⁸

- Wskazania:
 - Tylko dla osób w wieku 9 lat i starszych z potwierdzoną kwasicą metylomalonową (MMA) i kwasicą propionową (PA).
- Ważne informacje:
 - Proszek do rozpuszczenia w wodzie (wstrząsać do całkowitego rozpuszczenia)
 - Spożywać od razu lub przechowywać mieszankę w lodówce nie dłużej niż 24 godziny od momentu przygotowania. Najlepiej podawać schłodzoną.
 - Do karmienia doustnego lub przez sondę. Nie do stosowania pozajelitowego.
 - Nie stosować jako jedyne źródło pożywienia.
 - Stosować pod nadzorem lekarza.

Należy zauważyć, że zlecenie MZ obejmuje populację stanowiącą pacjentów pediatrycznych od 8. roku życia i dorosłych, w tym kobiety ciężarne.

3.5. Podsumowanie analizy klinicznej

Nie odnaleziono prospektywnych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego XMTVI Maxamum, XMTVI Maxamaid lub innych preparatów zawierających mieszankę aminokwasów bez metioniny, treoniny, waliny i z ograniczoną zawartością izoleucyny w leczeniu acydurii propionowej lub acydurii metylomalonowej. Do analizy klinicznej włączono trzy badania retrospektywne, w których ocenianą interwencją był m.in. preparat zawierający mieszankę aminokwasów bez metioniny, treoniny, waliny i z ograniczoną zawartością izoleucyny. W żadnym z odnalezionych badań nie wskazano, czy stosowano śsspz XMTVI Maxamum lub XMTVI Maxamaid, ani jaki odsetek pacjentów stosował poszczególne rodzaje suplementacji podczas diety ubogobiałkowej.

Badanie Molema 2019a było retrospektywnym badaniem mającym na celu ocenę korelacji pomiędzy stężeniem L-argininy i stężeniem aminokwasów rozgałęzionych (L-izoleucyny, L-leucyny i L-waliny), a wzrostem pacjentów pediatrycznych z acydurią metylomalonową lub propionową. Wyniki zebrano od 263 pacjentów stosujących dietę ubogobiałkową, część pacjentów dodatkowo stosowała suplementację mieszanką aminokwasów (AAM), w tym mieszankę pozbawioną L-izoleucyny i L-waliny (AAM-OAD) i/lub pojedyncze aminokwasy. Wartość z-score wzrostu była niższa u pacjentów otrzymujących AAM-OAD niż u tych, którzy nie otrzymywali AAM. Podczas pierwszej wizyty pacjenci otrzymujący AAM-OAD mieli niższe stężenie L-waliny i L-izoleucyny w osoczu niż pacjenci, którzy nie otrzymywali AAM-OAD. Wielopoziomowa analiza wykazała, że z-score wzrostu był dodatnio skorelowany ze stężeniem L-waliny w osoczu pacjentów i poziomem L-argininy i ujemnie skorelowany z ich wiekiem w chwili wizyty. Autorzy sugerują dalsze badania niezbędne do sformułowania zaleceń dotyczących optymalnego spożycia naturalnego białka oraz suplementacji.

Badanie Molema 2019b było retrospektywnym badaniem mającym na celu ocenę długoterminowego leczenia dietetycznego pod kątem spełnienia obowiązujących zaleceń klinicznych stężenia aminokwasów w osoczu u pacjentów m.in. z acydurią metylomalonową lub propionową. Uzyskane wyniki wskazywały, iż zarówno u pacjentów suplementujących AAM-OAD, jak i niestosujących AAM-OAD stosunki stężeń w osoczu aminokwasów rozgałęzionych były nieprawidłowe.

Badanie Stanescu 2021 było retrospektywnym badaniem mającym na celu ocenę zależności między stężeniem ferrytyny w osoczu, naturalnym spożyciem białka, spożyciem SMAA a stężeniami BCAA w osoczu u pacjentów z acydurią propionową. Uzyskane wyniki wskazują, iż spożycie mieszanek aminokwasowych bez aminokwasów prekursorowych (SMAA) było pozytywnie skorelowane ze stężeniem ferrytyny w osoczu, zaś stężenie ferrytyny było negatywnie skorelowane ze stężeniem waliny w osoczu oraz pozytywnie skorelowane ze stężeniem leucyny. Wykazano również negatywną korelację między stosunkami stężeń w osoczu waliny/leucyny i izoleucyny/leucyny a poziomem ferrytyny. Autorzy badania wnioskują, iż pacjenci z acydurią propionową mogą doświadczać poważnych powikłań hematologicznych nawet w okresach stabilności metabolicznej, zaś ciężka niedokrwistość może być spowodowana brakiem równowagi poziomu BCAA w osoczu, prawdopodobnie z powodu niskiego spożycia naturalnego białka / wysokiego spożycia białka syntetycznego.

