



## **Rekomendacja nr 36/2018**

**z dnia 12 kwietnia 2018r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD gel, proszek, saszetki à 24g; we wskazaniu choroba syropu klonowego**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD gel, proszek, saszetki à 24g; we wskazaniu choroba syropu klonowego.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu MSUD gel we wnioskowanym wskazaniu.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne w omawianych wskazaniach zalecają stosowanie diety polegającej na odpowiedniej podaży egzogennych aminokwasów wolnych od BCAA,. Oceniany środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz), dzięki odpowiednim proporcjom makroskładników, może stanowić uzupełnienie zbilansowanej diety.

Istotnym aspektem wpływającym na pozytywną rekomendację Prezesa Agencji jest fakt, że produkt ten stosowany będzie głównie w populacji pediatrycznej, w której utrzymanie zbilansowanej diety może być utrudnione. Oceniany produkt leczniczy może zatem stanowić poszerzenie dostępnych opcji żywieniowych dla wskazanej grupy pacjentów.

Niemniej jednak należy wskazać, że w ramach przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono badań możliwych do włączenia do przeglądu, które dostarczałyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego produktu. Odnalezione publikacje dotyczyły innych produktów stosowanych w omawianych wskazaniach. Wyniki odnalezionych publikacji wskazują na możliwe korzyści ze stosowania preparatu w zakresie obniżenia i stabilizacji poziomu leucyny.

W zakresie danych kosztowych dostępne dane dotyczące stosowania preparatu MSUD Anamix Infant oraz liczebność populacji docelowej pozwalają przypuszczać, że obciążenie płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanego środka nie będzie nadmierne.



## **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD gel, proszek, saszetki à 24g; we wskazaniu choroba syropu klonowego, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2016 r. poz. 1793 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.).

## **Problem zdrowotny**

Choroba syropu klonowego (MSUD) (ang. maple syrup urine disease) jest wrodzoną wadą metabolizmu, w wyniku której organizm nie jest w stanie prawidłowo rozkładać aminokwasów rozgałęzionych takich jak leucyna, izoleucyna i walina. Przyczyną choroby jest niedobór lub brak aktywności kilku enzymów, a dokładniej całego kompleksu enzymatycznego – tak zwanej dehydrogenazy rozgałęzionych  $\alpha$ -ketokwasów, które w organizmie odpowiadają za rozkład aminokwasów rozgałęzionych. W MSUD zahamowanie reakcji biochemicznych na poziomie dehydrogenazy rozgałęzionych  $\alpha$ -ketokwasów powoduje gromadzenie się zarówno  $\alpha$ -ketokwasów, jak i leucyny, izoleucyny i waliny we krwi, w płynie mózgowo-rdzeniowym i moczu, a to z kolei wywołuje objawy chorobowe i często prowadzi do zespołu intoksykacji.

Choroba ta jest dość rzadka. Dotyka około 1 na 185 000 dzieci na całym świecie. W Polsce choroba ta wykrywana jest w badaniu przesiewowym, natomiast jej częstotliwość wynosi 1 : 250 000.

## **Alternatywna technologia medyczna**

Według wytycznych praktyki klinicznej kluczową rolę w postępowaniu medycznym u pacjentów z MSUD odgrywa dieta, polegająca na odpowiedniej podaży egzogennych aminokwasów wolnych od BCAA, odpowiedniej podaży płynów, zapewnieniu właściwego bilansu energetycznego i równowagi kwasowo-zasadowej, oraz stabilizacji innych parametrów biochemicznych.

Dane z Ministerstwa Zdrowia, wskazują, że w ocenianym wskazaniu w ramach importu docelowego sprowadzane były także inne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) takie jak: Basic-P, ILV M2, Isoleucine 50, Valine 50, Milupa MSUD 2 Prima, Milupa MSUD 3 Advanta, MSUD Anamix Junior, MSUD Anamix Junior LQ, MSUD Cooler 10, MSUD Cooler 15, MSUD Cooler 20, MSUD Express 15, MSUD Express 20, MSUD Lophlex LQ Juicy Berries, MSUD Maxamaid.

