



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Maapliv (roztwór aminokwasów)

we wskazaniu:

w leczeniu choroby syropu klonowego (ang. *maple syrup urine disease*, MSUD) manifestującej się ostrym epizodem dekompensacji u pacjentów od urodzenia, którzy nie kwalifikują się do doustnego i dojelitowego stosowania preparatów niezawierających aminokwasów rozgałęzionych (ang. *branched-chain amino acid*, BCAA)

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2026

Nr: OTLI.425.1.2025.11

Data ukończenia: 20.02.2026

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 przedsiębiorcy – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

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.)

Wykaz wybranych skrótów

AA	aminokwasy (ang. <i>amino acids</i>)
BCAA	aminokwasy rozgałęzione (ang. <i>branched-chain amino acid</i>)
BCKDH	dehydrogenaza α -ketokwasów o rozgałęzionym łańcuchu (ang. <i>branched-chain α-ketoacid dehydrogenase</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
FAERS	ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ILE	izoleucyna
IV	dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)
LEU	leucyna
MSUD	choroba syropu klonowego (ang. <i>maple syrup urine disease</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAL	walina
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	4
Podsumowanie.....	6
1. Przedmiot analizy.....	8
1.1. Informacje podstawowe.....	8
1.2. Szczegółowe warunki stosowania	9
1.2.1. Przeciwwskazania	9
1.2.2. Diagnostyka	9
1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji	9
1.2.2.2. Monitorowanie	10
1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy	10
2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	11
2.1. Problem zdrowotny	11
2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	12
2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	12
2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	13
2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	13
3. Wielkość populacji docelowej.....	15
3.1. Szacowanie wielkości populacji.....	15
3.1.1. Opis metodyki	15
3.1.2. Wyniki oszacowań.....	15
3.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	15
4. Dowody naukowe.....	16
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	16
4.2. Opis badań	17
4.2.1. Opis komparatora.....	20
4.2.2. Opis punktów końcowych	20
4.3. Kryteria populacji docelowej	20
4.4. Ocena jakości badań.....	20
4.5. Podsumowanie materiału dowodowego.....	21
5. Ocena siły interwencji	22
5.1. Ocena skuteczności klinicznej	22
5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	23
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej	24
5.4. Podsumowanie siły interwencji	24
6. Ocena wpływu na budżet.....	26
6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora	26

6.2.	Wpływ na budżet Funduszu Medycznego.....	26
6.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	26
6.4.	Ograniczenia oceny wpływu na budżet.....	26
6.5.	Podsumowanie oceny wpływu na budżet.....	26
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	27
8.	Źródła	28
9.	Załączniki	29
9.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	29
9.2.	Strategia wyszukiwania	30
9.3.	Diagram selekcji publikacji	32
9.4.	Kryteria populacji docelowej	33
9.5.	Ocena jakości badań.....	33
9.6.	Strategia wyszukiwania HTA	34
9.7.	Diagram selekcji publikacji HTA	35

Podsumowanie

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz dostępne aktualnie w Polsce obejmują głównie postępowanie dietetyczne, w tym włączenie specjalistycznych mieszanek białkozastępczych niezawierających BCAA, podawanych doustnie, dojelitowo lub dożylnie. Refundacja preparatów do stosowania doustnego/dojelitowego odbywa się w ramach importu docelowego, a mieszanki wolne od BCAA, podawane drogą dożylną, są przygotowywanych indywidualnie w aptekach szpitalnych.
- Biorąc pod uwagę powyższe, komparatorem dla produktu leczniczego Maapliv są mieszaniny wolne od BCAA przygotowywane dla indywidualnych pacjentów w aptekach szpitalnych.

2. Siła interwencji (badania: Servais 2013, De Lonlay 2021, Alili 2022 oraz Sanchez-Pintos 2022)

- Skuteczność:

Servais 2013 (grupa P (dożylnie) vs. grupa E (doustnie/dojelitowo)):

- normalizacja poziomu leucyny w osoczu ($<381 \mu\text{mol/L}$) po 4 dniach od rozpoczęcia dożylnego podawania mieszanki wolnej od BCAA w obu grupach;
- średni czas hospitalizacji: 4 vs. 4,5 dnia;

De Lonlay 2021 (doustnie/dojelitowo vs. dożylnie):

- średnie zmniejszenie stężenia leucyny: $548,5 \mu\text{mol/L}$ (69,3%) vs. $657,2 \mu\text{mol/L}$ (71,3%);
- średni czas hospitalizacji: 6,6 vs. 5,4 dnia;

Alili 2022 (dożylnie):

- normalizacja poziomu leucyny ($<380 \mu\text{mol/L}$) – liczba epizodów dekompensacji: 85/102 (83,3%);
- mediana poziomu leucyny po normalizacji: $221 \mu\text{mol/L}$;
- średni czas hospitalizacji: 5,8 dnia.

Sanchez-Pintos 2022 (dożylnie):

- normalizacja poziomu leucyny ($<380 \mu\text{mol/L}$) – wszyscy pacjenci (N=5);
- ustąpienie klinicznych objawów dekompensacji metabolicznej – wszyscy pacjenci;
- czas trwania hospitalizacji: 13 – 65 dni.

- Bezpieczeństwo:

- w żadnym z badań nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych bezpośrednio związanych z dożylną podażą roztworu wolnego od BCAA;
- w badaniu Alili 2022 – 7 zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z podawaniem roztworem u 4 pacjentów w 6 epizodach dekompensacji; dwa przerwania wlewu leku, w tym jeden zgon niezwiązany z podawaniem preparatem wolnym od BCAA.

3. Jakość dowodów naukowych

- Wiarygodność badań włączonych do przeglądu oceniono wg narzędzia NICE na:
 - 3/8 punktów – Servais (2013);
 - 4/8 punktów – Sanchez-Pintos (2022);
 - 5/8 punktów – De Lonlay (2021);
 - 7/8 punktów – Alili (2022).
- Do głównych ograniczeń badań należy:
 - obserwacyjny charakter, w tym 3 badania prowadzono retrospektywnie;
 - brak komparatora;
 - nieliczna populacja pacjentów (<60) – w dwóch badaniach liczba chorych nie przekraczała 5 osób;
 - brak oceny punktów końcowych istotnych klinicznie, tj. wpływu na śmiertelność oraz na jakość życia chorych;
 - ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa.

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 1 (1 – 2).

- Szacowana populacja w pierwszym roku: 10.

1. Przedmiot analizy

1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Maapliv roztwór do infuzji; każde 500 ml roztworu (jedna butelka) zawiera 26,375 g aminokwasów. Nr GTIN: brak																		
Substancja czynna	Mieszanina aminokwasów: • L-alanina, • L-arginina, • kwas L-asparaginowy, • L-cysteiny chlorowodorek jednowodny (odpowiednik L-cysteiny), • kwas L-glutaminowy, • glicyna, • L-histydyna, • L-lizyna jednowodna (odpowiednik L-lizyny), • L-metionina, • L-fenylalanina, • L-prolina, • L-seryna, • tauryna, • L-treonina, • L-tryptofan, • L-tyrozyna.																		
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Maapliv jest wskazany w leczeniu choroby syropu klonowego (ang. <i>maple syrup urine disease</i> , MSUD) manifestującej się ostrym epizodem dekompensacji u pacjentów od urodzenia, którzy nie kwalifikują się do doustnego i dojelitowego stosowania preparatów niezawierających aminokwasów rozgałęzionych (ang. <i>branched-chain amino acid</i> , BCAA). ICD-10: E71.0 ICD-11: 5C50.D0 Kod ORPHA: 511																		
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak																		
Dawkowanie	Dawkę produktu leczniczego Maapliv należy ustalać indywidualnie z uwzględnieniem zdolności organizmu pacjenta do odpowiedniego metabolizowania aminokwasów, jego wieku, masy ciała, a także zapotrzebowania na składniki odżywcze i płyny oraz dodatkową energię podawaną pacjentowi doustnie/dojelitowo. Zaleca się stosowanie infuzji ciągłej. Tabela 1. Dawkowanie u dorosłych <table><tr><th>Dawka aminokwasów na 24 godziny</th><th>Objętość na 24 godziny</th><th>Objętość na godzinę</th></tr><tr><td>od 1 do 2 g/kg</td><td>od 19 do 39 ml/kg</td><td>od 0,8 do 1,6 ml/kg</td></tr></table> Tabela 2. Dawkowanie u dzieci i młodzieży <table><tr><th>Wiek pacjenta</th><th>Dawka aminokwasów na 24 godziny</th><th>Objętość na 24 godziny</th><th>Objętość na godzinę</th></tr><tr><td>Noworodki, niemowlęta i małe dzieci do 23 miesięcy</td><td>od 2 do 3 g/kg</td><td>od 39 do 58 ml/kg</td><td>od 1,6 do 2,4 ml/kg</td></tr><tr><td>Dzieci, nastolatki</td><td>od 1 do 2 g/kg</td><td>od 19 do 39 ml/kg</td><td>od 0,8 do 1,6 ml/kg</td></tr></table> Leczenie produktem leczniczym Maapliv można kontynuować do momentu ustąpienia epizodu dekompensacji (stężenie leucyny w osoczu poniżej 381 μmol/l).	Dawka aminokwasów na 24 godziny	Objętość na 24 godziny	Objętość na godzinę	od 1 do 2 g/kg	od 19 do 39 ml/kg	od 0,8 do 1,6 ml/kg	Wiek pacjenta	Dawka aminokwasów na 24 godziny	Objętość na 24 godziny	Objętość na godzinę	Noworodki, niemowlęta i małe dzieci do 23 miesięcy	od 2 do 3 g/kg	od 39 do 58 ml/kg	od 1,6 do 2,4 ml/kg	Dzieci, nastolatki	od 1 do 2 g/kg	od 19 do 39 ml/kg	od 0,8 do 1,6 ml/kg
Dawka aminokwasów na 24 godziny	Objętość na 24 godziny	Objętość na godzinę																	
od 1 do 2 g/kg	od 19 do 39 ml/kg	od 0,8 do 1,6 ml/kg																	
Wiek pacjenta	Dawka aminokwasów na 24 godziny	Objętość na 24 godziny	Objętość na godzinę																
Noworodki, niemowlęta i małe dzieci do 23 miesięcy	od 2 do 3 g/kg	od 39 do 58 ml/kg	od 1,6 do 2,4 ml/kg																
Dzieci, nastolatki	od 1 do 2 g/kg	od 19 do 39 ml/kg	od 0,8 do 1,6 ml/kg																
Droga podania	Ciągła infuzja dożylna do żyły centralnej lub obwodowej.																		
Mechanizm działania	Produkt leczniczy Maapliv to niezawierający aminokwasów rozgałęzionych roztwór, który dostarcza 7 niezbędnych i 9 innych aminokwasów jako fizjologicznych substratów do syntezy białek. U pacjentów z dekompensacją MSUD roztwór niezawierający BCAA, w połączeniu z suplementacją węglowodanów i lipidów, zapobiega lub odwraca katabolizm białek i wspomaga anabolizm, zmniejszając poziom odpowiednich alfa-ketokwasów.																		

Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty krwiozastępcze i roztwory do wlewów. Roztwory do stosowania pozajelitowego. Kod ATC: B05BA0
Status leku sierocego	Tak Nr EU/3/18/2076 z dnia 26.10.2018 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, lek Maapliv jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update report</i> , PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	28.07.2025 r. Nr: EU/1/25/1955/001
Podmiot odpowiedzialny	RECORDATI RARE DISEASES Tour Hekla 52 avenue du Général De Gaulle 92800 Puteaux Francja

Źródło: Źródło: ChPL Maapliv https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/maapliv-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.11.2025], EPAR Maapliv https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/maapliv-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 17.11.2025].

Produkt leczniczy Maapliv to niezawierający BCAA roztwór aminokwasów. U pacjentów z chorobą syropu klonowego (MSUD) lek Maapliv, w połączeniu z suplementacją węglowodanów i lipidów, zapobiega lub odwraca katabolizm białek i wspomaga ich syntezę. W konsekwencji obniża poziom BCAA w organizmie, zmniejszając ich toksyczne działanie. W Polsce leczenie MSUD opiera się głównie na postępowaniu dietetycznym i stosowaniu specjalistycznych preparatów białkozastępczych, które są traktowane jako żywność specjalnego przeznaczenia medycznego.

1.2. Szczegółowe warunki stosowania

1.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas octowy lub sodu wodorotlenek.

Komentarz analityków:

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Maapliv u kobiet w ciąży. Stosowanie leku Maapliv w okresie ciąży nie jest zalecane, chyba że stan kliniczny pacjentki jednoznacznie wymaga takiego leczenia. W takiej sytuacji konieczne jest przeprowadzenie szczegółowej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania składników/metabolitów produktu leczniczego Maapliv do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Lek należy jednak stosować w okresie karmienia piersią wyłącznie po przeprowadzeniu szczegółowej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

1.2.2. Diagnostyka

1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

- Ilościowe badanie aminokwasów (BCAA) w osoczu – leucyny, izoleucyny i waliny.
- Wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym.

Komentarz analityków

W Polsce diagnostyka MSUD jest objęta Rządowym programem badań przesiewowych noworodków na lata 2019–2026³ (podstawa prawna: art. 48 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146, z późn. zm.)).

³ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2026> [dostęp: 17.11.2025].

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 poz. 357)⁴ badania poziomu aminokwasów we krwi są finansowane ze środków publicznych.

1.2.2.2. Monitorowanie

Monitorowanie powinno obejmować ocenę:

- równowagi wodno-elektrolitowej,
- osmolarności surowicy,
- równowagi kwasowo-zasadowej,
- stężenia glukozy we krwi,
- stężenia amoniaku we krwi,
- stężenia białek w surowicy,
- czynności wątroby i nerek.

1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Maapliv to niezawierający BCAA roztwór aminokwasów. U pacjentów z chorobą syropu klonowego (MSUD) lek Maapliv, w połączeniu z suplementacją węglowodanów i lipidów, zapobiega lub odwraca katabolizm białek i wspomaga ich syntezę. W konsekwencji obniża poziom BCAA w organizmie, zmniejszając ich toksyczne działanie. W Polsce leczenie MSUD opiera się głównie na postępowaniu dietetycznym i stosowaniu specjalistycznych preparatów białkozastępczych, które są traktowane jako żywność specjalnego przeznaczenia medycznego.

Lek Maapliv posiada status leku sierocznego. Badania wymagane do diagnostyki oraz monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160000357> [dostęp: 28.11.2025].

2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

2.1. Problem zdrowotny

Choroba syropu klonowego (ang. *maple syrup urine disease*, MSUD)⁵

ICD-10: E71.0

ICD-11: 5C50.D0

Kod ORPHA: 511

Choroba syropu klonowego (MSUD) jest wrodzonym zaburzeniem metabolizmu aminokwasów, spowodowanym niedoborem aktywności mitochondrialnego kompleksu enzymatycznego dehydrogenazy α -ketokwasów o rozgałęzionym łańcuchu (ang. *Branched-Chain α -Ketoacid Dehydrogenase*, BCKDH). Skutkiem MSUD jest gromadzenie się rozgałęzionych aminokwasów (BCAA): leucyny, izoleucyny i waliny oraz ich metabolitów (α -ketokwasów) w osoczu.

Szacowana globalna częstość występowania MSUD wynosi od 1 do 9 przypadków na milion osób, co odpowiada łącznej liczbie pacjentów między 500 a 5000. W Europie zapadalność na MSUD wynosi około 0,5/100 000 urodzeń, co daje około 26 nowych przypadków rocznie. Częstość występowania jest wyższa w niektórych populacjach, np. w Galicji w Hiszpanii.

Dekompensacja metaboliczna w przebiegu MSUD pojawia się zazwyczaj, gdy stężenie leucyny przekracza 500–1000 $\mu\text{mol/L}$, co może być następstwem nieprzestrzegania zaleceń dietetycznych, infekcji (najczęstszy czynnik wyzwalający) lub innych obciążeń fizjologicznych i metabolicznych. Epizody dekompensacji są ostrymi stanami zagrożenia życia i mogą wystąpić w każdym wieku. Szybki wzrost stężenia leucyny i jej ketokwasu (α -ketoizokapronianu) powoduje encefalopatię i zagrażający życiu obrzęk mózgu. Poza ostrą toksycznością, dzieci z MSUD często doświadczają skutków podostrych. Wiele z nich wykazuje subtelne zaburzenia neurologiczne, takie jak ADHD lub trudności w nauce.

MSUD występuje w kilku postaciach różniących się ciężkością i aktywnością kompleksu enzymatycznego BCKDH. Klasyczna forma jest najcięższa (0–2% aktywności) – pojawia się w okresie noworodkowym i szybko prowadzi do neurotoksyczności, obrzęku mózgu i ryzyka zgonu. Charakterystyczny zapach syropu klonowego pojawia się wkrótce po urodzeniu, początkowo w woskowiec usznej, a następnie w moczu niemowlęcia. Łagodniejsze formy – pośrednia, przerywana, wrażliwa na tiaminę oraz typ III związany z niedoborem podjednostki E3 – charakteryzują się zmiennym początkiem, epizodami dekompensacji i różnym rokowaniem, ale wszystkie wymagają ścisłej kontroli metabolicznej.

Leczenie MSUD wymaga długoterminowej kontroli metabolicznej poprzez restrykcyjną dietę z ograniczeniem białka, stosowanie mieszanek aminokwasów wolnych od BCAA oraz regularne monitorowanie biochemiczne, co minimalizuje ryzyko epizodów dekompensacji i powikłań neurologicznych. Podanie mieszanek bez BCAA drogą dojelitową nie jest zalecane w przypadku epizodów wymagających pilnej interwencji u pacjentów z ciężkimi objawami klinicznymi (tj. śpiączka, drgawki, nietolerancja pokarmowa, wymioty), u osób odmawiających założenia zgłębnika nosowo-żołądkowego oraz przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. W ostrych epizodach konieczne jest szybkie obniżenie stężenia BCAA za pomocą intensywnego leczenia żywieniowego, transfuzji wymiennych, dializoterapii lub dożylnego podania mieszanek bez BCAA, które w Europie nie są jeszcze dostępne jako gotowe produkty lecznicze, a ich przygotowanie odbywa się lokalnie w aptekach szpitalnych. Należy zaznaczyć, że preparaty wykonywane w aptekach nie są natychmiastowo dostępne, a powtarzalność procesu wytwarzania pozostaje kwestią budzącą wątpliwości.

⁵ EPAR Maapliv https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/maapliv-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 17.11.2025].

2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu (PTWWM) (<https://ptwwm.pl/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- Orphanet (<https://www.orpha.net/>);
- Guidelines International Network (<https://g-i-n.net/>);
- National Organization for Rare Disorders (NORD) (<https://rarediseases.org/>).

Dodatkowo, przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: „*maple syrup urine disease*”, „*MSUD*”, „*maple syrup urine disease guidelines*”, „*MSUD guidelines*”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.11.2025 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.1.

Podsumowanie:

Odnaleziono rekomendacje międzynarodowe (GMDI/SERC 2014), francuskie (G2M 2022), brytyjskie (BIMDG 2015/2018) oraz amerykańskie (New England Consortium 2020), w których opisano postępowanie terapeutyczne u pacjentów z MSUD podczas ostrych epizodów dekompensacji metabolicznej. Wszystkie odnalezione rekomendacje zostały opublikowane przed rejestracją technologii Maapliv.

