



Rekomendacja nr 32/2025

z dnia 12 marca 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: MMA/PA Anamix Infant, MMA/PA Anamix Junior, MMA/PA gel, MMA/PA Express 15, MMA/PA Cooler 15, we wskazaniach: acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: MMA/PA Anamix Infant (proszek doustny), MMA/PA Anamix Junior (proszek doustny), MMA/PA gel (proszek doustny), MMA/PA Express 15 (proszek doustny), MMA/PA Cooler 15 (płyn doustny) we wskazaniach: acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa.

Uzasadnienie rekomendacji

Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) MMA/PA Anamix Infant, MMA/PA Anamix Junior, MMA/PA gel, MMA/PA Express 15, MMA/PA Cooler 15 mają postać proszku doustnego lub płynu i są wskazane w leczeniu dietetycznym w acydurii metylomalonowej (MMA) i acydurii propionowej (PA). Ich skład opiera się na bazie aminokwasów bez metioniny, treoniny i waliny, o niskiej zawartości izoleucyny, zawierają węglowodany, kwasy tłuszczowe, błonnik, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe. Preparaty te dotychczas nie były przedmiotem oceny Agencji.

W odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu dietetycznym MMA i PA zaleca się ograniczenie aminokwasów prekursorowych poprzez zmniejszenie spożycia naturalnego białka, a w przypadku gdy spożycie naturalnego białka okaże się niewystarczające do pokrycia dziennego zapotrzebowania na białka, rekomendowane jest wprowadzenie suplementów aminokwasowych ubogich w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę. W wytycznych nie wymieniono jednak nazw handlowych zalecanych preparatów.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia (MZ) we wskazaniach MMA i PA obok aktualnie ocenianych śsspż sprowadzane są także i inne produkty, tj. Milupa Basic P, FruitiVits, Isoleucine, Valine, S.O.S. oraz dla pacjentów kontynuujących leczenie także XMTVI Maxamum, XMTVI Maxamaid. Należy podkreślić, że tylko śsspż XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid mają zbliżony skład do ocenianych preparatów, pozostałe nie zawierają mieszanki aminokwasów, zatem nie są w stanie zastąpić wszystkich składników obecnych w opiniowanych śsspż.

W związku z powyższym można uznać, że potrzeby zdrowotne pacjentów z MMA i PA w zakresie leczenia dietetycznego pozostają tylko częściowo zabezpieczone.

Włączone do analizy klinicznej badania retrospektywne (Mobarak 2021, Stanescu 2021, Molema 2019a; Molema 2019b; Manoli 2016, Touati 2006) nie odnosiły się bezpośrednio do wnioskowanych śsspż (wyjątek stanowi badanie Manoli 2016, w którym MMA/PA Express wymieniono wśród zastosowanych preparatów), a do suplementów zawierających różne mieszanki aminokwasów bez metioniny, treoniny, waliny i z ograniczoną zawartością izoleucyny. W publikacjach nie wskazano jaki odsetek pacjentów stosował poszczególne rodzaje suplementacji podczas diety ubogobiałkowej, ponadto pacjenci poza mieszanką aminokwasów stosowali dodatkowo inną suplementację/leczenie. Odnosząc się do wniosków autorów badań wskazywali oni na zasadność m.in.: stosowania diety wolnej od prekursorowych aminokwasów u pacjentów nietolerujących całkowitej zalecanej dawki dziennej białka z naturalnych źródeł, monitorowania poziomów aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach bocznych (BCAA) u pacjentów stosujących mieszanki aminokwasów, a także, prowadzenia dalszych badań umożliwiających sformułowanie zaleceń dotyczących stężeń aminokwasów, optymalnego spożycia naturalnego białka i suplementacji. Ponadto warto zwrócić uwagę, że wyniki części badań sugerują, iż uzupełnianie diety śsspż ubogimi w walinę i izoleucynę może wpływać na spowolnienie wzrostu u dzieci. Mając powyższe na uwadze, w szczególności wskazane ograniczenia, istnieje znaczna niepewność w zakresie wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianych śsspż we wskazaniach MMA i PA.

