



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**MSUD Anamix Infant, MSUD Anamix Junior,
MSUD Anamix Junior LQ, MSUD Gel,
MSUD Cooler, MSUD Express,
MSUD Lophlex LQ
we wskazaniach
choroba syropu klonowego
deficyt beta-ketotiolazy
deficyt hydrolazy 3-hydroksyizobutyrylo-CoA**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.4.2022

Data ukończenia: 08.06.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2020 r. poz. 2176, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913, 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 czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

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 2020 r. poz. 2176, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1781).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913, z późn. zm.).

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

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

Wykaz skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCAA	aminokwasy rozgałęzione (ang. <i>branched-chain amino acid</i> , BCAA)
bd	brak danych
BKD	deficyt beta-ketotiolazy
BIMDG	British Inherited Metabolic Disease Group
HIBCH	deficyt hydrolazy 3-hydroksybutyrylo-CoA
i.v.	dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MSUD	choroba syropu klonowego (ang. <i>maple syrup urine disease</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NECMP	New England Consortium of Metabolic Programs
NNH / NNTH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT / NNTB	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat, number of patients that need to be treated for one of them to benefit</i>)
p.o.	doustnie
PLC	placebo
PS	przeгляд systematyczny
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
s.c.	podskórnice (łac. <i>sub cutis</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SERN	Southeast Regional Genetics Network
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniodawcy
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji	10
4. Interwencja oceniana	12
4.1. Technologia oceniana	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	17
5. Opinie ekspertów klinicznych	21
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	23
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	28
8. Alternatywne technologie medyczne	29
9. Wskazanie dowodów naukowych.....	30
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	30
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
9.3. Dodatkowe informacje.....	36
9.4. Ograniczenia badań i analizy	37
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 38	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	38
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	40
11. Kluczowe informacje i wnioski	41
12. Źródła.....	44
13. Załączniki.....	46
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	46

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR), 31.03.2022
i znak pisma zlecającego: PLD.45341.360.2022.1.KB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD Anamix Infant, MSUD Anamix Junior, MSUD Anamix Junior LQ, MSUD Gel, MSUD Cooler, MSUD Express, MSUD Lophlex LQ w wskazaniach: choroba syropu klonowego, deficyt beta-ketotiolazy, deficyt hydrolazy 3-hydroksyizobutyrylo-CoA; sprowadzane z zagranicy w oparciu o art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2020 r. poz. 2021 z późn. zm.)

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- MSUD Anamix Infant;
 - MSUD Anamix Junior;
 - MSUD Anamix Junior LQ;
 - MSUD Gel;
 - MSUD Cooler;
 - MSUD Express;
 - MSUD Lophlex LQ;
-

Do finansowania we wskazaniu:

- choroba syropu klonowego;
 - deficyt beta-ketotiolazy;
 - deficyt hydrolazy 3-hydroksyizobutyrylo-CoA;
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem znak: PLD.45341.360.2022.1.KB, z dn. 31.03.2022 r. Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- **MSUD Anamix Infant;**
- **MSUD Anamix Junior;**
- **MSUD Anamix Junior LQ;**
- **MSUD Gel;**
- **MSUD Cooler;**
- **MSUD Express;**
- **MSUD Lophlex LQ**

we wskazaniach:

- choroba syropu klonowego,
- deficyt beta-ketotiolazy,
- deficyt hydrolazy 3-hydroksybutyrylo-CoA.

W toku prac agencji stwierdzono, iż wskazany w powyższym piśmie problem zdrowotny: „deficyt hydrolazy

3-hydroksybutyrylo-CoA” jest błędny. Dodatkowo, wg danych przekazanych w powyższym piśmie, w analizowanych wskazaniach oprócz ocenianych interwencji sprowadzono w 2021 r. w ramach importu docelowego także śsspz: Isoleucine 50, Valine 50, Basic -p oraz Fruiti Vits. Dodatkowo Ministerstwo Zdrowia pismem znak: PLD.45341.360.2022.3.KB z dnia 10.05.2022 zwróciło się do Agencji w sprawie wskazania terminu realizacji zlecenia.

W dniu .18.05.2022 r. pismem znak: OT.4211.4.2022.JC.7, Agencja poprosiła o wyjaśnienie wątpliwości dotyczących wskazania, przekazanie dodatkowych danych dotyczących refundacji preparatów: Isoleucine 50, Valine 50, Basic -p oraz Fruiti Vits oraz wskazała termin realizacji zlecenia. Ministerstwo Zdrowia pismem znak: PLD.45341.360.2022.4.KB z dnia 24.05.2022 przekazało odpowiedź, w której wskazano prawidłowe wskazanie: „deficyt hydrolazy 3-hydroksy**izo**butyrylo-CoA” i przekazano dane refundacyjne dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Isoleucine 50, Valine 50, Basic-P, Fruiti Vits.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Choroba Syropu Klonowego

Definicja

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, dokładniej mówiąc całego kompleksu enzymatycznego – tak zwanej dehydrogenazy rozgałęzionych α -ketokwasów, które w organizmie odpowiadają za rozkład aminokwasów rozgałęzionych. Zaburzenie wywołane jest mutacją w obrębie genów: BCKDHB, BCKDHA, DBT. W MSUD zahamowanie reakcji biochemicznych na poziomie dehydrogenazy rozgałęzionych α -ketokwasów powoduje gromadzenie się zarówno α -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.

Epidemiologia

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. Nazwa choroby syropu klonowego związana jest z charakterystyczną oznaką schorzenia – moczem, którego zapach przypomina woń otrzymywanego z syropu z klonu kanadyjskiego.

Etiopatogeneza

Choroba syropu klonowego jest dziedziczna i dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Oznacza to, że aby pojawiło się ryzyko wystąpienia tej choroby u dziecka, zarówno matka jak i ojciec mogą być zdrowi, ale muszą być nosicielami wadliwego genu. W przypadku otrzymania przez dziecko obu kopii wadliwego genu po rodzicach, zachorowanie przez nie jest w 100% pewne. Natomiast jeżeli otrzyma tylko jedną kopię genu od matki lub ojca, zostaje wtedy kolejnym nosicielem choroby i może przekazać ją swojemu potomstwu. Obydwie kopie wadliwego genu powodują brak enzymu dehydrogenazy α -ketokwasów aminokwasów rozgałęzionych (BCKAD), który bierze udział w rozkładzie aminokwasów rozgałęzionych.

Klasyfikacja

Wyróżnia się kilka odmian choroby:

- klasyczną – stężenie aminokwasów rozgałęzionych (zwłaszcza leucyny) wzrasta we krwi do wartości 1000 – 5000 $\mu\text{mol/L}$. Aktywność enzymu BCKAD wynosi od 0 do 2% normy. Początkowo choroba nie daje objawów. U noworodka nie obserwuje się żadnych niepokojących zmian. Pojawiają się one jednak już po kilku dniach. Dziecko nie ma siły ssać piersi mamy, jest apatyczne. Jego waga spada, dręczą go bezdechy i napady drgawek. Niektóre dzieci zapadają w śpiączkę.
- przerywaną – aktywność enzymu BCKAD wynosi 5 –20% normy. Tylko w czasie ostrej dekompensacji wzrasta stężenie leucyny do wartości 400 – 2000 $\mu\text{mol/L}$. Podobnie jak w przypadku formy klasycznej choroby syropu klonowego, tak i w przypadku postaci przerywanej początkowo nie występują kłopoty zdrowotne, wskazujące na tę wadę. Tym razem jednak pierwsze objawy pojawiają się dopiero po kilku miesiącach, często na skutek dużego stresu u dziecka, szczepienia, rozszerzenia jego diety. Ogólny rozwój dziecka jest prawidłowy, jednak kolejne stresujące sytuacje mogą spowodować nawroty. Ta forma choroby objawia się między 5 miesiącem a 2. rokiem życia dziecka.
- pośrednią – stężenie leucyny wzrasta do 50 – 1000 $\mu\text{mol/L}$. Aktywność BCKAD mieści się w granicach 3-30% normy. Oprócz rzadko pojawiających się, nieznacznych opóźnień w rozwoju dziecka ta postać choroby syropu klonowego nie daje żadnych objawów. W związku z tym jest również rzadko diagnozowana.
- tiamino zależną – stężenie leucyny i aktywność BCKAD występuje podobnie jak w przypadku postaci pośredniej. Bardzo podobna do postaci pośredniej. Przebiega bezobjawowo, a jej leczenie umożliwia podawanie choremu dziecku witaminy B1, obniżającej stężenie aminokwasów rozgałęzionych w organizmie.

Obraz kliniczny i rozpoznanie

Chorobę rozpoznaje się na podstawie stwierdzenia obecności kwasów organicznych (kwasu α - keto-izokapronowego (KIC), kwasu α - keto-metylwalerianowego (KMV), kwasu α - keto-izowalerianowego (KIV)) w surowicy i moczu. Badanie wykonuje się metodą GC-MS. Natomiast metodą tandemowej spektrometrii masowej określa się wysokość stężenia w surowicy aminokwasów (leucyny, izoleucyny i waliny), co również jest podstawą do zdiagnozowania choroby. Chorobę syropu klonowego można też potwierdzić analizą aktywności enzymu BCKAD w leukocytach, a także w hodowli fibroblastów skóry dziecka.

Metody leczenia i rokowanie

W okresie wykrycia choroby zaleca się całkowite wyeliminowanie białka z diety. Leczenie polega zwykle na dożylnym dostarczaniu stężonych roztworów glukozy oraz lipidów do naczyń centralnych. W przypadku okazania się, że naturalne mechanizmy detoksykacji organizmu są niewystarczające, konieczne jest zastosowanie metod takich jak hemodializa lub dializa otrzewnowa w celu oczyszczenia organizmu dziecka z toksycznych produktów rozkładu aminokwasów. Po osiągnięciu wyrównania biochemicznego dalsze postępowanie polega na stosowaniu specjalnej diety o niskiej zawartości białka. Stopniowo można wprowadzać produkty naturalne bogate w białko. Niezbędne jest przestrzeganie diety, aby zapobiec uszkodzeniu układu nerwowego. Bardzo ważna jest również pomoc dietetyka oraz kontrola zarówno lekarska jak i rodzicielska. Skuteczność leczenia jest zróżnicowana, w zależności od głębokości defektu przemiany materii i od czasu rozpoczęcia terapii. Dzieci nieleczone umierają zwykle pod koniec pierwszego roku życia. Rozpoczęcie leczenia w pierwszym tygodniu życia w znacznym stopniu ogranicza skutki choroby. Odległe rokowanie w MSUD jest jednak niepewne.