Według odnalezionych wytycznych leczenie ostrych epizodów dekompensacji metabolicznej u pacjentów z MSUD opiera się na postępowaniu dietetycznym oraz monitorowaniu stanu klinicznego chorego. Wytyczne rekomendują eliminację naturalnych źródeł białka, wprowadzenie mieszanek wolnych od BCAA (kat. B I wg. GMDI/SERC) oraz suplementację izoleucyny i waliny, przy jednoczesnym zapewnieniu wysokiej podaży energii i płynów (kat. B II wg. GMDI/SERC). W dokumentach GMDI/SERC oraz New England Consortium podkreśla się również konieczność wyrównania zaburzeń elektrolitowych oraz podania insuliny u pacjentów z hiperglikemią. Wprowadzenie dializy lub hemofiltracji jest szczególnie wskazane u pacjentów z ryzykiem obrzęku mózgu.

U pacjentów, którzy nie kwalifikują się do doustnego lub dojelitowego podania preparatów niezawierających BCAA, wytyczne GMDI/SERC i New England Consortium zalecają zastosowanie żywienia pozajelitowego, dostarczającego mieszanki wolnej od BCAA, a także tłuszczu lub glukozy (kat. B II wg. GMDI/SERC). W dokumencie G2M podkreśla się również, że u pacjentów z ryzykiem śpiączki lub obrzęku mózgu, w przypadku braku tolerancji żywienia doustnego/dojelitowego, dopuszcza się infuzję lipidów oraz glukozy.

W przypadku leczenia niemowląt z objawami dekompensacji metabolicznej, rekomenduje się zaprzestanie karmienia piersią oraz podawania standardowych mieszanek mlecznych. U dzieci bezobjawowych należy wstrzymać standardowe karmienie na maksymalnie 24 godziny, w zależności od poziomu leucyny we krwi. Dalsze postępowanie obejmuje m.in. enteralną podaż wolnych od BCAA mieszanek dla niemowląt, suplementację izoleucyny i waliny oraz rozpoczęcie dializy lub hemodializy w przypadku pogorszenia się objawów klinicznych lub wzrostu poziomu leucyny we krwi pacjenta.

Wnioski:

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi postępowanie terapeutyczne w przypadku ostrych epizodów dekompensacji metabolicznej u pacjentów z MSUD obejmuje leczenie dietetyczne, w tym zastosowanie mieszanek wolnych od BCAA, suplementację izoleucyny i waliny, odpowiednią podaż płynów i energii oraz intensywne monitorowanie stanu klinicznego pacjenta. U chorych, którzy nie kwalifikują się do doustnego lub dojelitowego podania preparatów niezawierających BCAA rekomenduje się zastosowanie żywienia pozajelitowego. W uzasadnionych przypadkach klinicznych należy rozważyć uzupełnienie podaży elektrolitów, włączenie insuliny oraz zastosowanie dializy lub hemofiltracji jako elementów schematu leczenia.

2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Maapliv (roztwór aminokwasów) nie był wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - intensywne leczenie żywieniowe;
 - transfuzje wymienne;
 - dializoterapie;
 - dożylna podaż mieszanek bez BCAA.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:

Postępowanie dietetyczne wraz z monitorowaniem stanu klinicznego pacjenta:

- pozajelitowa podaż preparatów niezawierających BCAA;
- odpowiednia podaż energii i płynów;
- suplementacja izoleucyny i waliny;
- wyrównanie zaburzeń elektrolitowych;
- włączenie insuliny w przypadku wystąpienia hiperglikemii;
- włączenie dializy lub hemofiltracji w uzasadnionych przypadkach klinicznych;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spśród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia⁶ z dnia 18.12.2025 r. we wskazaniu: w leczeniu choroby syropu klonowego manifestującej się ostrym epizodem dekompensacji u pacjentów od urodzenia, którzy nie kwalifikują się do doustnego i dojelitowego stosowania preparatów niezawierających BCAA, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii: brak.

Komentarz analityków:

Leczenie ostrych epizodów dekompensacji metabolicznej u pacjentów z MSUD w Polsce opiera się na postępowaniu dietetycznym, monitorowaniu stanu klinicznego pacjenta oraz stosowaniu specjalistycznych mieszanek białkozastępczych podawanych drogą dojelitową lub dożylną⁷. Preparaty niezawierające BCAA są obecnie refundowane w ramach importu docelowego, na zasadach określonych w art. 39 Ustawy o refundacji⁸. Zgodnie z informacjami zawartymi w Rekomendacji nr 58/2022 z dnia 15 czerwca 2022 r. Prezesa AOTMiT⁹, w 2022 roku zarekomendowano refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego dla pacjentów z chorobą syropu klonowego, tj. MSUD Anamix Infant, MSUD Anamix Junior, MSUD Anamix Junior LQ, MSUD Gel, MSUD Cooler, MSUD Express oraz MSUD Lophlex LQ. Wszystkie wymienione preparaty są przeznaczone do stosowania drogą doustną lub dojelitową. W przypadku konieczności żywienia pozajelitowego, u pacjentów z MSUD, stosuje się zazwyczaj mieszaniny pozbawione BCAA, przygotowywane indywidualnie w aptekach szpitalnych⁷.

2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Choroba syropu klonowego (MSUD) jest wrodzonym zaburzeniem metabolizmu aminokwasów, spowodowanym niedoborem aktywności mitochondrialnego kompleksu enzymatycznego dehydrogenazy α -ketokwasów o rozgałęzionym łańcuchu (BCKDH). Skutkiem MSUD jest gromadzeniem się rozgałęzionych aminokwasów (BCAA) oraz ich metabolitów (α -ketokwasów) w osoczu.

⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 3.02.2026].

⁷ https://grupamedica.pl/wp-content/uploads/2023/02/2.-Zywienie-pozajelitowe_H.Romanowska.pdf [dostęp: 26.11.2025].

⁸ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/refundacja-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-17712396> [dostęp: 26.11.2025].

⁹ Rekomendacja nr 58/2022 z dnia 15 czerwca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/034/REK/2022%2006%2015%20BP%20Rekomendacja%20nr%2058_2022%20MSU_D_egz_do_BIP.pdf [dostęp: 26.11.2025].

MSUD występuje w kilku postaciach różniących się ciężkością i aktywnością kompleksu enzymatycznego BCKDH, przy czym klasyczna forma choroby jest najcięższa. Epizody dekompensacji metabolicznej w przebiegu choroby są ostrymi stanami zagrożenia życia, w których następuje szybki wzrost stężenia leucyny i jej ketokwasu (α -ketoizokapronianu) we krwi. Brak szybkiej redukcji stężenia leucyny może prowadzić do ciężkich, trwałych powikłań, w tym niepełnosprawności, a nawet zgonu, w następstwie encefalopatii i narastającego obrzęku mózgu.

Według odnalezionych wytycznych, aktualne postępowanie terapeutyczne w leczeniu ostrych epizodów dekompensacji metabolicznej u pacjentów z MSUD opiera się na postępowaniu dietetycznym, włączeniu do żywienia mieszanek pozbawionych BCAA, suplementacji izoleucyny i waliny, odpowiedniej podaży płynów i energii oraz intensywnym monitorowaniu stanu klinicznego pacjenta. U chorych, którzy nie kwalifikują się do doustnego lub dojelitowego podania preparatów niezawierających BCAA rekomenduje się włączenie żywienia pozajelitowego. W ciężkich przypadkach klinicznych (szczególnie u chorych z ryzykiem obrzęku mózgu) zaleca się dializę lub hemofiltrację.

Lek Maapliv (roztwór aminokwasów) nie był wcześniej oceniany przez Agencję.

Aktualnie w Polsce, u pacjentów z MSUD w trakcie ostrego epizodu dekompensacji metabolicznej, stosuje się intensywną interwencję żywieniową, obejmującą podaż specjalistycznych mieszanek białkozastępczych pozbawionych BCAA, podawanych dojelitowo lub dożylnie – w zależności od tolerancji i stanu klinicznego chorego. Mieszaniny wolne od BCAA, przeznaczone do żywienia pozajelitowego, mogą być przygotowywane indywidualnie w aptekach szpitalnych.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, w ocenianym wskazaniu (tj. w leczeniu MSUD manifestującego się ostrym epizodem dekompensacji u pacjentów od urodzenia, którzy nie kwalifikują się do doustnego i dojelitowego stosowania preparatów niezawierających BCAA), komparatorem dla produktu leczniczego Maapliv są mieszaniny wolne od BCAA przygotowywane dla indywidualnych pacjentów w aptekach szpitalnych.

3. Wielkość populacji docelowej

3.1. Szacowanie wielkości populacji

3.1.1. Opis metody

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, lek Maapliv jest wskazany do stosowania w leczeniu choroby syropu klonowego (MSUD) manifestującej się ostrym epizodem dekompensacji u pacjentów od urodzenia, którzy nie kwalifikują się do doustnego i dojelitowego stosowania preparatów niezawierających aminokwasów rozgałęzionych (BCAA).

W oparciu o stanowisko eksperta – dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej – ujęte w raporcie Agencji do zlecenia nr 143/2023 dla produktu leczniczego Isoleucine 50¹⁰, przyjęto, że obecna liczba chorych na MSUD w Polsce wynosi ok. 20 osób, przy liczbie nowych zachorowań wynoszącej ok. 1–2 rocznie. Ponadto, zgodnie z informacjami zawartymi w źródłach literaturowych¹¹, 99,2% chorych z MSUD otrzymuje roztwór wolny od BCAA w leczeniu epizodu dekompensacji metabolicznej, z czego ok. 41% przyjmuje mieszaninę drogą dożylną.

Na podstawie powyższych założeń oszacowano wielkość populacji docelowej w pierwszym roku oraz liczbę nowych przypadków rocznie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Szacowana wielkość populacji docelowej pacjentów z MSUD oraz liczba nowych przypadków rocznie

	Liczba pacjentów
Szacowana populacja w pierwszym roku	8
Nowe przypadki rocznie (min – max)	1 (1–2)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

3.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 1 (1–2).

Szacowana populacja w pierwszym i drugim roku: ok. 10 (zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

3.2. Podsumowanie szacowania populacji

Szacuje się, że populacja docelowa wyniesie ok. 10 osób w pierwszym oraz drugim roku.