Warto nadmienić, iż zlecenie MZ dotyczy szerszej populacji niż wskazana w ulotkach producenta: stosowanie śsspz XMTVI Maxamaid u niemowląt poniżej pierwszego roku życia oraz śsspz XMTVI Maxamum u dzieci w wieku między 8. a 9. rokiem życia wykraczać będzie poza wskazania określone w ulotkach.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Ze względu na fakt, iż w ramach obecnego zlecenia nie dodano nowych wskazań, nie zwrócono się z prośbą o opinie eksperckie. W raporcie nr OT.431.5.2016 odpowiedzi ekspertów klinicznych przemawiały na korzyść stosowania śsspz XMTVI Maxamum oraz XMTVI Maxamaid: „Stosowanie diety eliminacyjnej opartej o bezpieczny skład aminokwasowy dla danej jednostki chorobowej jest metodą leczenia i zapobiegania niedoborom żywieniowym.”

⁷ <https://www.nutricia.co.za/upload/product%20pdfs/XMTVI%20Maxamaid%20Fact%20Sheet%20SA%20-%20FC.pdf>, data odczytu: 07.11.2024

⁸ <https://www.nutriciametabolics.com/shop/ProductDetails-XMTVIMaxamum.pdf>, data odczytu: 07.11.2024

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

Wraz ze zleceniem przekazanym przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45341.429.2024.2.AD z dnia 10.05.2024 r.) otrzymano dane dotyczące importu docelowego produktów XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum w przedmiotowych wskazaniach. W okresie od 1 stycznia 2022 do 9 maja 2024 roku, w ramach importu docelowego na refundację śsspż:

- XMTVI Maxamum - wydano 9 zgód dla 3 pacjentów i zrefundowano 208 opakowań, na łączną kwotę ok. 297,4 tys. zł. we wskazaniach: acyduria propionowa i acyduria metylomalonowa;
- XMTVI Maxamaid – wydano 1 zgodę dla 1 pacjenta na refundację 30 opakowań, na łączną kwotę ok. 56,4 tys. zł. we wskazaniach: acyduria propionowa i acyduria metylomalonowa.

W ramach informacji uzupełniających mailowo w dniu 15.11.2024 r. przekazano, iż:

- w 2023 r. na refundację śsspż XMTVI Maxamum wydano 1 zgodę dla pacjenta z acydurią propionową (na 60 opakowań) oraz 1 zgodę dla pacjenta z acydurią metylomalonową (na 11 opakowań). Nie wydano zgody na refundację śsspż XMTVI Maxamaid w żadnym z ocenianych wskazań.
- w 2024 r. (do dnia 8 listopada) na refundację śsspż XMTVI Maxamum wydano 3 zgody dla 2 pacjentów z acydurią propionową (na 66 opakowań). Nie wydano zgody na refundację śsspż XMTVI Maxamum dla pacjentów z acydurią metylomalonową. Nie wydano również zgody na refundację śsspż XMTVI Maxamaid w żadnym z ocenianych wskazań.

Na podstawie danych ze zlecenia MZ oszacowano, że średnia liczba opakowań śsspż XMTVI Maxamum przypadająca na rok terapii jednego pacjenta wynosi 60 w przypadku acydurii propionowej oraz 11 w przypadku acydurii metylomalonowej. Kwota na jaką wydano zgody na refundację w 2023 r. wyniosła odpowiednio 85,8 tys. zł oraz 15,7 tys. zł (101,5 tys. zł w obu wskazaniach).

W 2023 r. i w 2024 r. nie zrefundowano śsspż XMTVI Maxamaid. Poglądowo przedstawiono dane z 2022 r., w którym wydano zgodę na refundację dla 1 pacjenta. Pacjent ten rocznie potrzebował 30 opakowań śsspż XMTVI Maxamaid, kwota refundacji wyniosła ok. 56 tys. zł.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Dane ze zlecenia MZ dotyczące zrefundowanych opakowań śsspż XMTVI Maxamum w ocenianych wskazaniach w 2023 r. oraz dla XMTVI Maxamaid w 2022 r.