Dieta w chorobie syropu klonowego

Osoba, u której występuje choroba syropu klonowego, musi bezwzględnie przez całe życie stosować dietę ograniczającą dostarczanie do ustroju produktów, które zawierają wskazane aminokwasy. Nie mogą one zostać całkowicie wyeliminowane, gdyż są związkami egzogennymi, czyli takimi, których organizm nie ma możliwości samodzielnie wytworzyć. Zachodzi więc konieczność dostarczania ich niewielkich ilości wraz z pożywieniem. Te konkretne aminokwasy wchodzą w organizmie w skład białek odpowiadających za szereg istotnych funkcji, w tym również budulcowych, co jest szczególnie istotne w przypadku dzieci. Ilość aminokwasów rozgałęzionych, jakie zostaną dostarczone do organizmu, należy ograniczyć jedynie do niezbędnego minimum, które pozwoli na zapewnienie prawidłowego wzrostu dziecka z tym schorzeniem. Dokładna ilość dobierana jest indywidualnie, istotne są tu takie wyznaczniki jak wiek, waga ciała, czy też poziom tolerancji. Zapewnienie odpowiedniego poziomu tych składników w pożywieniu pozwala na zabezpieczenie układu nerwowego przed uszkodzeniem. Pośród podstawowych źródeł leucyny, izoleucyny oraz waliny, dla osób z chorobą syropu klonowego wymienia się: warzywa oraz owoce, ziemniaki, niewielkie ilości kasz oraz mleka. Występuje w nich niska wartość biologiczna białka. Pośród produktów bezpiecznych, w których składzie nie występuje białko, lub są to śladowe ilości, znajdują się: miód, cukier, powidła, dżem, napary ziołowe, herbata, margaryna, smalec, oleje roślinne. Chory, absolutnie nie może spożywać następujących produktów: ryby, mięso, wędliny, mleko, jajka, sery oraz wszystkie produkty na ich bazie. Występuje w nich bowiem wysoka wartość biologiczna białka. Zalecane jest, aby osoba / dziecko chorujące na zespół syropu klonowego przebywało pod stałą kontrolą dietetyka, który będzie układał odpowiedni jadłospis. Dokładny skład diety uzależniony będzie od aktualnego stężenia aminokwasów w osoczu krwi dziecka. W diecie na stałe stosowane są preparaty tzw. białkozastępcze, w których składzie nie znajdujemy aminokwasów rozgałęzionych. Karmienie piersią dziecka z chorobą syropu klonowego nie jest całkowicie zabronione. Jednak wymaga ścisłej współpracy z lekarzem

[Kawalec 2013, Podebrad 1999].

Deficyt beta-ketotiolazy

Definicja

Niedobór beta-ketotiolazy (ang. beta-ketothiolase deficiency, BKD) jest dziedzicznym autosomalnie recesywnie zaburzeniem, w którym organizm nie jest w stanie skutecznie metabolizować aminokwasu izoleucyny. Zaburzenie to również upośledza zdolność organizmu do przetwarzania ketonów, które są cząsteczkami wytwarzanymi podczas rozkładu tłuszczów.

Epidemiologia

Szacowana częstość urodzeń waha się od 1/100 000 do 230 000 na całym świecie. W literaturze medycznej opisano mniej niż 250 osób z tą chorobą.

Etiopatogeneza

Choroba ta jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, co oznacza, że choroba pojawi się u osób ze zmutowanymi obiema kopiami genu. Każdy z rodziców osoby z chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie jest nosicielem jednej kopii zmutowanego genu, jednak zazwyczaj nie wykazują oni oznak i objawów choroby.

Niedobór beta-ketotiolazy jest spowodowany przez mutacje w genie ACAT1. Dostarcza on instrukcje dotyczące wytwarzania enzymu, który znajduje się w mitochondriach i odgrywa on istotną rolę w rozkładaniu białek i tłuszczów pochodzących z diety. W szczególności enzym ACAT1 pomaga w przetwarzaniu izoleucyny, która jest składnikiem wielu białek, oraz ketonów, które powstają podczas rozpadu tłuszczów. Większość objawów choroby jest związana z zaburzeniem metabolizmu ciał ketonowych.

Mutacje w genie ACAT1 zmniejszają lub eliminują jego aktywność. Niedobór tego enzymu uniemożliwia organizmowi prawidłowe przetwarzanie białek i tłuszczów. W wyniku tego we krwi może dochodzić do toksycznego stężenia związków pokrewnych. Te substancje mogą powodować nadmierne zakwaszenie krwi (kwasica ketonowa) i mogą uszkadzać tkanki i narządy organizmu, zwłaszcza układ nerwowy.

Obraz kliniczny i rozpoznanie

Objawy choroby są zróżnicowane u poszczególnych pacjentów. Oznaki i objawy niedoboru beta-ketotiolazy pojawiają się zwykle między 6. a 24. miesiącem życia, jednak u niektórych pacjentów objawy mogą nigdy nie wystąpić.

U dzieci dotkniętych tym schorzeniem występują: wymioty, odwodnienie, trudności z oddychaniem, skrajne zmęczenie (senność), a niekiedy napady drgawek, obniżenie apetytu, hipoglikemia i zwiększone stężenie substancji kwasowych we krwi (kwasica metaboliczna). Wystąpienie powyższych objawów, określane jako napady kwasicy ketonowej, może prowadzić do śpiączki, a czasami śmierci. Ataki kwasicy ketonowej są często wywoływane przez infekcje lub okresy bez jedzenia (poszczenie). Pewną rolę może też odgrywać zwiększone spożycie pokarmów bogatych w białko.

Długookresowe skutki nieleczzonego niedoboru beta-ketotiolazy obejmują: obniżenie inteligencji, zaburzenia rytmu serca i jego powiększenie, zaburzenia wzrostu, zaburzenia napięcia mięśni (za duże rozluźnienie lub napięcie), występowanie niekontrolowanych ruchów, obniżenie liczby płytek krwi, obniżenie liczby białych krwinek (podwyższone ryzyko infekcji).

Metody leczenia i rokowanie

Leczenie pacjentów z niedoborem beta-ketotiolazy powinno się odbywać pod nadzorem lekarza specjalizującego się w zaburzeniach metabolicznych oraz dietetyka. Leczenie powinno zostać rozpoczęte szybko, aby zapobiec wystąpieniu kwasicy ketonowej i jej następstwom.

U niektórych pacjentów stosuje się suplementację L-karnityną. Wspomaga ona procesy wytwarzania energii w organizmie oraz wspomaga procesy pozbywania się szkodliwych produktów przemiany materii. Zastosowanie L-karnityny musi odbywać się pod kontrolą lekarza.

Dzieci z objawami kwasicy metabolicznej muszą być leczone w szpitalu. Podczas terapii w celu zmniejszenia stężenia kwasów tłuszczowych we krwi, pacjentowi mogą być podawane dożylnie wodorowęglany. Dodatkowo, aby zapobiec rozpadowi zapasów białka w organizmie, podaje się dożylnie glukozę.

U pacjentów należy unikać długich okresów bez jedzenia (poszczenia), gdyż mogą one prowadzić do kwasicy metabolicznej.

U pacjentów należy regularnie kontrolować poziom ciał ketonowych w moczu. Ich podwyższony poziom wskazuje na możliwość wystąpienia kwasicy ketonowej.

W przypadku rozwoju jakiegokolwiek, nawet lekkiej choroby (spadek apetytu, wymioty, rozwolnienie, gorączka, przeziębienie), należy poinformować o tym lekarza prowadzącego niedobór beta-ketotiolazy. W przypadku wystąpienia powyższych lekkich objawów chorobowych, należy: zwiększyć ilość podawanych płynów i węglowodanów w diecie oraz zmniejszyć ilość spożywanego białka.

Jeżeli choroba zostanie szybko zdiagnozowana, podjęte zostanie odpowiednie leczenie i nie wystąpi kwasica metaboliczna, u dziecka mogą nie wystąpić żadne trwałe objawy (obniżenie wzrostu i inteligencji). Jednakże u części pacjentów kwasica metaboliczna będzie się pojawiać niezależnie od podjętych działań terapeutycznych. W okresach pomiędzy epizodami kwasicy metabolicznej,

pacjenci zwykle są zdrowi. Kwasica występuje częściej u młodych pacjentów, rzadko u dzieci >10 roku życia.

Dieta

Niektórzy pacjenci mogą spożywać normalne ilości białka, jednak większość musi stosować dietę niskobiałkową. Należy ograniczyć spożycie następujących pokarmów: mleka i produktów mlecznych; mięsa i drobiu; ryb, jajek, suszonej fasoli, orzechów i masła orzechowego. Spożywanie dużych ilości tych pokarmów może spowodować zbyt wysoki poziom białka i wywołać objawy choroby. Jeśli konieczne jest stosowanie przez pacjenta diety niskobiałkowej, dietetyk może pomóc stworzyć plan żywieniowy, który będzie odpowiadał potrzebom pacjenta. Wszelkie zmiany w diecie powinny być wprowadzane pod nadzorem dietetyka.

[MedlinePlus 2020, HRSA 2020, Sass 2018, Korman 2006]

Deficyt hydrolazy 3-hydroksyizobutyrylo-CoA (HIBCH)

Definicja

Neurodegeneracja spowodowana niedoborem hydrolazy 3-hydroksyizobutyrylo-CoA (ang. 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase, HIBCH) jest to rzadka choroba metaboliczna, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny.

Epidemiologia

Rzeczność: <1 / 130 000 - 1 000 000.

Etiopatogeneza

Choroba ta jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, co oznacza, że choroba pojawi się u osób z zmutowanymi obiema kopiami genu HIBCH. Każdy z rodziców osoby z chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie jest nosicielem jednej kopii zmutowanego genu.

Niedobór enzymu HIBCH jest spowodowany przez mutacje w genie HIBCH.

Obraz kliniczny i rozpoznanie

Wczesne objawy obejmują: słabe napięcie mięśniowe, zaburzenia żywienia, drgawki i stopniową utratę podstawowych umiejętności poznawczych. Niedobór HIBCH może powodować objawy podobne do zespołu Leigha. Diagnozę ułatwiają badania krwi, które wykazują wysoki poziom kwasu mlekowego oraz badania obrazowe, które wykazują zmiany w strukturze "globi pallidi" w mózgu.

Jeśli organizm nie posiada wystarczającej ilości funkcjonalnego enzymu, nie może rozłożyć aminokwasu waliny. W rezultacie w organizmie gromadzą się toksyczne metabolity tego aminokwasu, najwięcej w komórkowych mitochondriach.

Metody leczenia i rokowanie

Obecnie nie ma lekarstwa na niedobór HIBCH. Dzieci z niedoborem HIBCH wymagają nadzoru wielodyscyplinarnego zespołu lekarzy, którzy potrafią ocenić, w jaki sposób niedobór wpływa na poszczególne układy organizmu i zalecić odpowiednie leczenie.