Należy podkreślić istotne niepewności związane z przedstawionym oszacowaniem, wynikające z faktu, że zostało ono opracowane w oparciu o opinię eksperta, a także z ograniczonej dostępności danych pochodzących z piśmiennictwa oraz danych epidemiologicznych. W szacowaniu nie uwzględniono ponadto, że pacjenci z MSUD doświadczają jedynie kilku epizodów dekompensacji w życiu. Założono zatem, że wszyscy chorzy teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są więc prawdopodobnie przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

¹⁰ Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Isoleucine 50, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/143/RPT/143_RPT_OT.4211.31.2023_isoleucine_BIP.pdf [dostęp: 15.12.2025].

¹¹ De Lonlay P., Posset R., Mütze U. et al, *Real-world management of maple syrup urine disease (MSUD) metabolic decompensations with branched chain amino acid-free formulas in France and Germany: A retrospective observational study*, JIMD Reports 2021. 59: 110–119, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jimd.2.12207?_cf_chl=tk=YomVYrNLnzA.QrglPRLfB5h1iUXY3NW9hnbkwzYmoUU-1765802048-1.0.1.1-pMvWOxmtjHQyVxsqmFHFVOQx3hOZVal4pj3SJ53VqZ4 [dostęp: 15.12.2025].

4. Dowody naukowe

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Maapliv (roztworu aminokwasów) we wskazaniu: w leczeniu choroby syropu klonowego (MSUD) manifestującej się ostrym epizodem dekompensacji u pacjentów od urodzenia, którzy nie kwalifikują się do doustnego i dojelitowego stosowania preparatów niezawierających aminokwasów rozgałęzionych (BCAA), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniach 18–19.11.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole’a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	pacjenci z chorobą syropu klonowego (MSUD), manifestującą się epizodem dekompensacji od urodzenia, którzy nie kwalifikują się do doustnego i dojelitowego stosowania preparatów niezawierających aminokwasów rozgałęzionych (BCAA)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Maapliv (roztwór aminokwasów)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

4.2. Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań objętych programem badań klinicznych nad produktem leczniczym Maapliv.

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka wybranych badań

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
Servais 2013	Badanie: • obserwacyjne, • retrospektywne, • porównawcze. Czas obserwacji: • Dane z lat: 2005–2010.	Dorośli pacjenci z klasyczną postacią MSUD o początku w okresie noworodkowym, bez objawów neurologicznych i ze stężeniem leucyny w osoczu w zakresie od 763 $\mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL) do 1525 $\mu\text{mol/L}$ (20 mg/dL). Siedemnaście epizodów dekompensacji u czterech dorosłych pacjentów z MSUD, leczonych w 2010 roku dożylną mieszkanką aminokwasową (grupa P – odmowa żywienia enteralnego), porównano z 18 wcześniejszymi epizodami u tych samych pacjentów, leczonych żywieniem enteralnym w latach 2005–2010 (grupa E). Charakterystyka pacjentów: • płeć: 3 mężczyźni i 1 kobieta; • wiek: 25,2 ($\pm$ 5,1) lat; Liczba pacjentów N = 4 Grupa E: 18 epizodów dekompensacji; Grupa P: 17 epizodów dekompensacji.	Interwencja: • Żywienie enteralne przez zgłębnik nosowo-żołądkowy w dawce od 1 do 2 g na kilogram masy ciała na dobę jednej z mieszanek aminokwasowych wolnych od BCAA zawierających 290 kcal i 84 g aminokwasów na litr. • Dożylna mieszanka wolna od BCAA odpowiadająca formulacji leku Maapliv, w workach po 500 ml, zawierająca 200 kcal i 52 g aminokwasów na litr, podawana przez obwodowy dostęp dożylny w dawce 1,5 g/kg/dobę. Wszyscy pacjenci otrzymywali doustną suplementację waliny i izoleucyny, dostosowaną do stężeń w osoczu określanych codziennie, oraz dodatkową energię dostarczaną w postaci roztworów glukozy i lipidów. Komparator: brak.	Pierwszorzędowy: średnie obniżenie stężenia leucyny w osoczu. Pozostałe: średni czas hospitalizacji.
De Lonlay 2021	Badanie: • obserwacyjne, • retrospektywne, • wieloośrodkowe (Francja i Niemcy). Czas obserwacji: Dane z okresu: 1.01.2010 r.–31.12.2016 r.	Pacjenci z biochemicznie potwierdzoną diagnozą MSUD przed wystąpieniem epizodu dekompensacji, zdefiniowanym jako stężenie leucyny w osoczu powyżej 381 $\mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL) przy przyjęciu do szpitala. Do badania włączono pacjentów, którzy przeszli co najmniej jeden epizod dekompensacji wymagający co najmniej 1 dnia (>24 godzin) hospitalizacji oraz ze stężeniem leucyny >381 $\mu\text{mol/L}$ przy przyjęciu do szpitala. U wszystkich pacjentów włączonych do analizy wystąpiło łącznie 126 epizodów dekompensacji.	Interwencja: Doustne/dojelitowe preparaty bez aminokwasów rozgałęzionych. Od 2010 roku stosowanie mieszaniny aminokwasów bez BCAA podawanej dożylnie, odpowiadającej składem preparatowi Maapliv. Komparator: brak.	• Normalizacja stężenia leucyny w osoczu. • Czas trwania hospitalizacji.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<u>Charakterystyka populacji:</u> • płeć: 50% mężczyzn oraz 50% kobiet; • droga podania roztworu aminokwasów wolnego od BCAA (odsetek wszystkich podań): ○ sonda nosowo-żołądkowa: 55,2%; ○ doustnie: 48%; ○ dożylnie: 40,8%; ○ gastrostomia: 1,6%; • powody dożylnej podaży preparatu wolnego od BCAA: ○ nietolerancja żołądkowa: 33,3%; ○ odmowa założenia sondy nosowo-żołądkowej: 31,4%; ○ sytuacja nagła: 13,7%; ○ śpiączka: 7,8%; ○ profilaktyka przed planowanym zabiegiem chirurgicznym: 5,9%; • średni, wyjściowy poziom leucyny w osoczu wśród pacjentów żywionych drogą: ○ doustną/dojelitową: 791,4 $\mu\text{mol/L}$; ○ dożylną: 921,1 $\mu\text{mol/L}$. <u>Liczba pacjentów:</u> N = 54		
Alili 2022	<u>Badanie:</u> • obserwacyjne, • prospektywne, • wieloośrodkowe (6 ośrodków we Francji). <u>Czas obserwacji:</u> Dane z lat: 2010–2016.	Pacjenci z MSUD, u których wystąpiły epizody dekompensacji metabolicznej, leczeni dożylnym roztworem pozbawionym aminokwasów rozgałęzionych (BCAA). U wszystkich pacjentów wystąpiło łącznie 126 epizodów dekompensacji metabolicznej: 39 u dzieci i 87 u dorosłych. Powody rozpoczęcia podaży dożylnego roztworu wolnego od BCAA obejmowały stężenie leucyny w osoczu $>760 \mu\text{mol/L}$ w 95 z 126 epizodów, wartości między 380 a $760 \mu\text{mol/L}$ w 17 z 126 epizodów oraz obecność zaburzeń neurologicznych lub wymiotów w 9 epizodach. Dane dla 5 pozostałych epizodów nie były dostępne. <u>Charakterystyka pacjentów:</u> • płeć: mężczyźni 49,2%, a kobiety 50,8%; • mediana wieku ogółem: 21 lat (średnia 20,6 lat):	<u>Interwencja:</u> Aminokwasy pozbawione BCAA, podawane dożylnie i odpowiadające składem preparatowi Maapliv. Dzieci były leczone w dawkach od 0,8 do 2,0 g/kg/dobę, a dorośli dawkach od 0,5 do 2,6 g/kg/dobę. <u>Komparator:</u> brak.	• Normalizacja poziomu leucyny w osoczu do wartości $< 380 \mu\text{mol/L}$.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		- o dzieci – mediana: 7,8 lat (średnia 8 lat); - o dorośli – mediana: 26,5 lat (średnia 27 lat); • początkowe stężenie leucyny w osoczu: - o < 380 $\mu\text{mol/L}$: 6,3%; - o 380–760: 16,7%; - o > 760: 73%; - o brak informacji: 4%. <u>Liczba pacjentów:</u> N = 24 • Dzieci: 14; • Dorośli: 10.		
Sanchez-Pintos 2022	<u>Badanie:</u> • obserwacyjne, • retrospektywne, • wieloośrodkowe (2 ośrodki w Hiszpanii). <u>Czas obserwacji:</u> Dane z lat: 2012 – 2020.	Pacjenci z MSUD, u których wystąpiły epizody dekompensacji metabolicznej – zdefiniowane jako stężenie leucyny w osoczu >381 $\mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL), leczeni dożylnym roztworem pozbawionym aminokwasów rozgałęzionych (BCAA). Seria 5 przypadków pacjentów, u których epizody dekompensacji wymagały hospitalizacji. Główne powody dożylnej podaży mieszanki wolnej od BCAA obejmowały podwyższony poziom leucyny w osoczu (669–3296 $\mu\text{mol/L}$), perforację jelit, wymioty i nietolerancję pokarmową oraz profilaktykę przed planowaną operacją. <u>Charakterystyka pacjentów:</u> • płeć: 4 chłopców i 1 dziewczynka; • wiek: od 1 tygodnia życia do 16 lat; • droga podania mieszanki wolnej od BCAA: - o enteralnie + dożylnie: 2 pacjentów; - o dożylnie: 3 pacjentów. <u>Liczba pacjentów:</u> N = 5	<u>Interwencja:</u> Aminokwasy pozbawione BCAA, podawane dożylnie i odpowiadające składem preparatowi Maapliv, podawane w dawce 2–3 g/kg/dobę dla noworodków i niemowląt (<2 lat) oraz 1–2 g/kg/dobę dla dzieci (>2 lat). <u>Komparator:</u> brak.	• Normalizacja poziomu leucyny w osoczu do wartości <380 $\mu\text{mol/L}$. • Ustąpienie objawów dekompensacji.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Maapliv oraz ChPL Maapliv.