Wskazanie	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Średnia liczba opakowań/pacjenta na rok*, **	Cena za opakowanie jednostkowe netto [zł]	Kwota na jaką wydano zgodę na refundację [zł]*
XMTVI Maxamum (2023 r.)						
acyduria propionowa (PA)	1	1	60	60	1 429,73	85 783,80
acyduria metylomalonowa (MMA)	1	1	11	11		15 727,03
XMTVI Maxamaid (2022 r.)						
acyduria propionowa (PA)/ acyduria metylomalonowa (MMA)	1	1	30	30	1 880,55	56 416,50

Źródło: dane MZ, *oszacowanie własne analityków Agencji, **średnia liczba opakowań zakłada wykorzystanie tej samej ilości preparatu przez każdego pacjenta, w rzeczywistości zaś dawkowanie należy dostosowywać indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ, cena jednego opakowania śsspż XMTVI Maxamum refundowanego w ramach importu docelowego wynosi 1 429,73 zł (za opakowanie á 500 g), a cena jednego opakowania śsspż XMTVI Maxamaid refundowanego w ramach importu docelowego wynosi 1 880,55 zł (za opakowanie á 500g).

Dla uproszczenia przyjęto, że są to ceny zakupu przez hurtownię farmaceutyczną w Polsce i na jej podstawie obliczono ceny dla płatnika, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Cena dla płatnika śsspz XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid – oszacowanie analityków Agencji na podstawie danych ze zlecenia MZ

Śsspz	CZ (zł)*	CHB (zł)	CD (zł)	WDŚ (zł)	Cena dla płatnika (zł)
XMTVI Maxamum	1 429,73	1 515,51	1 561,89	3,2	1 558,69
XMTVI Maxamaid	1 880,55	1 993,38	2 045,39	3,2	2 042,19

Skróty: **CZ** – cena zbytu (na potrzeby obliczeń przyjęto, że jest to cena wskazana w zleceniu, zawierająca podatek VAT), **CHB** – cena hurtowa brutto, **CD** – cena detaliczna, **WDŚ** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy;

Poniżej przedstawiono oszacowanie średniego rocznego kosztu terapii jednego pacjenta oraz całej populacji pacjentów w analizowanych wskazaniach, przy założeniu, że liczba pacjentów stosujących śsspz XMTVI Maxamum i średnia liczba opakowań niezbędnych do roku terapii pozostaną na poziomie z 2023 r.

Opcjonalnie oszacowano również średni roczny koszt terapii jednego pacjenta oraz całej populacji pacjentów śsspz Maxamaid przy założeniu, że liczba pacjentów stosujących śsspz XMTVI Maxamaid i średnia liczba opakowań niezbędnych do roku terapii pozostaną na poziomie z 2022 r. Oszacowanie to należy traktować jako wariant rozszerzony, na wypadek gdyby pojawił się nowy pacjent z acydurią propionową lub metylomalonową.

Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta śsspz XMTVI Maxamum wyniesie ok. 93,5 tys. zł w przypadku acydurii propionowej i 17,1 tys. zł w przypadku acydurii metylomalonowej i jest tożsamy ze średnim rocznym kosztem terapii całej populacji. Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta z acydurią propionową lub metylomalonową śsspz XMTVI Maxamaid wyniesie ok. 61,3 tys. zł.

Należy mieć na uwadze, że oszacowania te mają charakter jedynie poglądowy z uwagi na niepewność dotyczącą liczebności populacji, schematu dawkowania śsspz XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid zależnego od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta oraz niepewność dotyczącą rzeczywistego kosztu śsspz XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid sprowadzanych zza granicy.

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta, średni roczny koszt terapii całej populacji - oszacowanie analityków Agencji

Śsspz	Wskazanie	Cena dla płatnika za 1 opakowanie (zł)*	Średnia liczba opakowań/pacjenta na rok*, **	Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta (zł)*	Liczba pacjentów rocznie	Średni roczny koszt terapii całej populacji (zł)*
XMTVI Maxamum	acyduria propionowa (PA)	1 558,69	60	93 521,13	1	93 521,13
	acyduria metylomalonowa (MMA)		11	17 145,54	1	17 145,54
Oszacowanie opcjonalne (wariant rozszerzony)						
XMTVI Maxamaid	acyduria propionowa (PA)/ acyduria metylomalonowa (MMA)	2 042,19	30	61 265,70	1	61 265,70

Źródło: dane MZ, *oszacowanie własne analityków Agencji, **średnia liczba opakowań zakłada wykorzystanie tej samej ilości preparatu przez każdego pacjenta, w rzeczywistości zaś dawkowanie należy dostosowywać indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.