W leczeniu znajdują zastosowanie antyoksydanty oraz leki wpływające na szlak fosforylacji oksydacyjnej: L-karnityna, koenzym Q10, tiamina, ryboflawina. Stosuje się również leczenie objawowe, np.: lewetyracetam i baklofen

Dieta

U pacjentów z HIBCH stosuje się dietę ubogą w aminokwas walinę, np. z podażą białka na poziomie 1,0-1,5 g/kg/dzień i podażą energetyczną na poziomie 80 kcal/kg/dzień. Pacjenci mogą spożywać węglowodany bez ograniczeń. W żywieniu stosuje się suplementy leucyny i izoleucyny oraz ssspz dla chorych na MSUD.

[NORD 2022, Wang 2021, Reuter 2014]

3.2. Liczebność populacji

Według danych MZ przekazanych AOTMiT pismem znak PLD.45341.360.2022.1.KB, z dn. 31.03.2022 r. liczba pacjentów wnioskujących w 2021 r. o poszczególne ssspz będące przedmiotem

niniejszej oceny wynosiła od 1 do 6 pacjentów, w zależności od danego śsspż. Szczegóły przedstawiono w Tabeli 16, rozdz. 10.1.

Ponadto, w celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniem choroby syropu klonowego, deficyt beta-ketotiolazy, deficyt hydrolazy 3-hydroksybutyrylo-CoA. Oszacowania ekspertów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Liczebność populacji z analizowanym wskazaniem oraz liczebność populacji, w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu ich refundacją, na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	dr n. med. Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga Dietetyk-asystent w Klinice Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytutu "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"		Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	
	Obecna liczba chorych w Polsce <18 r.ż.	Obecna liczba chorych w Polsce ≥18 r.ż.	Obecna liczba chorych w Polsce <18 r.ż.	Obecna liczba chorych w Polsce ≥18 r.ż.
MSUD	2	5	22-25	8
BKD	2	0	3	bd
HIBCH	1	0	poj. przypadki	bd

* szacunki własne, najprawdopodobniej są w Polsce osoby nierozpoznane: dzieci przed ujawnieniem pierwszych objawów (nie wszyscy pacjenci z homocystynurią klasyczną wykazują nieprawidłowości na etapie badań przesiewowych) lub dorosłe osoby niepełnosprawne (u których nie przeprowadzono poszerzonej diagnostyki metabolicznej) pozostające np. w domach opieki.

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana

Oceniane środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, tj. preparaty MSUD Anamix Junior, MSUD Anamix Junior LQ, MSUD Anamix Infant, MSUD Cooler, MSUD Express, MSUD Lophlex LQ 20, MSUD Gel. przeznaczone są do stosowania u pacjentów z chorobą syropu klonowego. Zawierają mieszankę aminokwasów bez leucyny, izoleucyny oraz waliny, MSUD Cooler, MSUD Lophlex LQ 20 i MSUD Anamix Junior LQ nie zawierają dodatkowo L-glutaminy. Ponadto w ich skład wchodzi węglowodany, witaminy i minerały i pierwiastki śladowe. Większość ocenianych śspz jest w postaci proszku, jedynie MSUD Cooler, MSUD Anamix Junior LQ i MSUD Lophlex LQ 20 są w postaci płynu.

Oceniane śspz różnią się wiekiem populacji docelowej dla jakiej są przeznaczone, a dawkowanie jest indywidualne – do ustalenia przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta. Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 2. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD Anamix Junior

Nazwa produktu	MSUD Anamix Junior
Skład jakościowy i ilościowy	MSUD Anamix Junior nie zawiera leucyny, izoleucyny i waliny, zbilansowana mieszanka innych niezbędnych i nieistotnych aminokwasów, węglowodanów, tłuszczu (w tym kwasu dokozaheksaenowego), witamin, minerałów, pierwiastków śladowych i błonnika. O neutralnym smaku. Saszetka 36 g
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania roztworu doustnego.
Zalecenia	Do stosowania pod nadzorem lekarza. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Produkt ten nie powinien być stosowany jako jedyne źródło białka, musi być podawany w połączeniu ze źródłem białka w celu dostarczenia pacjentowi leucyny, izoleucyny, waliny, płynów i ogólnego żywienia w ilościach zaleconych przez lekarza lub dietetyka. Nie dla niemowląt poniżej 1 roku życia.
Wskazania	Do postępowania dietetycznego w potwierdzonej chorobie syropu klonowego u dzieci w wieku 1-10 lat.
Dawkowanie	Do ustalenia przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
Podmiot odpowiedzialny	Nutricia

Źródło: <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/msud-anamix-junior.html>

Tabela 3. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD Anamix Infant

Nazwa produktu	MSUD Anamix Infant
Skład jakościowy i ilościowy	MSUD Anamix Infant nie zawiera leucyny, izoleucyny i waliny, zbilansowana mieszanka innych niezbędnych i nieistotnych aminokwasów, węglowodanów, tłuszczu (w tym kwasu dokozaheksaenowego), witamin, minerałów, pierwiastków śladowych i błonnika. Puszka 400g
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania roztworu doustnego.
Zalecenia	Do stosowania pod ścisłym nadzorem lekarza. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Produkt ten nie powinien być stosowany jako jedyne źródło białka, musi być podawany w połączeniu ze źródłem białka w celu dostarczenia pacjentowi leucyny, izoleucyny, waliny, płynów i ogólnego żywienia w ilościach zaleconych przez lekarza lub dietetyka. Dla niemowląt do 12 miesiąca życia oraz suplementacja żywienia do 3 roku życia. Do stosowania wyłącznie w chorobie syropu klonowego.
Wskazania	Dla niemowląt do 12 miesiąca życia oraz suplementacja żywienia do 3 roku życia
Dawkowanie	Do ustalenia przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
Podmiot odpowiedzialny	Nutricia

Źródło: <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/msud-anamix-infant.html>

Tabela 4. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD Cooler

Nazwa produktu	MSUD Cooler
Skład jakościowy i ilościowy	Gotowy do spożycia, wolny od leucyny, izoleucyny i waliny, zawierający niezbędne i nieistotne aminokwasy, węglowodany, witaminy, minerały, pierwiastki śladowe i kwas dokozaheksaenowy (DHA). Z cukrem i słodzikiem. Dostępny w różnych smakach. MSUD cooler10 (87 ml) = 10 g ekwiwalent białka MSUD cooler15 (130 ml) = 15 g ekwiwalent białka MSUD cooler20 (174 ml) = 20 g ekwiwalent białka
Postać farmaceutyczna	Płyn gotowy do spożycia
Zalecenia	Może być podawany wyłącznie dzieciom z potwierdzoną chorobą syropu klonowego pod ścisłym nadzorem lekarskim. Dietę należy uzupełnić w naturalne białko, wodę i inne składniki odżywcze w określonych ilościach. Nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia. Wyłącznie do stosowania dojelitowego.
Wskazania	Do postępowania dietetycznego w MSUD od 3 lat wzwyż.
Dawkowanie	Do ustalenia przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
Podmiot odpowiedzialny	Vitaflo

Źródło: <https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflo/metabolizm-bialek/choroba-syropu-klonowego/msud-cooler>

Tabela 5. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD Express

Nazwa produktu	MSUD Express
Skład jakościowy i ilościowy	Niearomatyzowany sproszkowany substytut białka bez leucyny, izoleucyny i waliny zawierający niezbędne i nieistotne aminokwasy, węglowodany, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe. MSUD express15 (25 g) = 15 g ekwiwalent białka MSUD express20 (34 g) = 20 g ekwiwalent białka
Postać farmaceutyczna	proszek
Zalecenia	Może być podawany wyłącznie dzieciom z potwierdzonym MSUD pod ścisłym nadzorem lekarskim. Dietę należy uzupełnić w naturalne białko, wodę i inne składniki odżywcze w określonych ilościach. Nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia. Wyłącznie do stosowania dojelitowego.
Wskazania	Do postępowania dietetycznego w MSUD od 3 lat wzwyż.
Dawkowanie	Do ustalenia przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
Podmiot odpowiedzialny	Vitaflo

Źródło: <https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflo/metabolizm-bialek/choroba-syropu-klonowego/msud-express>

Tabela 6. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD Lophlex LQ

Nazwa produktu	MSUD Lophlex LQ 20
Skład jakościowy i ilościowy	MSUD Lophlex LQ to wolny od leucyny, izoleucyny i waliny płyn zawierający zbilansowaną mieszankę innych niezbędnych i nieistotnych aminokwasów, witamin, pierwiastków śladowych i niektórych minerałów, zawierający mieszane soki owocowe (z koncentratu) i naturalne aromaty. Z cukrami i słodzikami. Zawiera kwas dokozaheksaenowy (DHA). Dostępny w smaku Juicy Berries. MSUD Lophlex LQ 10 = 10 g ekwiwalent białka MSUD Lophlex LQ 20 = 20 g ekwiwalent białka
Postać farmaceutyczna	Napój o smaku owoców leśnych.

Zalecenia	Do stosowania pod nadzorem lekarza. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Produkt ten nie powinien być stosowany jako jedyne źródło białka, musi być podawany w połączeniu ze źródłem białka w celu dostarczenia pacjentowi leucyny, izoleucyny, waliny, płynów i ogólnego żywienia w ilościach zaleconych przez lekarza lub dietetyka. Do stosowania wyłącznie przez osoby z potwierdzonym MSUD. Zawiera śladowe ilości sodu, potasu i chlorku
Wskazania	Do postępowania dietetycznego w przypadku MSUD
Dawkowanie	Do ustalenia przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
Podmiot odpowiedzialny	Nutricia

Źródło: <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/msud-lophlex-lq-20.html>

Tabela 7. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD Gel

Nazwa produktu	MSUD gel
Skład jakościowy i ilościowy	Niearomatyzowany sproszkowany substytut białka bez leucyny, izoleucyny, waliny zawierający niezbędne i nieistotne aminokwasy, węglowodany, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe. MSUD Gel (24 g) = 10 g ekwiwalent białka
Postać farmaceutyczna	proszek
Zalecenia	Może być podawany wyłącznie dzieciom z potwierdzonym MSUD pod ścisłym nadzorem lekarskim. Dietę należy uzupełnić w naturalne białko, wodę i inne składniki odżywcze w określonych ilościach. Nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia. Wyłącznie do stosowania dojelitowego.
Wskazania	Do postępowania dietetycznego w MSUD od pierwszego roku życia
Dawkowanie	Do ustalenia przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
Podmiot odpowiedzialny	Vitaflo

Źródło: <https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflo/metabolizm-bialek/choroba-syropu-klonowego/msud-gel>