4.2.1. Opis komparatora

W programie badań klinicznych nad lekiem Maapliv nie uwzględniono komparatora. W badaniach Servais 2013 i de Lonlay 2021 przeprowadzono retrospektywną analizę porównującą dożylną podanie preparatu Maapliv z enteralnym podaniem mieszanek aminokwasowych wolnych od BCAA. Obecnie w Polsce leczenie pacjentów z MSUD opiera się na postępowaniu dietetycznym i stosowaniu specjalistycznych preparatów białkozastępczych, które są traktowane jako żywność specjalnego przeznaczenia medycznego. W przypadku konieczności żywienia pozajelitowego, u pacjentów z MSUD, stosuje się mieszaniny pozbawione BCAA, przygotowywane indywidualnie w aptekach szpitalnych.

4.2.2. Opis punktów końcowych

Badania: Servais 2013, de Lonlay 2021, Alili 2022, Sanchez-Pintos 2022:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności: brak.
- Jakości życia: brak.
- Wyleczenia: brak.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - normalizacja poziomu leucyny w osoczu do wartości $<381 \mu\text{mol/L}$;
 - czas trwania hospitalizacji;
 - ustąpienie klinicznych objawów dekompensacji.
- Bezpieczeństwa:
 - monitorowanie zdarzeń niepożądanych.

4.3. Kryteria populacji docelowej

Zestawienie kryteriów populacji docelowej na podstawie badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa technologii Maapliv oraz ChPL Maapliv przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.4.

Podsumowanie:

Kryteria włączenia oraz wykluczenia są opisane nieco szerzej w badaniach nad lekiem Maapliv niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego – obejmują m.in. wystąpienie epizodu dekompensacji wymagającego pobytu w szpitalu oraz konieczność przynajmniej jednego oznaczenia poziomu leucyny w osoczu po przyjęciu do szpitala. Z badań wykluczano pacjentów, którzy nie spełniali powyższych kryteriów.

4.4. Ocena jakości badań

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z wykorzystaniem skali NICE – szczegóły przedstawiono w załączniku 9.5

Wnioski:

Najniżej oceniono badanie Servais (2013) – na 3/8 punktów, a następnie badanie Sanchez-Pintos (2022) – na 4/8 punktów. Badania de Lonlay (2021) oraz Alili (2022) oceniono kolejno na 5/8 oraz 7/8 punktów. W żadnym z badań nie zawarto informacji o tym, czy rekrutacja pacjentów odbywała się w sposób konsekutywny. Warto również zaznaczyć, że niemal wszystkie badania (z wyjątkiem Alili (2022)) były badaniami retrospektywnymi, w których nie przeprowadzono analizy wyników w podgrupach.

4.5. Podsumowanie materiału dowodowego

Ocenę efektywności klinicznej ocenianej technologii przeprowadzono w oparciu o badania stanowiące podstawę wnioskowania na rzecz procedury dopuszczenia do obrotu przez EMA:

- Servais 2013 – obserwacyjne, retrospektywne badanie porównujące skuteczność i tolerancję nowego leczenia pozajelitowego z leczeniem standardowym, polegającym na żywieniu dojelitowym przez zgłębnik nosowo-żołądkowy u pacjentów z MSUD w trakcie epizodu dekompensacji metabolicznej.
- De Lonlay 2021 – wieloośrodkowe, obserwacyjne badania retrospektywne opisujące charakterystykę epizodów dekompensacji u pacjentów z MSUD oraz porównujące wyniki leczenia u chorych podzielonych na grupy w zależności od zastosowanej formuły wolnej od BCAA (doustnej/dojelitowej lub dożylniej) oraz wieku.
- Alili 2022 – wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne, opisujące zastosowanie dożylnego roztworu wolnego od BCAA, równoważnego preparatowi Maapliv, w leczeniu epizodów dekompensacji MSUD u hospitalizowanych pacjentów.
- Sanchez-Pintos 2022 – wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, opisujące pozajelitowe zastosowanie dożylnego roztworu wolnego od BCAA, równoważnego preparatowi Maapliv, w leczeniu epizodów dekompensacji MSUD u hospitalizowanych pacjentów.

Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny ukierunkowany na identyfikację badań pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności, w wyniku którego nie zidentyfikowano żadnych badań z randomizacją, ani dodatkowych źródeł informacji.

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono wg narzędzia NICE na:

- 3/8 punktów – Servais 2013;
- 4/8 punktów – Sanchez-Pintos 2022;
- 5/8 punktów – de Lonlay 2021;
- 7/8 punktów – Alili 2022.

5. Ocena siły interwencji

5.1. Ocena skuteczności klinicznej

Oceny skuteczności technologii lekowej Maapliv dokonano na podstawie wyników czterech badań obserwacyjnych (Servais 2013, de Lonlay 2021, Alili 2022 oraz Sanchez-Pintos 2022) z udziałem pacjentów z MSUD, którym podawano roztwór niezawierający BCAA i odpowiadający składem leкови Maapliv.

W związku z faktem, iż badania Townsend and Kerr 1982, Berry 1991, Morton 2002 oraz Couce Pico 2007 stanowią jedynie informację wspierającą dla wyników głównych badań do oceny skuteczności technologii Maapliv, odstąpiono od ich opisu.

Badanie Servais 2013

Wśród pacjentów zakwalifikowanych do badania Servais 2013 (N=4), średnie stężenie leucyny w momencie badania wynosiło 1196,9 $\mu\text{mol/L}$ w grupie P (chorzy leczeni pozajelitowo) oraz 1212,2 $\mu\text{mol/L}$ w grupie E (ci sami pacjenci leczeni we wcześniejszym okresie dojelitowo). Stwierdzono, że stężenie leucyny w osoczu chorych zostało znormalizowane ($<381 \mu\text{mol/L}$) po ok. 4 dniach od rozpoczęcia dożylnego podawania mieszanki wolnej od BCAA. Średni spadek stężenia leucyny w pierwszych 3 dniach hospitalizacji był istotnie wyższy w grupie P ($p=0,0026$). Należy podkreślić, że w przypadku 7 epizodów dekompensacji metabolicznej w grupie E i 4 w grupie P, pacjenci zostali wypisani ze szpitala przed normalizacją poziomu leucyny i wbrew zaleceniom lekarzy prowadzących. Średni czas hospitalizacji w grupie P wyniósł 4 dni, a w grupie E 4,5 dnia.

Badanie de Lonlay 2021

Na podstawie wyników analizy skuteczności przedstawionych w badaniu de Lonlay 2021 stwierdzono, że u wszystkich 54 leczonych pacjentów wystąpiło łącznie 126 epizodów dekompensacji metabolicznej, przy czym stratyfikacja według drogi podania nie była dostępna dla 5 epizodów. Łącznie 121 epizodów dekompensacji zostało retrospektywnie przypisanych do pacjentów leczonych drogą doustną/dojelitową (69) oraz do chorych leczonych dożylnie (36). Dodatkowo, w leczeniu 16 epizodów wykorzystano hemodializę lub hemofiltrację – epizody te zostały wykluczone z analizy ekspolacyjnej.

Tabela 5. Wybrane wyniki skuteczności na podstawie badania de Lonlay 2021

Parametr	Droga podania leku (liczba epizodów dekompensacji, n/N)	
	Doustnie/dojelitowo (69/126)	Dożylnie (36/126)
Średni poziom leucyny przy przyjęciu do szpitala	791,4 $\mu\text{mol/L}$	921,1 $\mu\text{mol/L}$
Średnie zmniejszenie stężenia leucyny przy wypisie ze szpitala	548,5 $\mu\text{mol/L}$ (69,3%)	657,2 $\mu\text{mol/L}$ (71,3%)
Średni czas hospitalizacji	6,6 dnia	5,4 dnia
Średni czas do pierwszej normalizacji poziomu leucyny w osoczu ($<381 \mu\text{mol/L}$)	68,4 h	95,6 h

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Maapliv i ChPL Maapliv.

Badanie Alili 2022

W badaniu Alili 2022, u wszystkich 24 leczonych pacjentów, wystąpiło łącznie 126 epizodów dekompensacji metabolicznej, w tym 39 u dzieci i 87 u dorosłych. Średni czas hospitalizacji wśród chorych wyniósł 5,8 dnia, a w poszczególnych grupach wiekowych kolejno 7,1 dnia (dzieci) oraz 5,2 dnia (dorośli) ($p=0,012$). Zestaw do oceny skuteczności obejmował natomiast 16 pacjentów, u których wystąpiły łącznie 102 epizody dekompensacji (22 u dzieci i 80 u dorosłych) leczone dożylnym roztworem wolnym od BCAA, z udokumentowanym stężeniem leucyny przy przyjęciu do szpitala wynoszącym $\geq 381 \mu\text{mol/L}$ oraz z co najmniej jednym udokumentowanym poziomem leucyny po przyjęciu.

Tabela 6. Wybrane wyniki skuteczności na podstawie badania Alili 2022

Parametr	Grupa pacjentów (liczba epizodów dekompensacji)		
	Dzieci (n = 22)	Dorośli (n = 80)	Łącznie (N = 102)
Średni poziom leucyny przy przyjęciu do szpitala (μmol/L)	900	1008	985
Normalizacja poziomu leucyny w osoczu (<381 μmol/L) – liczba epizodów	18 (81,8%)	67 (83,8%)	85 (83,3%)
Mediana poziomu leucyny po normalizacji (μmol/L) (min; max)	248 (30; 374)	213 (23; 381)	221 (23; 381)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Maapliv i ChPL Maapliv.