Dla porównania, w tabeli poniżej przedstawiono dane ze zlecenia MZ przedstawione w raporcie nr OT.431.5.2016 dotyczące wydanych zgód na refundację śsspz XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid w 2015 r. i w 2016 r.

Tabela 8. Dane porównawcze przedstawione w poprzednim raporcie oraz w aktualnym zleceniu MZ dotyczące refundacji śsspz XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid

	Okres czasu	Wskazanie	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]	
XMTVI Maxamum							
Raport nr OT.431.5.2016	2015 r.	acyduria propionowa	2	4	69	83 145	83 145
		acyduria metylomalonowa	-	-	-	-	
	2016 r.	acyduria propionowa	2	4	125	150 625	192 800
		acyduria metylomalonowa	2	3	35	42 175	
Raport nr OT.4211.18.2024	2023 r.	acyduria propionowa	1	1	60	85 784	101 511
		acyduria metylomalonowa	1	1	11	15 727	
	2024 r. (do 8 listopada)	acyduria propionowa	2	3	66	124 116	124 116
		acyduria metylomalonowa	0	0	0	0	
XMTVI Maxamaid							
Raport nr OT.431.5.2016	2015 r.	acyduria propionowa	-	-	-	-	54 600
		acyduria metylomalonowa	3	7	60	54 600	
	2016 r.	acyduria propionowa	1	1	37	33 670	65 520
		acyduria metylomalonowa	2	4	35	31 850	

Źródło: raport OT.431.5.2016; zlecenie MZ: znak pisma: PLD.45341.429.2024.2.AD oraz dane uzupełniające przekazane mailowo.

Z informacji przekazanej przez MZ, w analizowanych wskazaniach w okresie od 1 stycznia 2022 do 9 maja 2024 r., w ramach importu docelowego sprowadzono również inne produkty lecznicze i śsspż, takie jak:

- MMA/PA Anamix Infant,
- MMA/PA Anamix Junior,
- MMA/PA Express,
- MMA/PA Cooler 15,
- MMA/PA Gel,
- Milupa Basic P,
- Isoleucine Valine.

W piśmie MZ nie wskazano jednak liczby sprowadzonych opakowań oraz cen powyższych produktów leczniczych i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Nie podano również liczby pacjentów, którzy otrzymali powyższe produkty w ramach złożonych wniosków refundacyjnych.

W raporcie nr OT.431.5.2016 przedstawiono opinię ankietowanego eksperta klinicznego, dr n. med. Joanny Taybert, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, w której jako technologię alternatywną ekspertka wskazała:

- Dietę z ograniczeniem waliny, izoleucyny, treoniny i metioniny.
- Dietę z ograniczeniem podaży białka naturalnego.
- 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.
- Uzupełniającą podaż izoleucyny i waliny.

6. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) pismem z dnia 10.05.2024 r., znak pisma: PLD.45341.429.2024.2.AD Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- XMTVI Maxamum, proszek doustny, puszka 500 g we wskazaniu: acyduria metylomalonowa/propionowa u pacjentów pediatrycznych od 8. roku życia i dorosłych, w tym kobiet ciężarnych,
- XMTVI Maxamaid proszek doustny, puszka, 500 g wskazaniu: acyduria metylomalonowa/propionowa u niemowląt i małych dzieci.

Na stronie www.nutriciametabolics w ulotce 2/2022 śsspż XMTVI Maxamum widnieje pod zmienioną nazwą MMA/PA Maxamum⁹, jednakże dla zachowania spójności w niniejszym raporcie będzie wykorzystywana nazwa ze zlecenia MZ.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.431.5.2016 . Na podstawie wspomnianego opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości SRP nr 14/2017 oraz negatywną Rekomendację Prezesa nr 8/2017 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego XMTVI Maxamaid i XMTVI Maxamum we wskazaniach acyduria metylomalonowa oraz acyduria propionowa 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).

Należy zauważyć, że zakres wskazań w niniejszym opracowaniu uległ zmianie względem poprzedniej oceny .

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej, nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej oraz wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45341.429.2024.2.AD z dnia 10.05.2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego XMTVI Maxamum, proszek, puszka 500 g oraz XMTVI Maxamaid, proszek doustny, 500 g we wskazaniach: acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ, w okresie od 1 stycznia 2022 do 9 maja 2024 r. pozytywnie rozpatrzone 9 wniosków dla 3 pacjentów o refundację w ramach importu docelowego łącznie 208 opakowań śsspż XMTVI Maxamum oraz 1 wniosek dla 1 pacjenta o refundację w ramach importu docelowego łącznie 30 opakowań śsspż XMTVI Maxamaid.