Tabela 8. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD Anamix Junior LQ

Nazwa produktu	MSUD Anamix Junior LQ
Skład jakościowy i ilościowy	Zawiera cukry i słodziki. Mieszanka aminokwasów bez leucyny, izoleucyny, waliny z witaminami, minerałami i pierwiastkami śladowymi. Saszetka 27,8 g
Postać farmaceutyczna	napój gotowy do spożycia
Zalecenia	Do stosowania pod nadzorem lekarza. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Nie nadaje się do stosowania jako jedyne źródło pożywienia. Nie powinien być stosowany jako jedyne źródło białka, ale musi być podawany w połączeniu ze źródłem białka w celu uzupełnienia leucyny, izoleucyny, waliny, płynów i ogólnych wymagań żywieniowych pacjenta w ilościach zaleconych przez lekarza lub dietetyka. MSUD. Nie dla niemowląt poniżej 1 roku życia.
Wskazania	Do postępowania dietetycznego w przypadku MSUD u dzieci powyżej 1 roku życia
Dawkowanie	Do ustalenia przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
Podmiot odpowiedzialny	Nutricia

Źródło: <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/msud-anamix-junior-lq.html>

Tabela 9. Skład środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Składnik w 100 g produktu	Jednostka	MSUD Anamix Junior	MSUD Anamix Infant	MSUD Cooler (na 100 ml)	MSUD Express	MSUD Lophlex LQ 20	MSUD gel	MSUD Anamix Junior LQ
Wartość energetyczna	kcal	375	466	75	297	96	338	94
Tłuszcze łącznie	g	12,5	23,0	0,9	0,20	0,35	0,00	3,8
w tym tłuszcze nasycone	g	2,0	7,7	0,2	0,00	0,08	0,00	0,61
Węglowodany w tym cukry	g	32	50,1	5,1	13,7	7	43 27	7 5,7
Błonnik	g	11,2	3,7	-	-	0,4	-	0,25
Białko	g	28,0	13,1	11,5	60	16	41,7	8
Sól	g	-	-	0,15	1,3	<0,025	0,95	-
Witaminy i minerały								
Witamina A (retinol)	mg RE	420	0,408	0,150	0,832	0,228	0,530	0,157
Witamina D	mg	21,0	0,0112	0,0058	0,0132	0,0064	0,013	0,0039
Witamina E (tokoferol)	mg α-TE	8,4	9,23	3,0	15,6	2,5	8,0	1,7
Witamina K	mg	14,0	0,0373	0,014	0,100	0,0199	0,036	0,0069
Witamina C	mg	42,0	48,9	21,0	0,108	14,2	56	15,2
Tiamina	mg	0,73	0,51	0,40	2,0	0,34	0,89	0,26
Ryboflawina	mg	0,73	0,51	0,44	2,3	0,4	1,1	0,3
Witamina B6	mg	0,73	0,51	0,50	2,8	0,46	0,98	1,7
Niacyna	mg	2,0	2,33	2,0	24,8	5,7	12	4,1
Kwas foliowy	mg	210	0,0055	0,058	0,400	0,096	0,180	0,0276
Witamina B12	mg	1,3	0,00121	0,0009	0,0048	0,0014	0,0018	0,0036
Kwas pantotenowy	mg	4,2	2,81	1,1	8,0	1,4	4,4	1,1
Biotyna	µg	11,2	18,2	7,5	188	42,7	22	0,0097
Sód	mg mmol	308 (13,4)	191 (8,31)	60 (2,6)	508 (22)	<20 (<5)	379 (16,3)	187 (8,1)
Chlorek	mg mmol	448 (12,6)	355 (10,2)	80 (2,2)	728 (20,4)	<20 (<5)	583 (16,3)	145 (4,1)
Potas	mg mmol	490 (12,5)	505 (12,9)	140 (3,5)	940 (23,6)	221 (7,1)	830	270 (6,9)
Wapń	mg mmol	1078 (26,9)	410 (10,2)	230 (5,8)	1196 (30)	285 (7,1)	1080	261 (6,5)
Fosfor	mg mmol	708 (22,8)	300 (9,69)	205 (6,6)	1068 (33,6)	221 (7,1)	730	132 (4,3)
Magnez	mg mmol	123 (5,1)	58,3 (2,4)	63 (2,6)	376 (15,6)	85,6 (3,6)	150	45,5 (1,9)
Żelazo	mg	10,9	7,92	4,2	21,6	4,2	12,4	3,9
Cynk	mg	0,62	5,59	3,2	21,6	3,1	10	2,8
Miedź	mg	5,3	0,42	0,42	2,2	0,42	0,70	0,29
Fluorek	mg	139	-	-	-	0	-	0
Selen	µg	30,8	17,7	15	88	21,4	31	15,4

Składnik w 100 g produktu	Jednostka	MSUD Anamix Junior	MSUD Anamix Infant	MSUD Cooler (na 100 ml)	MSUD Express	MSUD Lophlex LQ 20	MSUD gel	MSUD Anamix Junior LQ
Mangan	mg	1,0	0,029	0,29	3,2	0,42	1,5	0,22
Chrom	µg	11,2	14,0	8,0	88	8,5	63	7,7
Molibden	µg	28,0	12,1	13,0	144	20	44	11,9
Iod	µg	139	97,9	49	252	46,7	120	27,6
Aminokwasy								
L-alanina	g	4,2	0,82	1,57	7,23	1,12	5,11	0,56
L-arginina	g	16,2	1,4	1,49	6,85	1,52	4,85	0,76
Kwas L-asparaginowy	g	0,42	1,2	1,88	8,68	1,16	6,13	0,58
L-cystyna	g	1,88	0,52	0,44	2,05	0,96	1,45	0,48
Glicyna	g	3,78	1,29	1,25	5,75	1,52	4,06	0,76
L-glutamina	g	3,08	0,13	0	7,80	0	5,51	0
L-histydyna	g	0,9	0,8	0,53	2,46	0,8	1,74	0,4
L-izoleucyna	g	0	0	0	0	0	0	0
L-leucyna	g	0	0	0	0	0	0	0
L-lizyna	g	2,18	1,45	1,12	5,16	1,42	3,65	0,71
L-metionina	g	0,76	0,34	0,32	1,48	0,34	1,05	0,17
L-feniloalanina	g	1,88	0,94	0,84	3,86	0,94	2,73	0,47
L-prolina	g	2,04	1,56	1,32	6,09	1,9	4,29	0,95
L-seryna	g	1,04	0,96	0,89	4,12	1,32	2,90	0,66
L-treonina	g	2,66	1,05	0,80	3,70	1,04	2,61	0,52
L-tryptofan	g	0,56	0,42	0,45	2,05	0,42	1,45	0,21
L-tyrozyna	g	2,52	0,94	0,89	4,10	1,6	2,90	0,8
L-walina	g	0	0	0	0	0	0	0
L-karnityna	mg	0,02	10,1	13	64	0,01	46	0,04
tauryna	mg	0,049	30,0	25	132	0,05	92	0,26
Inne								
cholina	mg	224	146	115	600	122	279	22,1
inozytol	mg	56,0	98	-	-	32,5	-	9,7
osmolalność	mOsm/kg H ₂ O	1180	-	1550 mOsm/kg	**	2460	24 g + 30 ml = 3000 mOsm/kg 24 g + 80 ml = 1540 mOsm/kg	1430

* zawartość na 100 ml

** MSUD express 15: 25 g + 80 ml = 1896 mOsm/kg; MSUD express 20: 34 g + 80 ml = 2380 mOsm/kg; MSUD express 15: 25 g + 100 ml = 1470 mOsm/kg

Źródło: <https://www.nutricia.co.uk/hcp/products.html>

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ śsspż MSUD Anamix Infant, MSUD Anamix Junior, MSUD Anamix Junior LQ, MSUD Gel, MSUD Cooler, MSUD Express, MSUD Lophlex LQ były sprowadzane dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego.

Minister Zdrowia w roku 2021 wydał zgody na refundację dla:

- we wskazaniu choroba syropu klonowego:
 - 2 wniosków na MSUD Anamix Infant;
 - 10 wniosków na MSUD Anamix Junior;
 - 3 wniosków na MSUD Anamix Junior LQ;
 - 6 wniosków na MSUD Gel;
 - 2 wniosków na MSUD Cooler 10;
 - 2 wniosków na MSUD Cooler 15;
 - 8 wniosków na MSUD Cooler 20;
 - 2 wniosków na MSUD Express 15;
 - 2 wniosków na MSUD Express 20;
- we wskazaniu BKD:
 - 1 wniosku na MSUD Anamix Junior;
 - 2 wniosków na MSUD Gel;
 - 2 wniosków na MSUD Express 15;
 - 2 wniosków na MSUD Lophlex LQ;
- we wskazaniu HIBCH:
 - 3 wniosków na MSUD Anamix Junior.

Źródło: pismo MZ, znak PLD.45341.360.2022.1.KB

Dla wskazań BKD i HIBCH w Agencji nie oceniano wcześniej żadnych preparatów.

Dla wskazania MSUD w Agencji były wcześniej oceniane następujące środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego: MSUD gel, MSUD COOLER, MSUD Anamix Junior, Isoleucine 50, Valine 50. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Rekomendacje Agencji dotyczące technologii we wnioskowanym wskazaniu

Nr i data wydania	Przedmiot Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 r.	W sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: MSUD Anamix Infant, (dieta eliminacyjna) we wskazaniu: choroba syropu klonowego	Pozytywne <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Brak jest badań dotyczących bezpośrednio preparatu MSUD Anamix Infant. W badaniach dotyczących podobnych preparatów wykazano zasadność podawania tych preparatów z powodu dobrych efektów klinicznych, a w jednym z powodów wygody stosowania. Nie odnaleziono żadnych danych dotyczących analizy bezpieczeństwa stosowania preparatu. MSUD jest chorobą rzadką. Opinie polskich ekspertów klinicznych co do finansowania preparatu ze środków publicznych są pozytywne, populacja dzieci z tą chorobą w Polsce jest niewielka, a środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzany jest w ramach importu docelowego.