Badanie Sanchez-Pintos 2022

Poziom leucyny przy przyjęciu do szpitala, u 5 pacjentów obserwowanych w badaniu Sanchez-Pintos 2022, wynosił od 699 do 3296 μmol/L. Pacjenci 1, 2 i 3 otrzymywali wyłącznie dożylną postać roztworu wolnego od BCAA, natomiast pacjenci 4 i 5 otrzymywali połączoną postać dożylną z dojelitową. Normalizację stężenia leucyny (< 380 μmol/L) oraz ustąpienie objawów dekompensacji osiągnięto u wszystkich chorych, a czas trwania leczenia wyniósł 3 – 20 dni. Z kolei czas trwania hospitalizacji pacjentów wyniósł od 13 do 65 dni.

5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania roztworu aminokwasów o składzie odpowiadającym preparatowi Maapliv, pochodzące z czterech głównych badań obserwacyjnych Servais 2013, de Lonlay 2021, Alili 2022 oraz Sanchez-Pintos 2022.

W grupie pacjentów leczonych pozajelitowo (grupa P), obserwowanych w badaniu Servais 2013, nie odnotowano żadnych działań niepożądanych. Jeden pacjent z grupy E potrzebował dializy.

U 2 pacjentów z badania de Lonlay 2021, otrzymujących podczas hospitalizacji żywienie doustne/dojelitowe, zgłoszono łącznie siedem poważnych zdarzeń niepożądanych: gorączkę, ból, nudności, ból głowy, ból brzucha i wymioty. Tylko nudności i wymioty zostały uznane za związane z leczeniem z powodu słabej tolerancji dojelitowej mieszanki wolnej od BCAA. W grupie pacjentów leczonych dożylnie nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. Wszystkie zarejestrowane zdarzenia niepożądane ustąpiły.

W badaniu Alili 2022 nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych bezpośrednio związanych z dożylnym roztworem wolnym od BCAA. Zgłoszono siedem zdarzeń niepożądanych uznanych za niezwiązane z podawanym preparatem u 4 pacjentów (3 dorosłych i 1 niemowlęcia) w 6 epizodach dekompensacji. Obejmowały one dwa przerwania wlewu u dorosłych z powodu wypisu ze szpitala wbrew zaleceniom lekarza: jedno z powodu wymiany na cewnik centralny oraz jedno z powodu śmierci pacjenta. Zgon nie został uznany za związany ze stosowaniem dożylnego roztworu wolnego od BCAA. Pacjent miał ciężkie, wcześniej istniejące, zaburzenia neurologiczne i doświadczył ostrego pogorszenia stanu ogólnego prowadzącego do śmierci. Po ustąpieniu epizodu dekompensacji, u 1 pacjenta wystąpiła sepsa. Podczas innego epizodu u dziecka poniżej 1. roku życia doszło do pogorszenia objawów neurologicznych – do pogorszenia doszło po normalizacji poziomu leucyny.

W serii przypadków opisanych w badaniu Sanchez-Pintos 2022 nie opisano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z roztworem wolnym od BCAA.

W badaniach nie zgłoszono żadnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych związanych ze stosowaniem pozajelitowego roztworu wolnego od BCAA.

Dodatkowo, na podstawie informacji przedstawionych w ChPL Maapliv, w Tabeli 7. przedstawiono zestawienie działań niepożądanych dotyczących pozajelitowego podawania roztworów niezawierających BCAA oraz działań niepożądanych związanych z żywieniem pozajelitowym ogółem.

Tabela 7. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie dostępnej literatury medycznej

Klasa układów i narządów	Niezbyt często
Zaburzenia układu odpornościowego	Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne, nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperamonemia

Klasa układów i narządów	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zatorowość płucna, zatorowość żylna i niewydolność oddechowa
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, cholestaza, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Azotemia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zakrzepowe zapalenie żył w miejscu wkłucia; podrażnienie żył

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Maapliv.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa oraz zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem technologii lekowej Maapliv (roztwór aminokwasów), w dniu 24.11.2025 r. dokonano przeglądu dostępnych baz danych URPL, FDA (FAERS), VigiAccess oraz EudraVigilance. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ww. technologii.

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

- Wszystkie główne badania dotyczące leku Maapliv miały charakter obserwacyjny, z czego trzy z nich były prowadzone retrospektywnie.
- W żadnym z badań nie zastosowano komparatora.
- W dwóch badaniach porównano skuteczność roztworu niezawierającego BCAA, podawanego w formie doustnej lub dojelitowej, ze skutecznością leczenia tym roztworem podawanym w formie dożylniej. Porównanie to ma jednak ograniczone znaczenie kliniczne, ponieważ wskazanie do stosowania leku Maapliv obejmuje pacjentów, którzy nie kwalifikują się do doustnego i dojelitowego stosowania preparatów niezawierających BCAA.
- W badaniu nie oceniano punktów końcowych istotnych klinicznie, tj. wpływu na śmiertelność oraz na jakość życia chorych.
- Ograniczona liczba pacjentów w badaniach (<100) – w dwóch badaniach liczba obserwowanych pacjentów nie przekraczała 5 osób.
- U części pacjentów włączonych do badania Alili 2022 (6,3%) leczenie epizodów dekompensacji wymagało włączenia hemofiltracji lub hemodializy. Nie jest więc jasne, w jakim stopniu pozytywny efekt leczenia uzyskany w populacji chorych w najcięższym stanie klinicznym wynikał z podania dożylniej mieszaniny wolnej od BCAA, a w jakim od włączenia hemofiltracji lub hemodializy.
- W badaniu Sanchez-Pintos 2022 część pacjentów, poza roztworem wolnym od BCAA w formie dożylniej, otrzymywała również leczenie doustne (2/5 chorych). Z kolei w badaniu de Lonlay 2021 leczenie ok. 37,6% epizodów dekompensacji obejmowało stosowanie wielu dróg podania formuły wolnej od BCAA (również w ramach tego samego epizodu).

5.4. Podsumowanie siły interwencji

Główne dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego Maapliv pochodzą z czterech badań obserwacyjnych (Servais 2013, de Lonlay 2021, Alili 2022 oraz Sanchez-Pintos 2022), w których pacjentom z MSUD podczas wystąpienia epizodów dekompensacji podawano roztwór niezawierający aminokwasów rozgałęzionych (BCAA), odpowiadający składem leкови Maapliv.

U wszystkich 4 pacjentów w badaniu Servais 2013 stwierdzono normalizację poziomu leucyny w osoczu (<381 μmol/L) po 4 dniach od rozpoczęcia dożylnego podawania mieszaniny wolnej od BCAA. Średni czas hospitalizacji w grupach P (podanie parenteralne) i E (podanie enteralne) był zbliżony i wyniósł kolejno 4 i 4,5 dnia.

Na podstawie wyników badania de Lonlay 2021 stwierdzono, że w grupie pacjentów leczonych dożylnie średnie zmniejszenie stężenia leucyny we krwi, od stężenia przy przyjęciu do szpitala, było nieznacznie większe (71,3%), niż w grupie leczonej doustnie/dojelitowo (69,3%). Należy jednak podkreślić, że średni czas do pierwszej normalizacji poziomu leucyny był dłuższy wśród pacjentów leczonych dożylnie i wyniósł ok. 96 godzin, w porównaniu do ok. 68 godzin w grupie leczonej doustnie/dojelitowo. Z kolei średni czas hospitalizacji był ok. 1 dzień krótszy w grupie leczonej dożylnie.

W badaniu Alili 2022, u wszystkich 24 leczonych pacjentów, normalizację poziomu leucyny ($<380 \mu\text{mol/L}$) uzyskano w przypadku 85/102 epizodów (83,3%). Mediana poziomu leucyny po normalizacji była nieco niższa w grupie dorosłych, niż w grupie dzieci i wyniosła $213 \mu\text{mol/L}$ vs. $248 \mu\text{mol/L}$. Średni czas hospitalizacji wśród chorych wyniósł 5,8 dnia.

U 5 pacjentów obserwowanych w badaniu Sanchez-Pintos 2022 osiągnięto normalizację poziomu leucyny ($<380 \mu\text{mol/L}$) oraz zaobserwowano ustąpienie objawów dekompensacji metabolicznej. Trzech chorych otrzymywało wyłącznie dożylną postać roztworu wolnego od BCAA, natomiast dwóch pacjentów połączoną postać dożylną z dojelitową.

W żadnym z czterech przedstawionych badań obserwacyjnych nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych bezpośrednio związanych ze stosowaniem dożylnego roztworu wolnego od BCAA. U dwóch pacjentów leczonych doustnie/dojelitowo w badaniu de Lonlay 2021 zgłoszono łącznie siedem poważnych zdarzeń niepożądanych: gorączkę, ból, nudności, ból głowy, ból brzucha i wymioty. W badaniu Alili 2022 zareportowano dwa przerwania wlewu leku u dorosłych pacjentów, w tym jedno z powodu śmierci chorego. Zgon ten nie został uznany jednak za związany ze stosowaniem dożylnego roztworu wolnego od BCAA.

Podsumowując, badania oceniające efektywność leczenia produktem leczniczym Maapliv charakteryzowały się szeregiem ograniczeń, tj.: obserwacyjny charakter (w tym 3 badania retrospektywne), niewielka liczba pacjentów, brak informacji na temat wpływu interwencji na przeżycie i jakość życia chorych oraz ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa.

6. Ocena wpływu na budżet

6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora

W celu ustalenia ceny produktu leczniczego Maapliv przeprowadzono wyszukiwanie w bazie EURIPID. Dodatkowo wykonano wyszukiwanie wolnotekstowe w wyszukiwarce internetowej Google oraz na stronach internetowych, tj.: drugs.com, medikamente-per-klick.de oraz mediatelly.co. Na dzień aktualizacji niniejszego raportu (w dniu 3.02.2026 r.) nie odnaleziono żadnych dostępnych informacji dotyczących ceny leku Maapliv. W związku z powyższym odstąpiono od oszacowania kosztów interwencji.

6.2. Wpływ na budżet Funduszu Medycznego

Ze względu na brak dostępności ceny dla produktu leczniczego Maapliv odstąpiono od oszacowania wpływu interwencji na budżet Funduszu Medycznego.