Łączna kwota zgód na refundację śsspż XMTVI Maxamum wyniosła 297 383,84 zł netto, a na refundację śsspż XMTVI Maxamaid 56 416,50 zł netto we wskazanym okresie.

W ramach uzupełnienia w dniu 15.11.2024 r. przekazano, iż na refundację śsspż XMTVI Maxamum w 2023 r. wydano 1 zgodę dla 1 pacjenta z acydurią propionową (60 opakowań) oraz 1 zgodę dla 1 pacjenta z acydurią metylomalonową (11 opakowań), zaś w 2024 r. dotychczas (do 8 listopada) wydano 3 zgody dla 2 pacjentów z acydurią propionową (66 opakowań). Łączna kwota zgód na refundację śsspż XMTVI Maxamum wyniosła 101 511 zł w 2023 r. oraz 124 116 zł w 2024 r. (w okresie do 8 listopada).

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ, cena jednego opakowania śsspż XMTVI Maxamum refundowanego w ramach importu docelowego wynosi 1 429,73 zł (za opakowanie á 500 g), a cena jednego opakowania śsspż XMTVI Maxamaid refundowanego w ramach importu docelowego wynosi 1880,55 zł (za opakowanie á 500g). Dla uproszczenia przyjęto, że są to ceny zakupu przez hurtownię farmaceutyczną w Polsce.

Wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 6-7.11.2024 r. wykorzystując słowa kluczowe: management of /guidelines/ treatment, aciduria, rare diseases, oraz nazw specyficznych dla danych jednostek chorobowych

⁹ <https://www.nutriciametabolics.com/wp-content/uploads/2022/12/ProductDetails-MMAPAMaxamum.pdf>, data dostępu: 19.11.2024.

w języku polskim (m.in. acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa) i angielskim (m.in. methylmalonic acidemia, MMA, propionic acidemia, PA).

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki internetowej Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji. Szukano wytycznych opublikowanych po zakończeniu prac nad raportem nr OT.431.5.2016.

W wyniku dokonanych przeszukiwań odnaleziono 5 dokumentów (Zalecenia dietetyczne 2020, BDA 2020, E-IMD 2024 am/ap, Forny 2021, Jurecki 2019).

Wszystkie odnalezione dokumenty zalecają ograniczenie aminokwasów prekursorowych (izoleucyny, waliny, treoniny i metioniny) poprzez ograniczenie spożycia naturalnego białka, a w przypadku gdy spożycie naturalnego białka okaże się niewystarczające do pokrycia dziennego zapotrzebowania na białka, zalecane jest wprowadzenie suplementów aminokwasowych ubogich w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę.

Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi klinicznymi odnalezionymi w raporcie nr OT.431.5.2016.

Wskazanie dowodów naukowych

Nie odnaleziono prospektywnych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego XMTVI Maxamum, XMTVI Maxamaid lub innych preparatów zawierających mieszankę aminokwasów bez metioniny, treoniny, waliny i z ograniczoną zawartością izoleucyny w leczeniu acydurii propionowej lub acydurii metylomalonowej. Do analizy klinicznej włączono trzy badania retrospektywne, w których ocenianą interwencją był m.in. preparat zawierający mieszankę aminokwasów bez metioniny, treoniny, waliny i z ograniczoną zawartością izoleucyny. W żadnym z odnalezionych badań nie wskazano, czy stosowano śsspż XMTVI Maxamum lub XMTVI Maxamaid, ani jaki odsetek pacjentów stosował poszczególne rodzaje suplementacji podczas diety ubogobiałkowej.

Badanie Molema 2019a było retrospektywnym badaniem mającym na celu ocenę korelacji pomiędzy stężeniem L-argininy i stężeniem aminokwasów rozgałęzionych (L-izoleucyny, L-leucyny i L-waliny), a wzrostem pacjentów pediatrycznych z acydurią metylomalonową lub propionową. Wyniki zebrano od 263 pacjentów stosujących dietę ubogobiałkową, część pacjentów dodatkowo stosowała suplementację mieszanką aminokwasów (AAM), w tym mieszankę pozbawioną L-izoleucyny i L-waliny (AAM-OAD)) i/lub pojedyncze aminokwasy. Wartość z-score wzrostu była niższa u pacjentów otrzymujących AAM-OAD niż u tych, którzy nie otrzymywali AAM. Podczas pierwszej wizyty pacjenci otrzymujący AAM-OAD mieli niższe stężenie L-waliny i L-izoleucyny w osoczu niż pacjenci, którzy nie otrzymywali AAM-OAD. Wielopoziomowa analiza wykazała, że z-score wzrostu był dodatnio skorelowany ze stężeniem L-waliny w osoczu pacjentów i poziomem L-argininy i ujemnie skorelowany z ich wiekiem w chwili wizyty. Autorzy sugerują dalsze badania niezbędne do sformułowania zaleceń dotyczących optymalnego spożycia naturalnego białka oraz suplementacji.