## **Opis wnioskowanego świadczenia**

MSUD gel to niearomatyzowana substytut białka niezawierający leucyny, izoleucyny i waliny, zawierający egzogenne i endogenne aminokwasy, węglowodany, witaminy, minerały oraz pierwiastki śladowe..

Produkt przeznaczony jest do dietetycznego leczenia choroby syropu klonowego (MSUD) u dzieci w wieku od 6 miesiąca do 10 roku życia. Każda saszetka MSUD gel zawiera 24 g proszku.

## **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 informacji o efektywności klinicznej bezpośrednio odnoszących się do preparatów stanowiących przedmiot zlecenia, tj. MSUD gel. Odnaleziono natomiast badania odnoszące się do podobnych do wnioskowanych preparatów spożywczych stosowanych w leczeniu MSUD:

- Vliet 2014 – przegląd systematyczny dotyczący zasadności stosowania preparatów monoaminokwasowych w leczeniu MSUD. Przegląd dotyczył analizy suplementacji pojedynczych aminokwasów (dla MSUD: Isoleucine + Valine) w aminoacydopatiach. Jednym z ocenianych wskazań był MSUD (populacja ogólna z tym rozpoznaniem). włączono 35 artykułów. Brak informacji o jakości badań i liczbie badań dla MSUD.
- Hallam 2005 – badanie obserwacyjne oceniające skuteczności i tolerancję preparatu MSUD express®. Do badania włączono czterech pacjentów z MSUD (w wieku 16-41 lat). Wszyscy pacjenci byli na diecie niskobiałkowej (zakres 8-18 g białka naturalnego / dzień) oraz suplementowani substytutem białkowym bez dodatku BCAA – MSUD Aid III w dawce 70-80 g / dzień.
- Morton 2002 – ocena diagnostyki i leczenia u dzieci z MSUD. W badaniu udział wzięło 39 pacjentów.
- Jouvet 2001 – badanie jednoramienne kohortowe oceniające skuteczności i tolerancję terapii skojarzonych u noworodków i dzieci z MSUD. Do badania włączono sześciu noworodków i sześcioro dzieci z ostrą dekomensacją MSUD

### *Skuteczność*

#### Vliet 2014

Przegląd Van Vliet 2014 wskazuje na zasadność stosowania preparatów monoaminokwasowych w leczeniu MSUD. Dla pacjentów z MSUD zalecana jest dieta z ograniczeniem podaży BCAA jednak z równoczesną suplementacją izoleucyny i waliny. Długotrwałe niedobory obu aminokwasów mogą skutkować acrodermatitis enteropathica-like syndromes. W ośrodkach gdzie stosuje się powyższą suplementację częstość występowania acrodermatitis enteropathica znacznie się obniżyła u pacjentów z MSUD. Izoleucyna i walina stosowana jest w celu zahamowania wzrostu stężenia leucyny w mózgu i występowania w skutek tego encefalopatii. Stosowanie suplementacji izoleucyną i walina u pacjentów z MSUD obniżało częstotliwość zapalenia skóry.

#### Hallam 2005

Na początku badania średnie (zakres) z ośmiu poprzednich stężeń leucyny (przy wcześniejszym stosowaniu preparatu MSUD Aid III) wyniosło 564  $\mu\text{mol/l}$  (430-817  $\mu\text{mol/l}$ ), a podczas badania (przy zastosowaniu MSUD express®) wyniosło 382  $\mu\text{mol/l}$  (181-603  $\mu\text{mol/l}$ ). Średni procentowy spadek średnich stężeń leucyny wyniósł 32%.

U pacjentów 2, 3 i 4 niski poziom leucyny spowodował wzrost w dziennym spożyciu białka naturalnego. MSUD Express został oceniony jako "doskonały" lub "dobry" przez wszystkich pacjentów na podstawie wyglądu, smaku, zapachu i tekstury. Wszyscy pacjenci uznali produkt MSUD express® za "łatwy" lub "bardzo łatwy" w przygotowaniu zarówno w domu jak i poza nim.