Zgodnie z oszacowaniami średni roczny koszt terapii jednego pacjenta wyniesie, w zależności od śsspż od 5,9 tys. zł za terapię MMA/PA Anamix Infant do 81,1 tys. zł dla leczenia z zastosowaniem MMA/PA Express 15. Roczny koszt terapii 15 pacjentów to 483,2 tys. zł. Należy podkreślić, że szacowany koszt zależy od założeń dotyczących schematu dawkowania ocenianych śsspż uzależnionego od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta, co wpływa na niepewność obliczeń.

Odnaleziono pozytywne rekomendacje refundacyjne PBAC (Australia) wydane w latach 2010 – 2020 obejmujące wszystkie oceniane śsspż oraz Pharmac (Nowa Zelandia) z 2024 r. dla MMA/PA Anamix Infant, MMA/PA Anamix Junior.

Podsumowując, mimo ograniczeń związanych z niepewnością wyników przeprowadzonych przez Agencję analiz, mając na uwadze, że stosowanie ocenianych śsspż ma na celu zapewnienie odpowiednich proporcji aminokwasów w diecie pacjenta, a także tylko częściowo zaspokojoną potrzebę zdrowotną chorych na MMA i PA, Prezes Agencji biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości rekomenduje jak w sentencji.

Jednocześnie Prezes zwraca uwagę, że w poszczególnych ulotkach ocenianych śsspż określono zalecany wiek ich stosowania.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż): MMA/PA Anamix Infant (proszek doustny), MMA/PA Anamix Junior (proszek doustny), MMA/PA gel (proszek doustny), MMA/PA Express 15 (proszek doustny), MMA/PA Cooler 15 (płyn doustny) we wskazaniach: acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa, na podstawie 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 2024 r., poz. 930, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Acyduria metylomalonowa (MMA) - wywołana jest niedoborem enzymu mutazy metylomalonylo-koenzymu A, odpowiedzialnego za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów. MMA należy do grupy chorób wrodzonych wad metabolizmu związanego ze zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu bez występowania hiperhomocysteinemii lub homocystynurii. Częstość występowania w Europie szacuje się pomiędzy 1:48 000 a 1:61 000 żywych urodzeń. Według eksperta klinicznego w Polsce na MMA choruje około 25 osób, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi 1- 3 przypadków.

Acyduria propionowa (PA) - zwana także kwasicą propionową, jest to organiczna kwasica spowodowana deficytem karboksylazy propionilo-koenzymu A. Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii. Częstość występowania choroby na świecie jest szacowana na 1:50 000 – 1:100 000 żywych urodzeń. Według eksperta klinicznego w Polsce na PA choruje około 20 osób, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi 1- 2 przypadków.

Z danych NFZ za 2023 r. wynika, że liczba pacjentów (unikalne numery PESEL), dla których sprawozdano kod E71 (zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach i kwasów tłuszczowych) wynosiła 368 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne 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 białko, zalecane jest wprowadzenie suplementów aminokwasowych ubogich w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę.

Ekspert kliniczny (konsultant krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej) wskazała, że aktualnie stosowanym postępowaniem medycznym jest postępowanie dietetyczne w zakresie kontrolowanego spożycia białka naturalnego i suplementacji śsspż, które nie zawierają białka (np. Basic-p lub Basecal).

W zleceniu MZ przekazano informację, że w ramach importu docelowego w ocenianych wskazaniach sprowadzono również inne śsspż, takie jak: XMTVI Maxamum, XMTVI Maxamaid, Milupa Basic P, FruitiVits, Isoleucine, Valine, S.O.S. Należy jednak zauważyć, że większość ww. preparatów (Milupa Basic P¹, FruitiVits², Isoleucine, Valine³, S.O.S.⁴) nie zawiera mieszanki aminokwasów, dlatego nie są one w stanie zastąpić wszystkich składników obecnych w ocenianych śsspż.

W 2024 roku śsspż XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid, mające zbliżony skład do ocenianych preparatów, podlegały ocenie w Agencji i uzyskały negatywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa Agencji.