Badanie Molema 2019b było retrospektywnym badaniem mającym na celu ocenę długoterminowego leczenia dietetycznego pod kątem spełnienia obowiązujących zaleceń klinicznych stężenia aminokwasów w osoczu u pacjentów m.in. z acydurią metylomalonową lub propionową. Uzyskane wyniki wskazywały, iż zarówno u pacjentów suplementujących AAM-OAD, jak i niestosujących AAM-OAD stosunki stężeń w osoczu aminokwasów rozgałęzionych były nieprawidłowe.

Badanie Stanescu 2021 było retrospektywnym badaniem mającym na celu ocenę zależności między stężeniem ferrytyny w osoczu, naturalnym spożyciem białka, spożyciem SMAA a stężeniami BCAA w osoczu u pacjentów z acydurią propionową. Uzyskane wyniki wskazują, iż spożycie mieszanek aminokwasowych bez aminokwasów prekursorowych (SMAA) było pozytywnie skorelowane ze stężeniem ferrytyny w osoczu, zaś stężenie ferrytyny było negatywnie skorelowane ze stężeniem waliny w osoczu oraz pozytywnie skorelowane ze stężeniem leucyny. Wykazano również negatywną korelację między stosunkami stężeń w osoczu waliny/leucyny i izoleucyny/leucyny a poziomem ferrytyny. Autorzy badania wnioskujeją, iż pacjenci z acydurią propionową mogą doświadczać poważnych powikłań hematologicznych nawet w okresach stabilności metabolicznej, zaś ciężka niedokrwistość może być spowodowana brakiem równowagi poziomu BCAA w osoczu, prawdopodobnie z powodu niskiego spożycia naturalnego białka / wysokiego spożycia białka syntetycznego.

Warto nadmienić, iż zlecenie MZ dotyczy szerszej populacji niż wskazana w ulotkach producenta: stosowanie śsspż XMTVI Maxamaid u niemowląt poniżej pierwszego roku życia oraz śsspż XMTVI Maxamum u dzieci w wieku między 8. a 9. rokiem życia wykraczać będzie poza wskazania określone w ulotkach.

Opinie ekspertów klinicznych

Ze względu na fakt, iż w ramach obecnego zlecenia nie dodano nowych wskazań, nie zwrócono się z prośbą o opinie eksperckie. W raporcie nr OT.431.5.2016 odpowiedzi ekspertów klinicznych przemawiały na korzyść stosowania śsspż XMTVI Maxamum oraz XMTVI Maxamaid: „Stosowanie diety eliminacyjnej opartej o bezpieczny skład aminokwasowy dla danej jednostki chorobowej jest metodą leczenia i zapobiegania niedoborom żywieniowym.”

Wpływ na wydatki z budżetu płatnika publicznego

Na podstawie danych ze zlecenia MZ oszacowano, że średnia liczba opakowań śsspż XMTVI Maxamum przypadająca na rok terapii jednego pacjenta wynosi 60 w przypadku acydurii propionowej oraz 11 w przypadku acydurii metylomalonowej. Kwota na jaką wydano zgodę na refundację w 2023 r. wyniosła odpowiednio 85,8 tys. zł oraz 15,7 tys. zł (101,5 tys. zł w obu wskazaniach).