### Morton 2002

MSUD zostało zidentyfikowane u osiemnastu noworodków z grupy wysokiego ryzyka (n = 39) w wieku od 12 do 24 godzin po narodzinach za pomocą analizy aminokwasów w osoczu lub za pomocą bibuły filtracyjnej. Stosunek molowy leucyny do alaniny w osoczu wahał się od 1,3 do 12,4 w porównaniu z grupą kontrolną (0,12 do 0,53). Żadne z niemowląt, u których zdiagnozowano MSUD przed 3 dniem życia i zastosowano protokół leczenia nie zachorowało podczas okresu noworodkowego, a 16 z 18 było leczonych bez hospitalizacji.

Zastosowanie protokołu leczenia pozwoliło na usunięcie toksycznych związków u 18 niemowląt (włączonych dodatkowo do badania) i szybki ich powrót do zdrowia. U wszystkich niemowląt stężenie leucyny w osoczu zmniejszyło się do <400 µmol/l między 2 a 4 dniem po diagnozie. Wskaźniki spadku stężenia leucyny w osoczu za pomocą kombinacji żywienia dojelitowego i pozajelitowego były wyższe niż przed dializą lub hemoperfuzją. Zapobieganie ostrym niedoborom izoleucyny, waliny i innych niedoborów aminokwasów za pomocą odpowiednich suplementów pozwoliło na utrzymujące się obniżenie poziomów leucyny w osoczu do zakresu terapeutycznego od 100 do 300 µmol/l, a następnie wprowadzenie diety leucynowej.

Obserwacja 36 niemowląt powyżej 219 pacjento-lat wykazała, że chociaż częste infekcje powodują utratę kontroli metabolicznej, ogólny wskaźnik hospitalizacji po okresie noworodkowym wyniósł tylko 0,56 dni na pacjenta na rok obserwacji, a wyniki rozwojowe były jednakowo dobre. Czterech pacjentów rozwinęło zagrażający życiu obrzęk mózgu w wyniku zatrucia metabolicznego wywołanego infekcją, ale wszyscy wyzdrowieli. Każdy z tych czterech pacjentów wykazał, że ostry spadek stężenia sodu w osoczu i osmolarność osocza są związane z szybkim postępem obrzęku mózgu podczas ostrego przebiegu chorób.

### Jouvet 2001

11 z 12 pacjentów przeżyło. Jedno dziecko miało dwa ostre epizody w wieku 6 i 9 lat. Ośmiu pacjentów uzyskało prawidłową ocenę kategorii czynnościowej mózgu. We wszystkich przypadkach poziom leucyny w osoczu zmniejszał się zgodnie z trybem logarytmicznym w ciągu 11-24 h hemodiafiltracji w połączeniu ze wsparciem żywieniowym, podczas gdy w samym odżywianiu po zatrzymaniu CEC-RT spadek stężenia leucyny w osoczu był wolniejszy. Ośmiu pacjentów było suplementowanych walina i izoleucyną o średnie wartości plazmy wynoszące  $177 \pm 92$  i  $68 \pm 66$ , odpowiednio.

### *Bezpieczeństwo*

W odnalezionych badaniach, włączonych do analizy klinicznej, brak jest danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktów spożywczych stosowanych we wskazaniu MSUD.

Nie odnaleziono komunikatów ani ocen postmarketingowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów MSUD gel na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) ani Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA).

Zgodnie z informacją od producenta preparat może być podawany wyłącznie dzieciom ze zdiagnozowaną chorobą syropu klonowego pod ścisłą kontrolą medyczną. Odpowiedni dla dzieci od 6 miesięcy do 10 lat. Dieta musi być uzupełniona naturalnym białkiem, wodą i innymi składnikami odżywczymi w celu dostarczenia leucyny, izoleucyny i waliny oraz płynów i ogólnych wymaganych substancji odżywczych. Nie nadaje się jako jedyne źródło pożywienia. Tylko do użytku dojelitowego.

### *Ograniczenia*

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań oceniających wnioskowany preparat. Odnalezione badania dotyczą innego śspz o zbliżonym składzie i również wskazanym do stosowania w leczeniu choroby syropu klonowego. Należy także zaznaczyć, że włączone do analizy badania stanowiły głównie badania obserwacyjne o niskiej wiarygodności. Niemniej jednak ze względu na rzadkie występowanie choroby utrudnione jest przeprowadzenie wysokiej jakości badania randomizowanego.