Mając powyższe na uwadze za technologię alternatywną dla ocenianych śsspż uznano dietę ubogobiałkową; inne śsspż zawierające mieszankę aminokwasów, ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę, np. śsspż XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid sprowadzane w ramach importu docelowego dla pacjentów kontynuujących terapię; w wybranych przypadkach inne śsspż odpowiadające potrzebom poszczególnych pacjentów.

Opis wnioskowanego świadczenia

¹ Milupa Basic P - zawiera węglowodany, tłuszcze, chlorek sodu, witaminy, składniki mineralne, azot niebiałkowy.

² FruitiVits - zawiera witaminy i minerały.

³ Isoleucine i Valine zawierają pojedyncze aminokwasy.

⁴ S.O.S. - zawiera mieszankę węglowodanów.

Oceniane śspsż mają postać proszku do sporządzania roztworu, a w jednym przypadku są w postaci płynu gotowego do spożycia. Są to preparaty na bazie aminokwasów bez metioniny, treoniny i waliny, o niskiej zawartości izoleucyny, zawierające aminokwasy egzogenne i endogenne, węglowodany, kwasy tłuszczowe, błonnik, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe.

Wszystkie oceniane śspsż są wskazane do leczenia dietetycznego w przypadku MMA lub PA, różnią się jedynie w zakresie wskazywanego w ulotkach wieku pacjentów (MMA/PA Anamix Infant - niemowlęta od urodzenia do 12 miesięcy oraz dzieci do 3 lat jako uzupełniająca mieszanka; MMA/PA Anamix Junior - dzieci w wieku 1-10 lat; MMA/PA gel - dzieci w wieku od 6 miesięcy do 10 lat; MMA/PA Express 15 i MMA/PA Cooler 15 – pacjenci od 3 roku życia).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych ani badań klinicznych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa dla ocenianych śspsż u pacjentów z MMA lub PA.

Do analizy włączono sześć badań retrospektywnych, w których ocenianą interwencją stanowiły preparaty zawierające mieszankę aminokwasów bez metioniny, treoniny, waliny i z ograniczoną zawartością izoleucyny (tylko w badaniu Manoli 2016 wśród zastosowanych preparatów wymieniono MMA/PA Express):

- Touati 2006 – celem było porównanie długoterminowych wyników neuromotorycznych, psychicznych i ogólnych oraz danych żywieniowych pacjentów ze zdiagnozowaną w okresie noworodkowym lub niemowlęcym MMA oraz PA. Wszyscy pacjenci otrzymywali dietę ubogobiałkową, karnitynę, antybiotyki natomiast suplementacja aminokwasowa prowadzona była u dzieci w wieku 3 lat, 6 lat i 11 lat. Szczegółowe wyniki zaprezentowano dla grupy 39 osób (22 MMA i 17 PA). Okres obserwacji obejmował lata 1970-2005;
- Manoli 2016 – celem była ocena wpływu nie zrównoważonego spożycia aminokwasów rozgałęzionych na parametry metaboliczne i wzrostowe u pacjentów z MMA. Pacjenci otrzymywali specjalne mieszanki aminokwasowe dla MMA/PA z obniżoną zawartością waliny, izoleucyny, metioniny, treoniny (m.in. MMA/PA Express – wymieniona w zleceniu MZ). Liczba pacjentów N=61. Okres obserwacji 10 lat;
- Mobarak 2021 – celem był długoterminowy szczegółowy przegląd diety, profili aminokwasów w osoczu i parametrów wzrostu pacjentów z PA. Pacjenci stosowali naturalną dietę z restrykcjami białkowymi połączoną z suplementacją L-karnityną i mieszankami aminokwasów bez aminokwasów prekursorowych. Liczba pacjentów N=4. Okres obserwacji 10-17 lat;
- Stanescu 2021 - celem była ocena związku między występowaniem ciężkiej, przewlekłej anemii a praktykami żywieniowymi, spożyciem specjalnych mieszanek aminokwasów i stężeniem aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach bocznych (BCAA) u pacjentów z PA. Pacjenci stosowali metronidazol, karnitynę, izoleucynę, suplementację mieszankami aminokwasów bez aminokwasów prekursorowych (SMAA). Liczba pacjentów N=10 (wiek od 5 do 38 lat). Okres obserwacji 10 lat;