Nr i data wydania	Przedmiot Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 35/2018 z dnia 12 kwietnia 2018 r</p>	<p>W sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: MSUD Anamix Infant, (dieta eliminacyjna) we wskazaniu: choroba syropu klonowego</p>	<p>Pozytywne <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu MSUD Anamix Infant 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 (śsspż), 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.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 r</p>	<p>W sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: MSUD gel we wskazaniu: choroba syropu klonowego</p>	<p>Pozytywne <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Brak jest badań dotyczących bezpośrednio preparatu MSUD Gel. W badaniach dotyczących podobnych preparatów wykazano zasadność podawania tychże preparatów z powodu dobrych efektów klinicznych, a w jednym z powodu wygody stosowania. Nie odnaleziono żadnych danych dotyczących analizy bezpieczeństwa stosowania preparatu. MSUD jest chorobą rzadką. Opinie polskich ekspertów klinicznych co do finansowania preparatu ze środków publicznych są pozytywne, populacja dzieci z tą chorobą w Polsce jest niewielka, a środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzany jest w ramach importu docelowego.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 36/2018 z dnia 12 kwietnia 2018 r</p>	<p>W sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: MSUD gel we wskazaniu: choroba syropu klonowego</p>	<p>Pozytywne <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> 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 (śsspż), 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.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.</p>	<p>W sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego MSUD COOLER (dieta eliminacyjna) we wskazaniu choroba syropu klonowego</p>	<p>Negatywne <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających preparat MSUD COOLER, również nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych adekwatnych do problemu decyzyjnego. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu MSUD COOLER. Wg opinii eksperta MSUD COOLER stanowi jedynie uzupełnienie stosowanej diety eliminacyjnej o gotowe do spożycia preparaty przyjmowane „poza domem”.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 50/2014 z dnia 10 lutego 2014 r</p>	<p>W sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia: MSUD COOLER (dieta eliminacyjna) we wskazaniu choroba syropu klonowego</p>	<p>Negatywne <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia: MSUD COOLER we wskazaniu choroba syropu klonowego. Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających preparat MSUD COOLER, a także nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych adekwatnych do problemu decyzyjnego. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla preparatu MSUD COOLER. Wg opinii eksperta MSUD COOLER stanowi jedynie uzupełnienie stosowanej diety eliminacyjnej o gotowe do spożycia preparaty przyjmowane „poza domem”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2014; nr 69/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.</p>	<p>W sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Isoleucine 50;</p>	<p>Pozytywne <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Podstawowym postępowaniem w chorobie syropu klonowego jest dieta eliminacyjna z ograniczeniem leucyny, izoleucyny i waliny, co pozwala uzyskać prawidłowy rozwój dotkniętych nią dzieci. W przypadku stosowania preparatów eliminujących jednocześnie kilka aminokwasów, często dochodzi do dysproporcji</p>

Nr i data wydania	Przedmiot Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	Valine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, we wskazaniu: choroba syropu klonowego	pomiędzy nimi w organizmie pacjenta i konieczna jest suplementacja brakujących aminokwasów, zwłaszcza waliny lub izoleucyny. Wnioskowana technologia umożliwia lepsze wyrównanie metaboliczne u pacjentów w każdym wieku, co prowadzi do poprawy jakości ich życia i polepsza rokowanie na przyszłość. Rzadkie występowanie choroby (kilkanaście przypadków w Polsce) utrudnia przeprowadzenie badań wysokiej jakości (RCT), ale przegląd dostępnego piśmiennictwa wskazuje, że suplementacja izoleucyną i walina w przypadku pacjentów z chorobą syropu klonowego obniża ryzyko wystąpienia encefalopatii i zapalenia skóry. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej oraz opinia eksperta również wskazują na zasadność stosowania wnioskowanej technologii u pacjentów z chorobą syropu klonowego.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 59/2014; nr 60/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.	W sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Isoleucine 50; Valine 50 (dieta eliminacyjna) we wskazaniu choroba syropu klonowego.	Pozytywne <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Isoleucine 50 oraz Valine 50 (dieta eliminacyjna) saszetki a 4 g, we wskazaniu choroba syropu klonowego. Podstawowym postępowaniem w chorobie syropu klonowego jest dieta eliminacyjna z ograniczeniem podaży leucyny, izoleucyny i waliny, co pozwala uzyskać prawidłowy rozwój dotkniętych nią dzieci. W przypadku stosowania preparatów eliminujących z diety jednocześnie kilka aminokwasów, często dochodzi do dysproporcji pomiędzy nimi w organizmie pacjenta i konieczna jest suplementacja brakujących aminokwasów, zwłaszcza waliny lub izoleucyny. Wnioskowana technologia umożliwia lepsze wyrównanie metaboliczne u pacjentów w każdym wieku, co prowadzi do poprawy jakości ich życia i polepsza rokowanie na przyszłość. Rzadkie występowanie choroby (kilkanaście przypadków w Polsce) utrudnia przeprowadzenie badań wysokiej jakości (RCT), ale przegląd dostępnego piśmiennictwa wskazuje, że suplementacja izoleucyną i walina w przypadku pacjentów z chorobą syropu klonowego obniża ryzyko wystąpienia encefalopatii i zapalenia skóry. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej oraz opinia eksperta również wskazują na zasadność stosowania wnioskowanej technologii u pacjentów z chorobą syropu klonowego.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 223/2014 z dnia 21 lipca 2014 r.	W sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: MSUD Anamix Junior (dieta eliminacyjna) we wskazaniu: choroba syropu klonowego	Pozytywne <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Choroba syropu klonowego należy do grupy chorób rzadkich. Spowodowana jest wadą lub niedoborem enzymu odpowiedzialnego za oksydację aminokwasów rozgałęzionych – leucyny, izoleucyny i waliny. Jednym z elementów postępowania w opiece nad pacjentami z chorobą syropu klonowego jest stosowanie diety eliminacyjnej z ograniczeniem podaży aminokwasów rozgałęzionych. Wnioskowana technologia umożliwia lepsze wyrównanie metaboliczne chorych. Ze względu na rzadkie występowanie choroby brak jest badań wysokiej jakości potwierdzającego skuteczność poszczególnych produktów leczniczych, ale przegląd dostępnego piśmiennictwa wskazuje, że stosowanie diety eliminacyjnej poprawia rokowanie chorych. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują na zasadność stosowania wnioskowanej technologii u pacjentów z chorobą syropu klonowego. Brak jest analiz dotyczących efektywności kosztowej stosowanej terapii. Brak jest oficjalnych danych na temat zakresu i sposobu finansowania ze środków publicznych w poszczególnych krajach Unii Europejskiej. Diety eliminacyjne stosowane we wskazaniu choroba syropu klonowego są finansowane lub współfinansowane w Kanadzie, Australii i Nowej Zelandii.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 174/2014 z dnia 21 lipca 2014 r	W sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: MSUD Anamix Junior (dieta eliminacyjna), saszetki á 29 g we wskazaniu: choroba syropu klonowego	Pozytywne <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego MSUD Anamix Junior (dieta eliminacyjna) saszetki á 29 g, we wskazaniu: choroba syropu klonowego. Choroba syropu klonowego należy do grupy chorób rzadkich uwarunkowanych genetycznie. Spowodowana jest wrodzonym defektem oksydacji aminokwasów rozgałęzionych. Jednym z elementów postępowania w opiece nad pacjentami z chorobą syropu klonowego jest stosowanie diety eliminacyjnej z ograniczeniem podaży tych aminokwasów. Ze względu na rzadkie występowanie choroby brak jest badań wysokiej jakości potwierdzającego skuteczność poszczególnych produktów leczniczych stosowanych w praktyce klinicznej we wnioskowanym wskazaniu. Brak jest analiz dotyczących efektywności kosztowej stosowanej terapii oraz oficjalnych danych na temat zakresu i sposobu finansowania ze środków publicznych w poszczególnych krajach Unii Europejskiej. Przegląd dostępnego piśmiennictwa wskazuje jednak, że stosowanie diety eliminacyjnej poprawia rokowanie chorych. Wnioskowana technologia umożliwia lepsze wyrównanie metaboliczne pacjentów. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują na zasadność stosowania wnioskowanej

Nr i data wydania	Przedmiot Stanowiska/Rekomendacji	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
		technologii u pacjentów z chorobą syropu klonowego. Diety eliminacyjne stosowane we wskazaniu choroba syropu klonowego są finansowane lub współfinansowane w Kanadzie, Australii i Nowej Zelandii.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinię jednego eksperta klinicznego. Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Tabela 11. Opinia eksperta klinicznego

Ekspert	dr n. med. Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga Dietetyk-asystent w Klinice Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytutu "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<p><i>MSUD:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Dieta niskobiałkowa (przede wszystkim ograniczenie leucyny) -preparat aminokwasowy bez leucyny -suplementacja izoleucyną i waliną -przeszczep wątroby <p><i>Deficyt beta-ketotiolazy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Dieta niskobiałkowa (przede wszystkim ograniczenie leucyny) -preparat aminokwasowy bez leucyny <p><i>Deficyt hydrolazy 3-hydroksybutyrylo-CoA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Dieta niskobiałkowa (przede wszystkim ograniczenie leucyny) -preparat aminokwasowy bez leucyny 	-
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p><i>Problemy z importem i refundacją preparatów aminokwasowych – czas trwania procedur, nawet jeśli pacjent ma zamawiany cały czas ten sam preparat i w takiej samej dawce – składana dokumentacja (formularze, uzasadnienia) i czas oczekiwania nie zmieniają się. Ułatwienie zamawiania po wprowadzeniu systemu internetowego SOID dużo pomogło, jednak wciąż procedury można uprościć</i></p>	<p><i>Brak bezpośredniej dostępności FSMP – brak rejestracji w Polsce, co znacznie utrudnia wprowadzenie niezwłocznego rekomendowanego postępowania dietetycznego – dietę z ograniczeniem leucyny, izoleucyny i waliny. Wprowadzenie FSMP, mających zastosowanie w MSUD znacznie ułatwia leczenie pacjentów i pozwala na osiągnięcie większej skuteczności leczenia, poprzez przestrzeganie zaleceń dietetycznych.</i></p>
Rozwiązania w systemie ochrony zdrowia poprawiające sytuację pacjentów	<p><i>Refundacja produktów spożywczych niskobiałkowych (żywności), kontynuacja refundacji preparatów aminokwasowych MSUD i suplementów poszczególnych aminokwasów (izoleucyny i waliny)</i></p>	<p><i>Przyspieszenie procedur związanych z importem docelowym.</i></p> <p><i>Wprowadzenie ustawy prawnie regulującej zawód dietetyka. W każdym ośrodku, który zajmuje się leczeniem dietetycznym pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu bezwzględnie powinien być zatrudniony wykwalifikowany dietetyk, specjalizujący się w tego rodzaju terapii medycznej. Porady dietetyczne powinny być wpisane w koszyk świadczeń gwarantowanych i refundowane przez NFZ</i></p>
Problemy ze stosowaniem ocenianych technologii	<p><i>W przypadku braku refundacji preparatów aminokwasowych MSUD – koszty terapii nieosiągalne dla większości rodzin pacjentów.</i></p> <p><i>W przypadku refundacji – problemy mogące wiązać się z brakiem preparatu, w przypadku wydłużonego czasu oczekiwania na wydanie zgody na import docelowy oraz refundację</i></p>	<p><i>Terminy procedury wniosków na import docelowy są długie, co może powodować znaczne opóźnienia w rozpoczęciu leczenia dietetycznego, np. w przypadku niemowląt, u których należałoby włączyć preparat już w pierwszych dniach życia. Zagrożenia przerwania ciągłości stosowania FSMP – oczekiwanie na opinie potwierdzające zasadność stosowanie u pacjenta leczonego już daną terapią. Brak możliwości wyboru preparatu przy złej tolerancji danego preparatu</i></p>

Ekspert	dr n. med. Ewa Ehmke vel Emczyńska-Seliga Dietetyk-asystent w Klinice Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytutu "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>O ile pacjent stosuje się do zaleceń lekarskich i dietetycznych - brak</i>	<i>Nie identyfikuję takowych.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Wszyscy skorzystają jednakowo</i>	<i>Nie identyfikuję takowych.</i>

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 17.05.2022 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);
- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką:
 - Polskie Towarzystwo Dietetyki, PTD (<https://ptd.org.pl/>)
 - Polskie Towarzystwo Żywnienia Klinicznego Dzieci, PTDK (<http://www.ptzkd.org/new/>)
 - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN, <http://www.espghan.org/>
 - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN (<https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>)
- strony towarzystw naukowych oraz sieci związanych z dziedzicznymi chorobami metabolicznymi:
 - European network and registry for homocystinurias and methylation defects (E-HOD) <https://www.e-hod.org/health-care-professionals/guidelines-and-recommendations/>
 - British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG), <http://www.bimdg.org.uk/site/index.asp>
 - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI), <https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Dla wskazań: deficyt beta-ketotiolazy i deficyt hydrolazy 3-hydroksyizobutyrylo-CoA nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych. Dostępne informacje na temat postępowania u pacjentów z powyższymi wskazaniami, opracowane na podstawie dostępnej literatury naukowej, zostały przedstawione w rozdziale 3 „Problem Zdrowotny” niniejszego opracowania.