W 2023 r. i w 2024 r. nie refundowano śsspż XMTVI Maxamaid. Poglądowo przedstawiono dane z 2022 r., w którym wydano zgodę na refundację dla 1 pacjenta. Należy zauważyć, że śsspż XMTVI Maxamaid jest przeznaczony dla dzieci do 8. roku życia, zaś preparat XMTVI Maxamum dla pacjentów od 9. roku życia. Możliwe jest więc (ale nie mając odpowiednich danych nie ma pewności), że pacjent korzystający w 2022 r. z refundacji śsspż XMTVI Maxamaid, w 2023 r. zaczął korzystać z refundacji śsspż XMTVI Maxamum. Pacjent ten rocznie potrzebował 30 opakowań śsspż XMTVI Maxamaid, kwota refundacji wyniosła ok. 56 tys. zł.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ, cena jednego opakowania śsspż XMTVI Maxamum refundowanego w ramach importu docelowego wynosi 1 429,73 zł (za opakowanie á 500 g), a cena jednego opakowania śsspż XMTVI Maxamaid refundowanego w ramach importu docelowego wynosi 1 880,55 zł (za opakowanie á 500g). Dla uproszczenia przyjęto, że są to ceny zakupu przez hurtownię farmaceutyczną w Polsce i na jej podstawie obliczono ceny dla płatnika, które wynoszą odpowiednio: dla XMTVI Maxamum – 1 558,69 zł i dla XMTVI Maxamaid – 2 042,19 zł.

Poniżej przedstawiono oszacowanie średniego rocznego kosztu terapii jednego pacjenta oraz całej populacji pacjentów w analizowanych wskazaniach, przy założeniu, że liczba pacjentów stosujących śsspż XMTVI Maxamum i średnia liczba opakowań niezbędnych do roku terapii pozostaną na poziomie z 2023 r.

Opcjonalnie oszacowano również średni roczny koszt terapii jednego pacjenta oraz całej populacji pacjentów śsspż Maxamaid przy założeniu, że liczba pacjentów stosujących śsspż XMTVI Maxamaid i średnia liczba opakowań niezbędnych do roku terapii pozostaną na poziomie z 2022 r. Oszacowanie to należy traktować jako wariant rozszerzony, na wypadek gdyby pojawił się nowy pacjent z acydurią propionową lub metylomalonową.

Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta śsspż XMTVI Maxamum wyniesie ok. 93,5 tys. zł w przypadku acydurii propionowej i 17,1 tys. zł w przypadku acydurii metylomalonowej i jest tożsamy ze średnim rocznym kosztem terapii całej populacji. Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta z acydurią propionową lub metylomalonową śsspż XMTVI Maxamaid wyniesie ok. 61,3 tys. zł.

Należy mieć na uwadze, że oszacowania te mają charakter jedynie poglądowy z uwagi na niepewność dotyczącą liczebności populacji, schematu dawkowania śsspż XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid zależnego od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta oraz niepewność dotyczącą rzeczywistego kosztu śsspż XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid sprowadzanych zza granicy.

Z informacji przekazanej przez MZ, w analizowanych wskazaniach w okresie od 1 stycznia 2022 do 9 maja 2024 r., w ramach importu docelowego sprowadzono również inne produkty lecznicze i śsspż, takie jak: MMA/PA Anamix Infant, MMA/PA Anamix Junior, MMA/PA Express, MMA/PA Cooler 15, MMA/PA Gel, Milupa Basic P, Isoleucine Valine. W piśmie MZ nie wskazano jednak liczby sprowadzonych opakowań oraz cen powyższych produktów leczniczych i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Nie podano również liczby pacjentów, którzy otrzymali powyższe produkty w ramach złożonych wniosków refundacyjnych.

7. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Stanescu 2021** Stanescu S, Belanger-Quintana A, Fernandez-Felix BM, Arrieta F, Quintero V, Maldonado MS, Alcaide P, Martinez-Pardo M. Severe anemia in patients with Propionic acidemia is associated with branched-chain amino acid imbalance. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 May 18;16(1):226. doi: 10.1186/s13023-021-01865-7. PMID: 34006296; PMCID: PMC8130149, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34006296/>, data dostępu: 15.11.2024 r.
- Molema 2019a** Molema F, Gleich F, Burgard P, van der Ploeg AT, Summar ML, Chapman KA, Lund AM, Rizopoulos D, Kölker S, Williams M; Additional individual contributors from E-IMD. Decreased plasma l-arginine levels in organic acidurias (MMA and PA) and decreased plasma branched-chain amino acid levels in urea cycle disorders as a potential cause of growth retardation: Options for treatment. *Mol Genet Metab.* 2019 Apr;126(4):397-405. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.02.003. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30827756, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30827756/>, data dostępu: 15.11.2024 r.
- Molema 2019b** Molema F, Gleich F, Burgard P, van der Ploeg AT, Summar ML, Chapman KA, Barić I, Lund AM, Kölker S, Williams M; Additional individual contributors from E-IMD. Evaluation of dietary treatment and amino acid supplementation in organic acidurias and urea-cycle disorders: On the basis of information from a European multicenter registry. *J Inherit Metab Dis.* 2019 Nov;42(6):1162-1175. doi: 10.1002/jimd.12066. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30734935, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30734935/>, data dostępu: 15.11.2024 r.