- Molema 2019a – celem była ocena korelacji pomiędzy stężeniem L-argininy, stężeniem aminokwasów rozgałęzionych (L-izoleucyny, L-leucyny i L-waliny), a wzrostem pacjentów z MMA/PA lub zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD). Wszyscy pacjenci stosowali dietę ubogobiałkową, ponadto u części pacjentów dodatkowo wprowadzono suplementację mieszkanką aminokwasów (AAM), w tym mieszkankę pozbawioną L-izoleucyny i L-waliny (AAM-OAD) i/lub pojedyncze aminokwasy. Liczba pacjentów N=574 (w tym n=263 MMA lub PA). Okres obserwacji: średni czas na jednego pacjenta 1,83 roku;
- Molema 2019b – celem była ocena długoterminowego leczenia dietetycznego pod kątem spełnienia obowiązujących zaleceń klinicznych stężenia aminokwasów w osoczu u pacjentów z kwasicami organicznymi i zaburzeniami cyklu mocznikowego. Pacjenci stosowali białko naturalne, mieszanki aminokwasowe AAM-OAD, pojedyncze aminokwasy: L-walinę i (lub) L-izoleucynę (SAA). Liczba pacjentów N=632 (w tym n=271 z MMA/PA). Okres obserwacji: 01.02.2011 -20.05.2016.

Skuteczność

Mobarak 2021

Wyniki wskazują, że współczynniki stężeń w osoczu L-leucyny do L-waliny i L-leucyny do L-izoleucyny były znacząco wyższe niż referencyjne ($p < 0,001$). Współczynnik wzrost do wieku (HAZ) przedstawiony jako z-score był niski ze średnią (\pm SD) wynoszącą $-1,078 \pm 0,957$.

W ocenie autorów badania pomimo wysokiego całkowitego spożycia białka i aminokwasów, pacjenci wykazali nierównowagę stosunków BCAA w porównaniu z wartościami referencyjnymi. W ich opinii wynika to z wysokiej zawartości leucyny w mieszankach aminokwasów przy braku izoleucyny i waliny. Wskazywali oni także, że według wytycznych formuła medyczna wolna od prekursorowych aminokwasów powinna być przepisywana tylko pacjentom, którzy nie są w stanie tolerować całkowitego zalecanego dziennego spożycia białka z naturalnych źródeł. U tych pacjentów autorzy badania zalecają, aby poziomy BCAA były monitorowane.

Stanescu 2021

Wyniki wskazują, że 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], $p = 0,019$). Natomiast 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 także 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.

Autorzy badania wnioskują, iż pacjenci z PA 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.

Molema 2019a

Wyniki wskazują, że wartość z-score wzrostu była niższa u pacjentów otrzymujących AAM-OAD ($W_s = 13\ 674,5$, $Z = -2,699$, $p = 0,07$). Pacjenci otrzymujący AAM-OAD mieli w odniesieniu do pozostałych niższe stężenie L-waliny ($W_s = 6302,0$, $Z = -4,415$, $p < 0,001$) i L-izoleucyny w osoczu ($W_s = 6697,5$, $Z = -3,245$, $p = 0,001$).

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.

Molema 2019b

Uzyskane wyniki wskazywały, że stosunek stężeń w osoczu L-izoleucyna: L-leucyna: L-walina u pacjentów stosujących AAM-OAD wyniósł 1:3:3,2 natomiast u niesuplementujących AAM-OAD 1:1,9:3,3, a więc w obu przypadkach odbiegał od wartości referencyjnych tj. 1: 2: 4. Ponadto u pacjentów stosujących AAM-OAD w stosunku do niesuplementujących AAM-OAD odnotowano istotnie statystycznie wyższy współczynnik stężeń w osoczu L-leucyny do L-izoleucyny ($W_s = 4088$, $Z = -4,590$, $p < 0,001$) i współczynnik stężeń w osoczu L-leucyny do L-waliny ($W_s = 3569,5$, $Z = -6,084$, $p < 0,001$).