Dla wskazania Choroba Syropu Klonowego odnaleziono jedną nową rekomendację NECMP 2020, dotyczące postępowania z pacjentami z MSUD, u których wystąpił kryzys metaboliczny. Dodatkowo w niniejszym dokumencie przedstawiono również rekomendacje kliniczne [BIMDG 2017 (Wielka Brytania); SERN, GMDI 2017 (Wielka Brytania); Konsensus ekspertów 2014 (USA); NECMP 2013 (Anglia)], uwzględnione w poprzednim raporcie Agencji dotyczącym MSUD (nr: OT.4311.11.2018).

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 żadnej z odnalezionych rekomendacji nie odniesiono się bezpośrednio do będących przedmiotem oceny sspż. Analizowane preparaty są specjalistycznymi formułami żywieniowymi i jako takie są zalecane do stosowania u pacjentów z MSUD.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w homocystynurii.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>New Englan Consortium of Metabolic Programs 2020 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i terapii w ostrej fazie MSUD – dekompensacja metaboliczna</u></p> <p><u>Zastrzeżenie</u></p> <p>Dekompensacja metaboliczna u noworodków i dzieci chorujących na zaburzenia gospodarki kwasami organicznymi, jest nagłym ciężkim stanem zagrażającym życiu i musi być w ten sposób traktowana w celu zapobieżenia śmierci i poważnym uszkodzeniom mózgu. Poniższe zalecenia nie mogą zastąpić konsultacji z lekarzem specjalistą od chorób metabolicznych. W przypadku wystąpienia dekompensacji metabolicznej należy jak najszybciej skontaktować się z dyżurnym specjalistą w dziedzinie genetyki/metabolizmu, a w razie jego braku z dyżurnym lekarzem zajmującym się leczeniem metabolicznym w danym szpitalu lub najbliższym ośrodku pediatrycznym.</p> <p><u>Leczenie MSUD</u></p> <p>Rekomendowane działania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyeliminowanie z diety leucyny poprzez zaprzestanie spożywania białka w zwykłym jedzeniu; • zapewnienie właściwego nawodnienia oraz prawidłowej ilości kalorii za pomocą suplementów; • skorygowanie zaburzeń metabolicznych; • monitorowanie/leczenie obrzęku mózgu; • leczenie czynnika poprzedzającego dekompensację metaboliczną; • zastosowanie innej wymaganej suplementacji. <p><u>Spożycie białka</u></p> <p>W przypadku wystąpienia dekompensacji metabolicznej należy wstrzymać przyjmowanie wszystkich naturalnych białek (np. karmienie piersią, preparaty do początkowego żywienia niemowląt). Należy jak najszybciej rozpocząć stosowanie specjalistycznej formuły dla pacjentów z MSUD, bez BCAA. Jest to kluczowe działanie prowadzące do obniżenia poziomu leucyny. Preparat dla pacjentów z MSUD niezawierający BCAA należy podawać do czasu, gdy poziom leucyny osiągnie wartości docelowe (200 µmol/l u niemowląt i dzieci ≤5 lat i 300 µmol/l u osób w wieku >5 lat). Jeśli pacjent nie jest w stanie przyjmować preparatu MSUD doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, należy rozważyć podanie specjalistycznego roztworu niezawierającego aminokwasów rozgałęzionych pozajelitowo.</p> <p>Po uzyskaniu docelowych stężeń leucyny, można stopniowo włączać do diety naturalne źródła białka.</p> <p><u>Nawodnienie i suplementacja prawidłowych ilości kalorii</u></p> <p>Wszyscy pacjenci z dekompensacją metaboliczną w przebiegu MSUD powinni otrzymywać wysokokaloryczne suplementy, w celu osiągnięcia stanu anabolicznego (125-150% typowego zapotrzebowania energetycznego). Katabolizm, przyspieszony przez jakikolwiek czynnik stresogenny, może przyczynić się do dekompensacji metabolicznej i sprzyjać pogłębieniu się kwasicy metabolicznej i ketozy.</p> <p>Preferowanym źródłem kalorii jest pozbawiona BCAA formuła MSUD podawana dojelitowo, doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Preparat MSUD bez BCAA powinien dostarczać od 2 do 3,5 g równoważnika białka/kg/dzień. Jeśli preparat MSUD bez BCAA nie jest dostępny lub nie jest tolerowany, należy stosować suplementację dożylną. Suplementacja dożylna powinny być stosowana ostrożnie u pacjentów z MSUD w czasie dekompensacji metabolicznej, ponieważ zbyt wysoki poziom nawodnienia może przyczynić się do rozwoju obrzęku mózgu. Nie należy stosować płynów hipotonicznych.</p> <p>W trakcie dekompensacji metabolicznej pacjent z MSUD może wymagać dożylnego podawania płynów (obwodowo lub przez centralny cewnik żylny) w celu nawodnienia i dostarczenia kalorii. Należy podawać płyny o wysokiej zawartości dekstrozy (10% glukozy) z dodatkiem elektrolitów (sól fizjologiczna o normalnym lub obniżonym stężeniu elektrolitów oraz potas jeśli ilość wydalanego moczu jest odpowiednia, a czynność nerek wystarczająca) w dawce podtrzymującej. Należy rozważyć podanie dożylnego wlewu lipidów (np. intralipidu) w celu dostarczenia zwiększonej ilości kalorii. Jeżeli stężenie leucyny nie zagraża wystąpieniem obrzęku mózgu, dopuszczalne jest podawanie dużej objętości płynów dożylnych (1,5-krotność dawki podtrzymującej). Dożylnie podawanie płynów powinno być kontynuowane do czasu możliwości przejścia na podawanie ich doustnie.</p> <p><u>Skorygowanie zaburzeń metabolicznych</u></p> <p>Kwasica metaboliczna/ ketonowa – należy powoli wychodzić z tego stanu za pomocą stopniowego nawodnienia oraz podania wysokokalorycznych suplementów. Jeżeli stężenie wodorowęglanów w surowicy wynosi poniżej 10 meq/l, a pH krwi < 7,2, należy podać dożylnie bolus NaHCO₃ w dawce 2,5 meq/kg w ciągu 30 minut, a następnie 2,5 meq/kg/dobę, aż do uzyskania stężenia wodorowęglanów w surowicy 24-28 meq/l. Docelowo należy osiągnąć poziom wodorowęglanów w surowicy powyżej 24 meq/L oraz brak ketonów w moczu.</p> <p>Utrzymanie stężenia sodu na poziomie 140-145 mEq/L – należy monitorować wydalanie sodu z moczem, aby określić jego straty i zapotrzebowanie na jego uzupełnienie. Gdy stężenie sodu w surowicy zbliża się do 140-145 meq/L, należy zmniejszyć ilość płynów infuzyjnych do D10/ 1/2 soli fizjologicznej i ściśle monitorować stężenie sodu w surowicy (hiponatremia nasila obrzęk mózgu). Po 24 godzinach należy dostosować spożycie sodu, aby zapewnić 4 meq/kg/dobę. Zbyt duża ilość sodu wpływa negatywnie na gospodarkę płynami.</p> <p>Pomiar poziomu aminokwasów w surowicy co 24h – w trakcie dekompensacji metabolicznej docelowe stężenie BCAA powinno wynosić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leucyny: <200 µmol/L dla niemowląt i dzieci ≤5 lat i <300 µmol/L dla osób >5 lat; • izoleucyny: 200-400 µmol/l*; • waliny: 200-400 µmol/l*. <p>*Suplementy izoleucyny i waliny: należy zdawać sobie sprawę, że stężenie izoleucyny i waliny może gwałtownie spadać, a ich niskie stężenie (izoleucyna <200 µmol/l i walina <200 µmol/l) będzie zapobiegać spadkowi stężenia</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>leucyny poprzez ograniczenie syntezy białek. Niskie poziomy izoleucyny i waliny zwiększają również transport leucyny przez barierę krew-mózg ze względu na mniejszą inhibicję izoleucyny i waliny; Zwiększona ilość leucyny w mózgu powoduje lub nasila obrzęk mózgu. Aby osiągnąć powyższe poziomy docelowe, należy dodawać izoleucynę i walinę w dawkach 20-120 mg/kg/dzień.</p> <p>Wzrost poziomu glukozy we krwi – jeżeli w wyniku dożylnego podania dekstrozy poziom glukozy we krwi wzrośnie > 200 mg/dL, należy podać insulinę w dawce 0,05-0,1 jednostki/kg/godz., do momentu uzyskania kontroli stężenia glukozy we krwi.</p> <p><i>Monitorowanie/leczenie obrzęku mózgu</i></p> <p>Jeżeli wystąpią lub nasilą się objawy neurologiczne (wymioty, senność, hiperrefleksja, klonus), należy podejrzewać obrzęk mózgu. Krytyczny obrzęk najczęściej występuje podczas terapii dożylnych, lub z powodu niskiego stężenia sodu w surowicy (poniżej 135 meq/L), lub z powodu utrzymującej się ketozy i wymiotów. Obrzęk mózgu (z towarzyszącą przepukliną pnia mózgu (ang. <i>brain stem herniation</i>)) jest najczęstszą przyczyną zgonów w MSUD.</p> <p>W przypadku podejrzenia obrzęku mózgu należy wykonać tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny mózgu. W przypadku potwierdzenia obrzęku mózgu należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • najszybciej jak to możliwe rozpocząć hemodializę; • podać mannitol w dawce 1- 2 gramy/kg przez 30-40 minut; • podać dożylnie lasix w celu diurezy, ale należy monitorować stężenie sodu w surowicy, aby utrzymać jego stężenie w zakresie 140-145 meq/L. W celu utrzymania stężenia sodu w tym zakresie, można zastosować hipertoniczny roztwór soli. <p>Hemodializa: Hemodializa powinna być ostatecznością, ale może uratować życie pacjentowi ze śpiączką i drgawkami, u którego leczenie dożylnie nie jest w stanie skorygować głębokich zaburzeń metabolicznych na tyle wcześnie, aby zapobiec śmierci z powodu obrzęku mózgu z uciskiem pnia mózgu. Ten sposób postępowania powinien być wdrożony w porozumieniu z nefrologiem dziecięcym.</p> <p><i>Inne wydarzenia kliniczne występujące w trakcie ostrej dekompensacji metabolicznej</i></p> <p>Wymioty: Wymioty są zmurą MSUD. Powodują i/lub nasilają kwasicę ketonową i komplikują leczenie dojelitowe. Zofran w dawce 2-4 mg co 6-8 godzin może być skuteczny w kontrolowaniu wymiotów.</p> <p>Ostre zapalenie trzustki: może wystąpić w przebiegu dekompensacji metabolicznej. Należy monitorować stężenie amylazy i lipazy w surowicy.</p> <p><i>Leczenie czynnika poprzedzającego dekompensację metaboliczną</i></p> <p>Ostra dekompensacja metaboliczna u pacjenta z MSUD jest prawie zawsze poprzedzona czynnikiem stresogennym, takim jak zakażenie, uraz, zabieg chirurgiczny, zmiany hormonalne lub istotne zmiany w diecie (obejmujące zwiększenie spożycia białka naturalnego). Niezwykle ważne jest zidentyfikowanie i zajęcie się czynnikiem wywołującym dekompensację metaboliczną u pacjenta, ponieważ leczenie czynnika stresującego ułatwi leczenie zaburzeń metabolicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infekcje: należy podać antybiotyki w celu leczenia konkretnego zakażenia; • Operacje: zapobieganie dekompensacji metabolicznej w wyniku stresu związanego z zabiegiem operacyjnym wymaga: podawania dożylnie płynów z D10 przed i po zabiegu, unikania w miarę możliwości długotrwałego postu, leczenia bólu i zapewnienia odpowiedniej ilości kalorii w celu przyspieszenia gojenia. • Zmiany hormonalne: należy ocenić konkretną sytuację i wprowadzić ewentualne zmiany w diecie w zależności od stanu hormonalnego pacjenta (np. dojrzewanie, okres wzrostu, menarche, zaburzenia tarczycy). • Zmiany w diecie: należy ocenić zmianę diety pacjenta, pod względem nadmiernej ilości białka. <p><i>Zastosowanie innej wymaganej suplementacji</i></p> <p>Niektórzy pacjenci z MSUD reagują na suplementację tiaminą (w dłuższej perspektywie, a nie podczas ostrego epizodu metabolicznego). U tych pacjentów częściej występuje pośredni niż klasyczny MSUD, z utrzymującym się podwyższeniem stężenia metabolitów MSUD, ale bez poważnej dekompensacji metabolicznej.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</p>