6.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej leku Maapliv we wskazaniu: w leczeniu choroby syropu klonowego (MSUD) manifestującej się ostrym epizodem dekompensacji u pacjentów od urodzenia, którzy nie kwalifikują się do doustnego i dojelitowego stosowania preparatów niezawierających aminokwasów rozgałęzionych (BCAA), przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 21.11.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Maapliv oraz *BCAA-free amino acids, maple syrup urine disease* w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Maapliv.

6.4. Ograniczenia oceny wpływu na budżet

Ze względu na brak dostępności ceny dla leku Maapliv odstąpiono od oszacowania wpływu interwencji na budżet Funduszu Medycznego.

6.5. Podsumowanie oceny wpływu na budżet

Ze względu na brak dostępności ceny dla produktu leczniczego Maapliv odstąpiono od oszacowania kosztów interwencji oraz jej wpływu na budżet Funduszu Medycznego. Ponadto, w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Maapliv.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Maapliv (roztwór aminokwasów) we wskazaniu: w leczeniu choroby syropu klonowego (MSUD) manifestującej się ostrym epizodem dekompensacji u pacjentów od urodzenia, którzy nie kwalifikują się do doustnego i dojelitowego stosowania preparatów niezawierających aminokwasów rozgałęzionych (BCAA), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.11.2025 r., a zaktualizowano w dniu 3.02.2026 r., przy zastosowaniu słów kluczowych: Maapliv oraz *BCAA-free amino acids*, *maple syrup urine disease*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- de Lonlay 2021** De Lonlay P., et al., *Real-world management of maple syrup urine disease (MSUD) metabolic decompensations with branched chain amino acid-free formulas in France and Germany: A retrospective observational study*, JIMD Reports. 2021;59:110–119, DOI: 10.1002/jmd2.12207.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- BIMDG 2015/2018** British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG), 2015/2018, Wielka Brytania, https://bimdg.org.uk/wp-content/uploads/2024/10/MSUD_Dietetic_management_pathway_April_2015_660203_12052015.pdf [dostęp: 17.11.2025].
- G2M 2022** Maladies rares Hérititaires du Métabolisme (G2M) 2022, Francja, https://www.filiere-g2m.fr/media/attachments/2023/02/02/en_cu_leucinose-mai-2022.pdf [dostęp: 17.11.2025].
- GMDI/SERC 2014** The Genetic Metabolic Dietitians International and Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative (GMDI/SERC) 2014, międzynarodowe, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719214001607?via%3Dihub> [dostęp: 17.11.2025].
- New England Consortium 2020** New England Consortium of Metabolic Programs, 2020, Stany Zjednoczone, <https://static1.squarespace.com/static/5ea9c07209fe541ac782bd9b/t/5fa0c28254ca5e7c995be5ef/1604371075842/MSUD+Acute+Illness+Materials+.pdf> [dostęp: 17.11.2025].

Pozostałe publikacje

- ChPL Maapliv** Charakterystyka Produktu Leczniczego Maapliv, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/maapliv-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.11.2025].
- EPAR Maapliv** European Public Assessment Report Maapliv, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/maapliv-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 17.11.2025].
- GUS 2024** Główny Urząd Statystyczny 2024 r., <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/struktura-ludnosci,16,1.html> [dostęp: 21.11.2025].
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160000357> [dostęp: 28.11.2025].
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 3.02.2026].
- Orphanet MSUD** <https://www.orpha.net/en/disease/detail/511> [dostęp: 21.11.2025].
- Romanowska H. 2023** Romanowska H.: Żywnienie pozajelitowe wskazania, cele, metody. Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, 2023, https://grupamedica.pl/wp-content/uploads/2023/02/2.-Zywnienie-pozajelitowe_H.Romanowska.pdf [dostęp: 26.11.2025].
- RP AOTMiT nr 58/2022** Rekomendacja nr 58/2022 z dnia 15 czerwca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/034/REK/2022%2006%2015%20BP%20Rekomendacja%20nr%2058_2022%20MSUD_egz_do_BIP.pdf [dostęp: 26.11.2025].
- Rządowy program badań przesiewowych noworodków** Rządowy program badań przesiewowych noworodków na lata 2019–2026, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2026> [dostęp: 17.11.2025].
- Ustawa z dnia 12 maja 2011 r.** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/refundacja-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-17712396> [dostęp: 26.11.2025].

9. Załączniki

9.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie choroby syropu klonowego (MSUD)

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
The Genetic Metabolic Dietitians International and Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative GMDI/ERC 2014 Międzynarodowe Link	Acute dietary treatment recommendations: • Provide aggressive nutrition management during illness or at first presentation to prevent or reverse catabolism and promote anabolism by supplying: adequate energy (up to 150% of usual energy intake); BCAA-free protein (increased to replace BCAA-containing intact protein); fluid (up to 150 mL/kg with careful monitoring of electrolytes and possible cerebral edema); and electrolytes and insulin (if needed) (B.I). • Use parenteral nutrition alone (providing BCAA-free amino acids, lipids and/or glucose) or in conjunction with enteral feedings, when necessary (B.II). • Include nutritional intervention when dialysis, hemoperfusion or similar treatment is necessary to lower plasma BCAA and remove toxic metabolites (C.II). • Monitor BCAA, acid–base balance, urine a-ketoacids, blood glucose and clinical symptoms closely during illness – if hemofiltration or dialysis is necessary, blood gas, hematocrit, total protein, sodium, calcium, phosphorus, urea, and creatinine should also be monitored (B.I). • Add ILE and VAL, even if they are already in the 200–400 µmol/L range, to help lower elevated plasma LEU into the treatment range (B.II). • Reintroduce intact protein (or complete amino acid mixtures) when elevated plasma LEU approaches the upper limit of the treatment range: 200 Imol/L for infants and children ≤5 years of age; and 300 Imol/L for individuals >5 years of age (B.I). • Consider use of breast milk (mean LEU concentration of 1 mg/mL) as a source of intact protein (and BCAA) in the dietary management of infants with MSUD if there is frequent anthropometric, clinical, and laboratory monitoring of the infant and mother has adequate milk production (D.I). • Manage mild illnesses with patient-specific sick-day instructions to include reduction of intact protein by 50–100% for 24–48 h by replacement with additional BCAA-free medical food, adequate hydration, addition of non-protein energy sources, and close monitoring (D.II). Recommendation rating: A – Strong: The benefits clearly exceed the harms (or the harms clearly exceed the benefits in the case of a strong negative recommendation); and the quality of the supporting evidence is excellent/good. In some clearly identified circumstances, strong recommendations may be made based on lesser evidence when high-quality evidence is impossible to obtain and the anticipated benefits strongly outweigh the harms. B – Fair: The benefits exceed the harms (or the harms clearly exceed the benefits in the case of a negative recommendation), but the quality of evidence is not as strong as “A”. In some clearly identified circumstances, recommendations may be made based on lesser evidence when high-quality evidence is impossible to obtain and the anticipated benefits outweigh the harms. C – Weak: The quality of evidence that exists is suspect or well-done studies show little clear advantage for one recommendation over another. D – Consensus Expert opinion supports the recommendation even though the available scientific evidence did not present consistent results, or controlled trials were lacking. Clinical action/application: I – Imperative The recommendation is broadly applicable to the target population without conditions. An imperative recommendation can be stated in “require,” or “must,” or “should achieve certain goals,” terminology. II – Conditional The recommendation clearly defines a specific situation that limits its applicability. A conditional recommendation can be stated in “if/then” terminology.
Maladies rares Hérititaires du Métabolisme G2M 2022 Francuskie Link	Patients with risk of coma, cerebral oedema: • No natural proteins: stop feeding with normal food – specific low-protein food allowed. • Infusion using 10% glucose with standard electrolyte additions (never pure 10% glucose) + infusion using a Y-Set of 20% lipids. • If there are no gastrointestinal disorders and if the preparation is available: instead of infusion, emergency diet by continuous enteral feeding using nasogastric tube or gastrostomy. • Specific amino acids mixtures or blends for MSUD – mandatory. • Supplement with valine (50 mg capsules) and isoleucine (50 mg capsules) if available. • Treatment of the potential intercurrent infection. Coma, altered mental status, ataxia or worsening: • Increase the concentration of the infusion (risk of cerebral oedema) while maintaining intake of glucose, lipids and sodium, potassium and calcium according to serum electrolytes + normal saline (NaCl 0,9%) in parallel with glucose solution using a Y-Set to give a total intake of 1,5 L/m² of BSA/day. • Maintain continuous administration of the AA mixture via NG tube. • Continuous haemofiltration for a minimum of 24 hours.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
British Inherited Metabolic Diseases Group BIMDG 2015/2018 Brytyjskie Link/Link	MSUD dietetic management pathway in symptomatic infant: • stop breast feeding (continue expressing) and/or standard formula feeds; • commence branch chain amino acid free infant formula – MSUD Anamix Infant; • commence isoleucine and valine supplements; • consider dialysis/haemofiltration dependent on clinical condition and blood leucine level; • promote anabolism: provide >120 kcal/kg/day; • provide enteral feeding – not fluid restricted 150 – 180 ml/kg or fluid restricted; • monitor BCAA levels daily. MSUD dietetic management pathway in asymptomatic infant: • stop breast feeding (continue expressing) and/or standard formula feeds for a maximum of 24 hours depending on leucine levels; • commence branch chain amino acid free (BCAA free) infant formula; • commence isoleucine and valine supplements; • promote anabolism: >100 kcal/kg/day; • provide enteral feeding – not fluid restricted 150 – 180 ml/kg; • monitor BCAA levels daily.
New England Consortium of Metabolic Programs 2020 Amerykańskie Link	Recommendations for patients with signs of cerebral edema • <u>Eliminate leucine by stopping intake of all natural protein:</u> ◦ a specialized BCAA-free MSUD formula should be started as soon as possible; ◦ if the patient is unable to take a MSUD formula orally or by nasogastric tube, consider a specialized branched-chain amino acid-free parenteral solution; • <u>Provide hydration and high caloric supplementation:</u> ◦ the preferred calorie source is BCAA-free MSUD formula administered enterally, either oral or via nasogastric tube; ◦ If BCAA-free MSUD formula is not available or not tolerated, intravenous fluids should be used – high dextrose-containing fluids with the addition of electrolytes; ◦ an intravenous lipid infusion should be considered to provide increased calories; • <u>Correct metabolic abnormalities:</u> ◦ maintain serum sodium at 140-145 mEq/L; ◦ measure plasma amino acids every 24 hours; ◦ supplement isoleucine and valine; ◦ if blood glucose rises > 200 mg/dL with IV dextrose infusion, begin insulin infusion; • <u>Monitor/treat cerebral edema:</u> If cerebral edema is confirmed: ◦ order and start hemodialysis ASAP; ◦ infuse mannitol at 1- 2 grams/kg over 30-40 minutes; ◦ add IV lasix for diuresis, but carefully monitor serum sodium; • <u>Other considerations during metabolic crises:</u> ◦ vomiting – use Zofran; ◦ acute pancreatitis – monitor serum amylase and lipase; • <u>Treat precipitating factor(s):</u> ◦ monitor for factors that can precipitate metabolic decompensation, such as infection, surgery, hormonal changes, and dietary changes; • <u>Cofactor supplementation</u> – thiamine supplementation if needed.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.2. Strategia wyszukiwania