W ocenie badaczy zastosowanie naturalnego białka było bliskie zalecanego dziennego spożycia, jednakże u pacjentów z MMA i PA obserwowano bardzo niskie stężenia w osoczu BCAA oraz nieprawidłowe stosunki stężeń BCAA.

Manoli 2016

Wyniki wskazują, że u pacjentów którzy nie spożywali mieszanek aminokwasów zaobserwowano normalne proporcje BCAA (Leu/Val $1,54 \pm 0,07$; Leu/Ile $1,73 \pm 0,1$), natomiast u tych którzy stosowali takie mieszanki raportowano bardzo wysokie proporcje BCAA (Leu/Val $3,82 \pm 1,82$; Leu/Ile $3,99 \pm 1,65$). Współczynniki z-score dla wagi, wzrostu i gęstości kości były negatywnie skorelowane z współczynnikiem Leu/Val (waga: $r = -0.453$; $P = 0.014$; $R^2 = 0.209$; wzrost: $r = -0.341$; $P = 0.05$; $R^2 = 0.123$; gęstość kości: $r = -0.406$; $P = 0.049$; $R^2 = 0.165$).

W ocenie autorów nadmierne stosowanie żywności medycznej, zwłaszcza w warunkach zmniejszonego spożycia naturalnego białka, spowodowało niedobory aminokwasów i wiązało się ze słabym wzrostem. Niezrównoważona podaż leucyny niesie długofalowe ryzyko dla wychwytu aminokwasów w mózgu i metabolizmu całego organizmu. Badacze wskazują, że należy przeprowadzić prospektywne badania mające na celu uzyskanie optymalnego składu mieszanek aminokwasowych.

Touati 2006

Wyniki wskazują, że u pacjentów w wieku 3 i 6 lat stosujących mieszanki aminokwasów całkowite spożycie białka było istotnie statystycznie wyższe niż u tych, którzy nie otrzymywali takiej suplementacji (3 lata: 1,29 vs 0,91, $p < 0,01$; 6 lat: 1,17 vs 0,79, $p < 0,01$), natomiast podaż kalorii była porównywalna. W przypadku pacjentów w wieku 11 lat całkowite spożycie białka oraz podaż kalorii była podobna niezależnie od zastosowania mieszanek aminokwasów. Stężenie waliny, izoleucyny i leucyny było niskie lub bardzo niskie niezależnie od suplementacji aminokwasów, w mniejszym stopniu również fenyloalaniny.

Większość pacjentów, u których suplementowano aminokwasy miała stężenie mocznika przekraczające 30 mmol/mmol kreatyniny, zaś u pacjentów leczonych wyłącznie dietą wartość ta wynosiła poniżej 30 mmol/mmol kreatyniny.

W ocenie autorów mieszanki aminokwasów (0,5-0,6 g/kg m.c.) nie mają istotnego wpływu na długoterminowe wyniki żywieniowe i rozwojowe pacjentów, ale długofalowy efekt niskiego poziomu niezbędnych aminokwasów we krwi nie został jeszcze oceniony.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak prospektywnych badań w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych śsspż MMA/PA Anamix Infant, MMA/PA Anamix Junior, MMA/PA gel, MMA/PA Express 15, MMA/PA Cooler 15, lub innych zawierających mieszankę aminokwasów bez metioniny, treoniny, waliny i z ograniczoną zawartością izoleucyny w leczeniu PA lub MMA.

Ponadto na niepewność wnioskowania na podstawie włączonych badań wpływa także fakt, iż nie wskazano odsetków pacjentów stosujących poszczególne rodzaje suplementacji podczas diety

ubogobiałkowej, a także, iż pacjenci poza mieszanką aminokwasów stosowali dodatkowo inną suplementację/leczenie. Warto także zwrócić uwagę, że w części badań cel autorów był inny niż ocena skuteczności i bezpieczeństwa śsspż.