<p>BIMDG 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p><i>Dietetyczna ścieżka postępowania przy MSUD: przypuszczalny pozytywny wynik badania MSUD (objawowe niemowlę)</i></p> <p><u>Ogólne zalecenia:</u> Udać się do lokalnego szpitala; przeniesienie do specjalistycznego ośrodka, jeśli nie jest to możliwe, zorganizować dostawę MSUD Anamix Infant (Nutricia), Isoleucine 50 i Valine 50 (Vitaflo Int) i ustalić plan żywienia przy współpracy z lokalnym dietetykiem i zespołem żywieniowym.</p> <p><u>Objawowe niemowlę</u> Przestać karmić piersią i/lub karmić według standardowego schematu; rozpocznij odżywianie niemowląt bez aminokwasów: MSUD Anamix Infant; rozpocząć podawanie suplementów izoleucyny i waliny; rozważyć dializę/hemofiltrację w zależności od stanu klinicznego i poziomu leucyny we krwi; anabolizm: zapewnić > 120 kcal/kg/dzień.</p> <p><u>Schemat żywienia dojelitowego (nieograniczony płynem 150-180 ml/kg):</u> Środki spożywcze bez aminokwasów (bez BCAA) - MSUD Anamix Infant doustny lub ekwiwalent białka NG do 3g/kg/dzień + polimer glukozy do 10% węglowodanów (szybkość dostarczania glukozy 10 - 15 mg/kg/min) + tłuszcz do 5% w zależności od tolerancji + 200 mg izoleucyny i 200 mg suplement waliny: pomimo że są już w docelowym zakresie leczenia</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Dodać osobno lub do Anamix.</p> <p><u>Alternatywny schemat żywienia dojelitowego przy braku tolerancji ww.:</u> IV 20% dekstroza + elektrolity (+/- insulina w przypadku hiperglikemii) + IV Intralipid 2g/kg/dzień + skoncentrowany suplement bez aminokwasów (bez BCAA) w postaci łańcucha rozgałęzionego - MSUD Aid III lub MSUD Amino5, poprzez NG lub NJ do 3g/kg/dziennie + suplementy izoleucyny i waliny: 200-300 mg (400 mg w przypadku dializ), pomimo, że znajdują się w docelowym zakresie leczenia.</p> <p>Przypuszczalny pozytywny wynik badania MSUD (bezobjawowe niemowlę)</p> <p><i>Dietetyczna ścieżka postępowania przy MSUD: przypuszczalny pozytywny wynik badania MSUD (bezobjawowe niemowlę)</i></p> <p><u>Ogólne zalecenia:</u> Udać się do lokalnego szpitala; przeniesienie do specjalistycznego ośrodka, jeśli nie jest to możliwe, zorganizować dostawę MSUD Anamix Infant (Nutricia), Isoleucine 50 i Valine 50 (VitaFlo Int) i ustalić plan żywienia przy współpracy z lokalnym dietetykiem i zespołem żywieniowym.</p> <p><u>Bezobjawowe niemowlę</u> Przestać karmić piersią i/lub karmić według standardowego schematu przez maks 24 godziny w zależności od poziomu leucyny; rozpocznij odżywianie niemowląt bez aminokwasów (bez BCAA); rozpocząć podawanie suplementów izoleucyny i waliny; anabolizm: zapewnić > 100 kcal/kg/dzień.</p> <p><u>Schemat żywienia dojelitowego (nieograniczony płynem, 150-180 ml/kg)</u> Środki spożywcze bez aminokwasów (bez BCAA) - MSUD Anamix Infant; ekwiwalent białka w postaci doustnej lub NG do 3g / kg / dziennie + 200 mg suplement izoleucyny i 200 mg suplement waliny: nawet jeśli są już w docelowym zakresie leczenia. Dodać osobno lub do Anamix.</p>
SERN, GMDI 2017 (Wielka Brytania)	<p><u>Postanowienia ogólne</u> Terapia żywieniowa pełni kluczową rolę w utrzymywaniu i przywracaniu homeostazy metabolicznej u pacjentów z MSUD. Podstawowymi celami leczenia pacjentów z MSUD są (w momencie postawienia diagnozy lub w przypadku ryzyka metabolicznej dekompensacji w przebiegu urazów, chorób, niestosowania się do właściwej diety, bądź operacji):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitorowanie stanu klinicznego oraz parametrów biochemicznych pacjenta; • Nie dopuszczanie do katabolizmu bądź gromadzenia się endogennych BCAA i BCKA; • Odpowiednia podaż egzogennych aminokwasów wolnych od BCAA, jak również energii, płynów oraz Val i Ile, aby pobudzić procesy anaboliczne; • Podaż Leu u pacjentów z wyrównanym metabolizmem może następować z pełnowartościowych protein; • Pacjenci w poważnym stanie wymagają agresywnego leczenia za pomocą dializ, żywienia pozajelitowego i/lub żywienia przez zgłębnik; <p><u>Rekomendacja I:</u> agresywna terapia żywieniowa w trakcie choroby lub przy pierwszych objawach choroby powinna polegać na niedopuszczeniu do, bądź cofnięciu, procesów katabolicznych i doprowadzeniu do nasilenia procesów anabolicznych poprzez: podaż energii (150% normy), podaż białek wolnych od BCAA (zwiększona w celu zastąpienia pełnowartościowych białek zawierających BCAA), podaż płynów (do 150 ml/kg, uważna kontrola elektrolitów oraz możliwego obrzęku mózgu), podaż elektrolitów i insuliny (gdy zaistnieje taka konieczność) [poziom rekomendacji: umiarkowana].</p> <p><u>Rekomendacja II:</u> stosowanie wyłącznie żywienia pozajelitowego (dostarczających białka wolne od BCAA, lipidy i/lub glukozę) lub żywienia pozajelitowego równocześnie z żywnością dojelitową, w przypadku ostrej choroby, kiedy wymagana jest podaż energii [poziom rekomendacji: umiarkowana].</p> <p><u>Rekomendacja III:</u> monitorowanie BCAA, równowagi kwasowo-zasadowej, α-ketokwasów w moczu, stężenie glukozy we krwi oraz występujących objawów choroby. W przypadku, gdy konieczna jest hemofiltracja wskazana jest również gazometria krwi oraz monitorowanie stężenia hematokrytu, białka całkowitego, sodu, wapnia, fosforu, mocznika i kreatyniny [poziom rekomendacji: umiarkowana].</p> <p><u>Rekomendacja IV:</u> włączenie interwencji żywieniowych w trakcie przeprowadzania dializ, hemoperfuzji lub im podobnych interwencji prowadzących do obniżenia stężenia BCAA w osoczu i usunięcia toksycznych metabolitów [poziom rekomendacji: słaba].</p> <p><u>Rekomendacja V:</u> suplementacja Ile i Val, nawet jeżeli ich stężenie mieści się w przedziale 200-400 μmol/L, w celu obniżenia podwyższonego stężenia Leu do wymaganych wartości [poziom rekomendacji: umiarkowana].</p> <p><u>Rekomendacja VI:</u> ponowne wprowadzenie pełnowartościowego białka (lub kompletnych mieszanek aminokwasowych) w przypadku podwyższonego poziomu Leu w osoczu przekraczającego górną dopuszczalną granicę - 200μmol/L dla dzieci \leq5 r.ż. oraz 300μmol/L u osób >5 r.ż. [poziom rekomendacji: umiarkowana].</p> <p><u>Rekomendacja VII:</u> rozważenie zastosowania mleka matki (średnie stężenie Leu 1mg/mL) jako źródła pełnowartościowego białka (i BCAA) w postępowaniu żywieniowym u noworodków z MSUD w przypadku stałego monitorowania klinicznego, laboratoryjnego i wymiarów antropometrycznych noworodka [poziom rekomendacji: konsensus].</p> <p><u>Rekomendacja VIII:</u> postępowanie w umiarkowanej postaci choroby polega na: redukcji pełnowartościowego białka PRO o 50-100% w ciągu 24-48h poprzez zastąpienie go preparatami wolnymi od BCAA, odpowiednim nawadnianiu, podaży energii ze źródeł niebiałkowych oraz uważnym monitorowaniu [poziom rekomendacji: konsensus].</p>
Konsensus ekspertów 2014 (USA)	<p>Rekomendacje powstały przy współpracy licznych ekspertów z ośrodków klinicznych i uniwersyteckich w USA oraz w wyniku dokonanego przeglądu baz informacji medycznej.</p> <p><u>Restrykcyjne leczenie dietetyczne</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W celu uniknięcia katabolizmu zapewnij restrykcyjną terapię żywieniową dostarczając: odpowiednią ilość energii (do 150% zwykłego poboru energii); białko wolne od BCAA (zwiększone w celu zastąpienia nienaruszonego białka zawierającego BCAA); płyny (do 150 ml/kg przy dokładnym monitorowaniu elektrolitów i możliwego obrzęku mózgu); i insulinę (w razie potrzeby) [B.I].</p> <p>Stosować wyłącznie żywienie pozajelitowe (zapewniające aminokwasy wolne od BCAA, lipidy i/lub glukoza) lub w połączeniu z żywieniem pozajelitowym [B.II]</p> <p>Podczas dializy, hemoperfuzji lub gdy podobne leczenie jest konieczne, w celu obniżenia BCAA w osoczu oraz usunięcia toksycznych metabolitów, wprowadź odpowiednią terapię żywieniową [C.II].</p> <p>Monitoruj zawartość BCAA, równowagę kwasowo-zasadową, α-ketokwasów, krew, poziom glukozy i objawy kliniczne w czasie choroby [B.I]</p> <p>W celu obniżenia stężenia leucyny, podawać izoleucynę i walinę, nawet jeśli są już w 200-400 $\mu\text{mol/l}$ [B.II].</p> <p>Ponownie wprowadzić białko (lub kompletne mieszaniny aminokwasów) w przypadku, gdy poziom leucyny w plazmie zbliża się do górnej granicy zakresu: 200 $\mu\text{mol/l}$ dla niemowląt i dzieci ≤ 5 lat; i 300 $\mu\text{mol/l}$ dla osób >5 lat [B.I].</p> <p>Rozważ wykorzystanie mleka matki (średnie stężenie leucyny wynoszące 1 mg/ml) jako źródło białko dla niemowląt (i BCAA) [D.I].</p> <p><u>Osiągnięcie odpowiednich stężeń BCAA we krwi</u></p> <p>Utrzymywać stężenie leucyny w osoczu w granicy od 75 do 200 $\mu\text{mol/l}$ u niemowląt i dzieci ≤ 5 lat oraz między 75 a 300 $\mu\text{mol/l}$ u osób >5 lat przy częstym monitorowaniu stanu zdrowia [B.I]</p> <p>Utrzymywać stężenie izoleucyny i waliny w osoczu na poziomie od 200 do 400 $\mu\text{mol/l}$ (lub nieco powyżej normalnego zakresu) w celu uniknięcia niestabilności metabolicznej i niedoborów BCAA [B.I].</p> <p>Utrzymuj stężenie BCAA w osoczu w zalecanych zakresach przez całe życie [C.II].</p> <p><u>Suplementacja Tiaminy</u></p> <p>Utrzymuj suplementację tiamin i odpowiednią dietę ograniczającą stęż. BCAA u osób reagujących na tiaminę [D.II].</p> <hr/> <p>Siła dowodów naukowych: A = silny, B = umiarkowany, C = słaby, D = konsensus, E = niewystarczający dowód. Potrzeba działań klinicznych: I = konieczna lub II = warunkowa.</p>
NECMP 2013 (Anglia)	<p><u>Postanowienia ogólne</u></p> <p>1) <u>Wstrzymaj całkowite spożycie białka</u></p> <p>W warunkach „dekompensacji metabolicznej” w ciągu 48-72 godzin należy zatrzymać całe spożycie białka. Gdy pacjent wraca do zdrowia, białko należy powoli wprowadzać w postaci żywienia pozajelitowego i/lub specjalnej mieszanki żywieniowej.</p> <p>2) <u>Zapewnij nawodnienie z wysoką kalorycznie suplementacją</u></p> <p>W przypadku „dekompensacji metabolicznej”, w celu nawadniania, a także w celu dostarczania kalorii pacjent z MSUD powinien otrzymywać płyny (podanie obwodowe lub przez cewnik dożylny). Płyny o dużej zawartości dekstrozy (10% glukozy) należy podawać z dodatkiem elektrolitów (połowa lub pełna normalna sól fizjologiczna, a także potas, jeśli wydalanie moczu jest wystarczające, a czynność nerek jest wystarczająca) z dużą szybkością 1,5-krotnego utrzymywania. Płyny dożylne powinny być utrzymywane do czasu, aż płyny ustne będą tolerowane. Każdy pacjent z MSUD w czasie „dekompensacji metabolicznej” powinien otrzymywać suplementację wysokokaloryczną w celu osiągnięcia stanu anabolicznego (120-140 kcal/kg/dzień). Katabolizm spowodowany przez jakikolwiek stresor może przyczyniać się do podstawowej dekompensacji metabolicznej i promować pogorszenie kwasicy metabolicznej i ketozę. Dożylny wlew lipidowy składający się z kwasów tłuszczowych o łańcuchu równomiernym (na przykład intralipid) powinien być uważany za zapewniający zwiększoną ilość kalorii. Terapie aminokwasowa może być bardzo korzystna w ułatwianiu poprawy klinicznej, ale powinna być wykonywana tylko przez lekarza lub dietetyka z doświadczeniem w zakresie zarządzania metabolicznego lub pod jego kierunkiem. Dostarczenie preparatu aminokwasowego, który wyklucza szkodliwe aminokwasy (to znaczy leucynę, izoleucynę i walinę) stymuluje anabolizm. Dodatki izoleucyny i waliny są podawane w celu utrzymania ich poziomu powyżej normy. Zmniejsza to transport leucyny do mózgu w początkowym okresie dekompensacji. Jeżeli pacjent nie jest istotnie zagrożony neurologicznie, ten preparat może być dostarczony dojelitowo, doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. W przypadku wysokiego ryzyka aspiracji lub innego przeciwwskazania do żywienia dojelitowego pacjentowi można zapewnić specjalistyczny pozajelitowy roztwór aminokwasów MSUD dostępny w określonych aptekach.</p> <p>3) <u>Popraw nieprawidłowości metaboliczne</u></p> <p>4) <u>Wyeliminuj toksyczne metabolity</u></p> <p>5) <u>Zapewnij suplementację kofaktora</u></p> <p>Niektórzy pacjenci z MSUD reagują na suplementację tiaminą (w dłuższym okresie, nie w ostrym epizodzie metabolicznym). U tych pacjentów częściej występuje raczej pośrednia niż klasyczna MSUD z utrzymującym się wzrostem metabolitów MSUD, ale bez poważnych dekompensacji metabolicznych.</p> <p>6) <u>Zapobiegaj powiązanim działaniom niepożądanym</u></p> <p>Obrzęk mózgu: jeśli objawy neurologiczne wystąpią lub ulegną nasileniu (wymioty, letarg, hiperrefleksja), podejrzewa się obrzęk mózgu.</p> <p>Wymioty: Zofran w dawce 2-4 mg co 6-8 godzin może skutecznie kontrolować wymioty.</p> <p>Ostre zapalenie trzustki: może czasami towarzyszyć ostrym epizodom metabolicznym. Monitoruj amylazę i lipazę w surowicy.</p>