Wytyczne kliniczne

- Zalecenia dietetyczne 2020** Albrecht P, Pituch-Zdanowska A et al. Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych; <https://www.dietywpedii.pl/>, data dost.: 07.11.2024 r.
- E-IMD 2024 am/ap** Methylmalonic and Propionic acidurias: Quick reference guide. The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD). <https://www.e-imd.org/recommendations>, data dostępu: 07.11.2024 r
- Forny 2021** Forny P, Hörster F, Ballhausen D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44:566–592. <https://doi.org/10.1002/jimd.12370>, data dostępu: 07.11.2024 r
- BDA 2020** Shaw V. *Clinical Paediatric Dietetics. Fifth Edition.* 2020 John Wiley & Sons Ltd., data dostępu: 07.11.2024 r
- Jurecki 2019** Jurecki E, Ueda K, Frazier D, Rohr F, Thompson A, Hussa C, Obernolte L, Reineking B, Roberts AM, Yannicelli S, Osara Y, Stembridge A, Splett P, Singh RH. Nutrition management guideline for propionic acidemia: An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab.* 2019 Apr;126(4):341-354. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.02.007. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30879957, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30879957/>, data dostępu: 15.11.2024 r.

Pozostałe publikacje

- Ulotka XMTVI Maxamum** <https://www.nutriciametabolics.com/shop/ProductDetails-XMTVIMaxamum.pdf>, data dostępu: 15.11.2024 r.
- Ulotka XMTVI Maxamid** <https://www.nutricia.co.za/upload/product%20pdfs/XMTVI%20Maxamaid%20Fact%20Sheet%20SA%20-%20FC.pdf>, data dostępu: 15.11.2024 r.
- Raport OT.431.5.2016** https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/225/RPT/OT.431.5.2016_MAXAMAID_MAXAMUM_BIP_REOPTR.pdf, data dostępu 18.11.2024 r.

8. Załączniki

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Medline – aktualizacja wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr OT. 431.5.2016 (data wyszukiwania: 08.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	acidemia, propionic[MeSH Terms]	334
#2	propionic acidemia[Title/Abstract] OR propionic aciduria[Title/Abstract]	746
#3	methylmalonic acidemia[Title/Abstract] OR methylmalonic aciduria[Title/Abstract]	1 483
#4	#1 or #2 or #3	2 028
#5	aminoacid*[Title/Abstract]	20 665
#6	XMTVI Maxamaid	2
#7	XMTVI Maxamum	1
#8	supplement*[Title/Abstract]	459 634
#9	diet*[Title/Abstract] OR special food[Title/Abstract]	742 664
#10	microelements[Title/Abstract] OR vitamin*[Title/Abstract] OR mineral*[Title/Abstract]	478 474
#11	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	1 485 101
#12	#4 and #11	557
#13	#4 and #11 Filters: English, Humans, from 2017/1/3 - 2024/11/7	117

Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase – aktualizacja wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr OT.431.5.2016 (data wyszukiwania: 08.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(propionic acidemia or propionic aciduria).ab,ti.	988
2	methylmalonic acidemia/ or propionic acidemia/	2 334
3	(methylmalonic acidemia or methylmalonic aciduria).ab,ti.	1 906
4	1 or 2 or 3	3 379
5	XMTVI Maxamaid.ab,ti.	0
6	XMTVI Maxamum.ab,ti.	1
7	"aminoacid**ab,ti.	6 482
8	"supplement**".ab,ti.	517 406
9	(diet* or special food).ab,ti.	780 048
10	(microelements or vitamin* or mineral*).ab,ti.	498 991
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	1 560 357
12	4 and 11	1 022
13	12 and 2017:2024.(sa_year).	421
14	13 and "human" [Subjects]	390

Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane – aktualizacja wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr OT.431.5.2016 (data wyszukiwania: 08.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Propionic Acidemia] explode all trees	7
#2	propionic acidemia or propionic aciduria	17
#3	methylmalonic acidemia or methylmalonic aciduria	22

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	#1 or #2 or #3	24
#5	XMTVI Maxamaid	0
#6	XMTVI Maxamum	0
#7	aminoacid*	741
#8	supplement*	110 300
#9	diet or special food	84 348
#10	microelements or vitamin* or mineral*	56 937
#11	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	206 231
#12	#4 and #11	12
#13	#4 and #11 with Cochrane Library publication date from Jan 2017 to Nov 2024	4

8.2 Diagram selekcji publikacji