Istotnym ograniczeniem analizy jest także brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu MSUD gel.

### **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 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).*

*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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby w sposób wiarygodny przeprowadzić analizę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia. W związku z powyższym ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym produktem leczniczym.

Z otrzymanych danych wynika, że w latach 2015-2017 zrefundowano łącznie 30 opakowań środka MSUD gel za łączną kwotę 7 590 PLN netto. Refundacja dotyczyła preparatów wyłącznie we wskazaniu choroba syropu klonowego. Z otrzymanych danych wynika, że średnia koszt poniesiony na refundację jednego opakowania MSUD gel wynosi 253,00 PLN netto.

Z danych Ministerstwa Zdrowia wynika, że w latach 2015-2017 sprowadzono łącznie 2894 opakowania pozostałych śspz. Cena jednostkowa za opakowanie wahała się w przedziale 253 – 5340 zł. Łączna kwota refundacji sprowadzonych środków wynosiła 2 902 954,75zł

### *Ograniczenia analizy*

Podana kwota dot. refundacji produktu MSUD gel a nie kosztów związanych z dystrybucją produktów, w z związku z czym kwota refundacji poniesiona przez płatnika publicznego w niniejszym

roku była prawdopodobnie wyższa niż to wynika z udostępnionych danych i jednocześnie trudna do dokładnego oszacowania, ze względu na fakt, iż śsspż w ramach importu docelowego mogą być sprowadzane zarówno za pośrednictwem aptek ogólnodostępnych, jak i aptek szpitalnych. Sposób sprowadzenia produktu warunkuje natomiast sposób finansowania danego produktu, a tym samym ostateczną wielkość wydatków płatnika publicznego poniesionych na refundację.

**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 2016 r., poz. 1536 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.*

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.*

Z powodu braku danych dotyczących przyszłej populacji docelowej (eksperti nie podali wystarczających informacji o liczbie pacjentów, u których można byłoby zastosować ocenianą technologię, natomiast dane Ministerstwa Zdrowia podano jedynie dla jednego roku, co uniemożliwiało ewentualne wyznaczenie linii trendu), odstąpiono od szacowania wydatków ponoszonych na refundację ocenianej technologii medycznej w kolejnych latach.

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

**Uwagi do zapisów 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**

W toku wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne następujących organizacji:

- British Inherited Metabolic Diseases Group - BIMDG 2017
- Southeast Regional Genetics Network /Genetic Metabolic Dietitians International – SERN/GMDI 2008
- Amerykańska grupa ekspertów- AGE 2013
- New England Consortium of Metabolic Programs - NECMP 2013

Według wytycznych praktyki klinicznej kluczową rolę w postępowaniu medycznym u pacjentów z MSUD odgrywa dieta, polegająca na odpowiedniej podaży egzogennych aminokwasów wolnych od BCAA, odpowiedniej podaży płynów, zapewnieniu właściwego bilansu energetycznego i równowagi kwasowo-zasadowej, oraz stabilizacji innych parametrów biochemicznych. Suplementacja preparatami zawierającymi izoleucynę i walinę jest wskazana w przypadku, gdy ich stężenie w osoczu spadnie poniżej dopuszczalnej granicy, co może skutkować upośledzeniem procesów anabolicznych. Pacjenci z MSUD w stanie ostrym wymagają leczenia za pomocą dializ, żywienia pozajelitowego bądź żywienia przez zgłębnik.

W jednej z odnalezionych rekomendacji (BIMDG 2017) wymienia się preparat – MSUD Anamix Infant jako opcję terapeutyczną w chorobie syropu klonowego (MSUD).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej ocenianej technologii medycznej.

## **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.01.2018. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.517.2018.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: MSUD gel, proszek, proszek, saszetki à 24g; we wskazaniu: choroba syropu klonowego.przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod., na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2015 r. poz. 581 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 39/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD gel we wskazaniu: choroba syropu klonowego

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD gel we wskazaniu: choroba syropu klonowego

2. Raport nr OT.4311.7.2018, „Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego: MSUD gel, we wskazaniu: choroba syropu klonowego”, data ukończenia: 28 marca 2018 r.