Pozostałe ograniczenia omówiono w Raporcie Analitycznym Agencji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, we wskazaniach MMA i PA w 2024 r. w ramach importu docelowego, wydano 20 zgód na refundację 193 opakowań ocenianych śsspż⁵ za kwotę 456,6 tys. zł. (14 pacjentów).

Szacunkowa cena netto sprzedaży do apteki śsspż, zawierająca marżę hurtową, znajduje się w przedziale od 513,31 zł (za opakowanie 400 g MMA/PA Anamix Infant) do 4 426,24 zł (za opakowanie zbiorcze po 30 saszetek po 25 g MMA/PA Express 15).

Na podstawie danych ze zlecenia MZ oszacowano średnią liczbę opakowań przypadających na roczną terapię jednego pacjenta: najwyższa dla śsspż MMA/PA Anamix Junior (18,6 opakowania) i MMA/PA Express 15 (18 opakowań) a najniższa MMA/PA Cooler 15 (8,8 opakowania).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

⁵ MMA/PA gel nie był refundowany w 2024 r. natomiast w 2023 r. dla jednego pacjenta zrefundowano 12 opakowań tego śsspż za kwotę 16,8 tys. zł.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Na podstawie zlecenia MZ przyjęto założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, ceny śssp, średniej liczby opakowań śssp przypadającej na rok terapii jednego pacjenta.

Uwzględniając powyższe dane, średni roczny koszt terapii jednego pacjenta wyniesie, w zależności od śssp od 5,9 tys. zł dla MMA/PA Anamix Infant do 81,1 tys. zł dla MMA/PA Express 15. Średni roczny koszt terapii całej populacji (15 pacjentów) wyniesie łącznie 483,2 tys. zł.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność co do wielkości populacji docelowej oraz rzeczywistego kosztu śssp sprowadzanego zza granicy. Ponadto szacowany koszt na pacjenta jest zależny od schematu dawkowania ocenianych śssp uwarunkowanego wiekiem, masą ciała i stanem klinicznym pacjenta.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Zidentyfikowano sześć wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia MMA i PA (E-IMD 2024 am/ap (europejskie), Forny 2021 (międzynarodowe), Zalecenia dietetyczne 2020 (polskie), BDA 2020 (angielskie), Jurecki 2019 (amerykańskie/ kanadyjskie), Baumgartner 2014 (międzynarodowe)).

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. W żadnym dokumencie nie wymienia się nazw handlowych preparatów.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono sześć pozytywnych rekomendacji refundacyjnych w tym pięć australijskich (PBAC wydane w latach 2010 - 2020) dla wszystkich ocenianych śsspz oraz jedną nowozelandzką (Pharmac z 2024 r.) dla MMA/PA Anamix Infant, MMA/PA Anamix Junior.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5.11.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45341.1104.2024.1.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: MMA/PA Anamix Infant, proszek doustny; MMA/PA Anamix Junior, proszek doustny; MMA/PA gel, proszek doustny; MMA/PA Express 15, proszek doustny; MMA/PA Cooler 15, płyn doustny we wskazaniu: acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 32/2025 z dnia 3 marca 2025 roku w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego MMA/PA Anamix Infant; MMA/PA Anamix Junior; MMA/PA gel; MMA/PA Express 15; MMA/PA Cooler 15 we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa.

*Z upoważnienia Prezesa
ZASTĘPCA PREZESA
Anna Kowalczyk*

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2025 z dnia 3 marca 2025 roku w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego MMA/PA Anamix Infant; MMA/PA Anamix Junior; MMA/PA gel; MMA/PA Express 15; MMA/PA Cooler 15 we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa
2. Raport nr OT.4211.39.2024 „MMA/PA Anamix Infant, proszek doustny; MMA/PA Anamix Junior, proszek doustny; MMA/PA gel, proszek doustny; MMA/PA Express 15, proszek doustny; MMA/PA Cooler 15, płyn doustny we wskazaniach: acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa” Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia opracowania: 25 lutego 2025 r.