Tabela 9. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Maapliv w bazie Cochrane Library

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (19.11.2025 r.)
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 924 223
#2	Maapliv OR BCAA-free amino acids	3
#3	"maple syrup urine disease" OR "MSUD" OR "branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase deficiency" OR "branched chain alpha keto acid dehydrogenase deficiency" OR "BCKD deficiency"	1 422

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (19.11.2025 r.)
#4	#1 AND #2 AND #3	3

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 10. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Maapliv w bazie Medline via PubMed

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (18.11.2025 r.)
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 337 867
#2	Maapliv OR BCAA-free amino acids or BCAA free amino acids or BCAA-free amino acid solution or branched-chain amino acid free	5 287
#3	"maple syrup urine disease" OR "MSUD" OR "branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase deficiency" OR "branched chain alpha keto acid dehydrogenase deficiency" OR "BCKD deficiency"	1 783
#4	#1 AND #2 AND #3	2

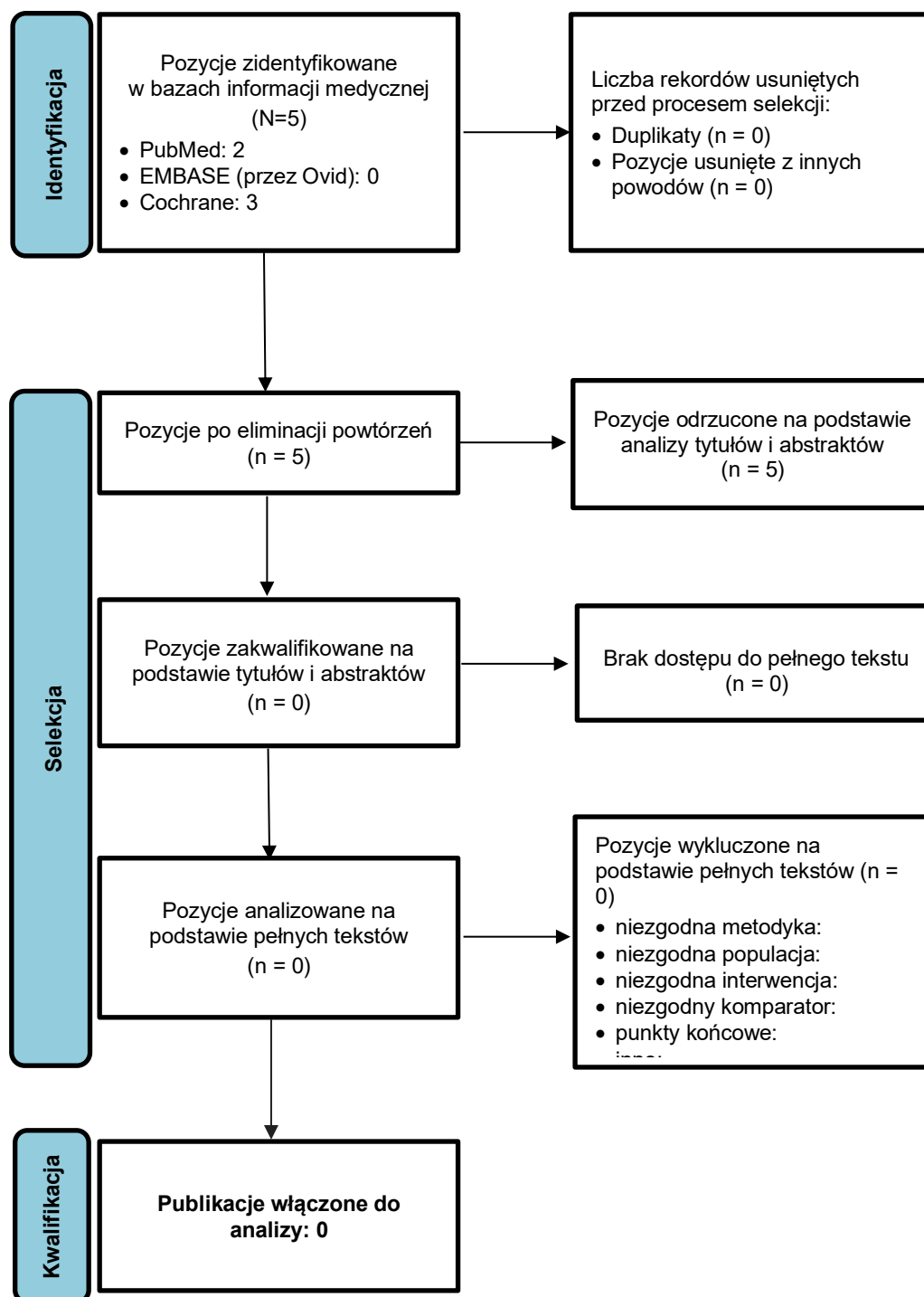
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 11. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Maapliv w bazie Embase via Ovid

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (18.11.2025)
#1	"random*".af.	2 854 445
#2	randomized controlled trial.af.	1 441 698
#3	controlled clinical trial.af.	502 231
#4	placebo.af.	648 841
#5	clinical trials.af.	1 148 737
#6	(Maapliv OR BCAA-free amino acids or BCAA free amino acids or BCAA-free amino acid solution or branched-chain amino acid free).af.	18
#7	(maple syrup urine disease OR MSUD OR branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase deficiency OR branched chain alpha keto acid dehydrogenase deficiency OR BCKD deficiency).af.	2 757
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3 938 474
#9	#6 AND #7 AND #8	0

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3. Diagram selekcji publikacji



9.4. Kryteria populacji docelowej

Tabela 12. Kluczowe kryteria populacji docelowej na podstawie badań Servais 2013, de Lonlay 2021, Alili 2022, Sanchez-Pintos 2022 i ChPL Maapliv

Badania włączone do przeglądu	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Pacjenci od okresu noworodkowego do wieku dorosłego.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Maapliv jest wskazany w leczeniu choroby syropu klonowego (ang. <i>maple syrup urine disease</i> , MSUD) manifestującej się ostrym epizodem dekompensacji u pacjentów od urodzenia (...)”
Biochemicznie potwierdzona diagnoza MSUD.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Maapliv jest wskazany w leczeniu choroby syropu klonowego (ang. <i>maple syrup urine disease</i> , MSUD) manifestującej się ostrym epizodem dekompensacji u pacjentów od urodzenia (...)”
Epizod dekompensacji metabolicznej zdefiniowany jako: - stężenie leucyny w osoczu >381 $\mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL) przy przyjęciu do szpitala (De Lonlay, Alili, Sanchez-Pintos); - pogorszenie stanu klinicznego z anoreksją lub nietolerancją pokarmową, biegunką, infekcją lub stężeniem leucyny w osoczu pomiędzy 763 $\mu\text{mol/L}$ (10mg/dL), a 1525 $\mu\text{mol/L}$ (20 mg/dL) (Servais).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania „Leczenie produktem leczniczym Maapliv można kontynuować do momentu ustąpienia epizodu dekompensacji (stężenie leucyny w osoczu poniżej 381 $\mu\text{mol/L}$).”
Co najmniej jeden epizod dekompensacji wymagający >24 h pobytu w szpitalu (de Lonlay, Alili, Sanchez-Pintos).	Brak odniesienia w ChPL.
Przynajmniej jedno oznaczenie poziomu leucyny po przyjęciu do szpitala (de Lonlay i Alili).	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Brak klinicznego lub biochemicznego epizodu dekompensacji.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania „Leczenie produktem leczniczym Maapliv można kontynuować do momentu ustąpienia epizodu dekompensacji (stężenie leucyny w osoczu poniżej 381 $\mu\text{mol/L}$).”
Brak pomiarów poziomu leucyny w osoczu po przyjęciu do szpitala (de Lonlay, Alili).	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Maapliv i ChPL Maapliv.

9.5. Ocena jakości badań

Tabela 13. Ocena jakości badań wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny			
	Servais 2013	de Lonlay 2021	Alili 2022	Sanchez-Pintos 2022
Czy badanie było wieloośrodkowe?	Nie	Tak	Tak	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Nie	Tak	Tak	Nie
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy badanie było prospektywne?	Nie	Nie	Tak	Nie
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Nie	Nie	Nie	Nie
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Nie	Nie	Tak	Nie

9.6. **Strategia wyszukiwania HTA**

Tabela 14. Tabela 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Maaliv (data ostatniego wyszukiwania: 21.11.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 990 270
#2	BCAA-free amino acids OR Maapliv	16
#3	#1 AND #2	0

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.7. Diagram selekcji publikacji HTA