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD Anamix Infant, MSUD Anamix Junior, MSUD Anamix Junior LQ, MSUD Gel, MSUD Cooler, MSUD Express, MSUD Lophlex LQ w wskazaniach: choroba syropu klonowego, deficyt beta-ketotiolazy, deficyt hydrolazy 3-hydroizoksybutyrylo-CoA, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony 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 – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.05.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych odnoszących się do analizowanych problemów zdrowotnych: MSUD, BKD, HIBCH. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dot. środków spożywczych stosowanych w powyższych wskazaniach.

Natomiast na stronie Australian Government Department of Health odnaleziono informację wskazującą, że w Australii działa program pod nazwą "Inborn Error of Metabolism" (IEM), który zapewnia comiesięczną pomoc finansową w zakupie żywności o niskiej zawartości białka dla zatwierdzonych przez Wydział Zdrowia beneficjentów z zaburzeniami metabolizmu białka. Celem IEM jest umożliwienie osobom z IEM pozostanie przy ścisłej diecie i utrzymanie długoterminowego zdrowia. Programem zostali objęci także pacjenci chorujący na chorobę syropu klonowego.

8. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ we wskazaniach: choroba syropu klonowego, deficyt beta-ketotiolazy, deficyt hydrolazy 3-hydroizoksybutyrylo-CoA nie są refundowane żadne ssspż o zbliżonym składzie do ocenianych preparatów.

Zgodnie z opinią eksperta, dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej: *„Brak bezpośredniej dostępności FSMP [ang. Food for Special Medical Purpose, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego – komentarz analityka Agencji] – brak rejestracji w Polsce, co znacznie utrudnia wprowadzenie niezwłocznego rekomendowanego postępowania dietetycznego – dietę z ograniczeniem leucyny, izoleucyny i waliny. Wprowadzenie FSMP, mających zastosowanie w MSUD znacznie ułatwia leczenie pacjentów i pozwala na osiągnięcie większej skuteczności leczenia, poprzez przestrzeganie zaleceń dietetycznych.”*

Zgodnie z opinią dr n. med. Ewy Ehmke vel Emczyńska-Seliga, eksperta Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytutu "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka": *„Obecnie dostępna w Polsce technologia (bez konieczności importu) to dieta niskobiałkowa i jest zalecana wszystkim pacjentom. Nie ma przeciwwskazań do jej stosowania, jednak powinna być uzupełniania preparatem aminokwasowym oraz aminokwasami pojedynczymi. Stosowanie tylko diety, nie przynosi odpowiednich efektów terapeutycznych, przyczynia się do niedożywienia białkowego, zaburzeń wzrastania.”*

Zgodnie z informacjami przekazanymi w przedmiotowym zleceniu, dla pacjentów z analizowanymi wskazaniami są sprowadzane do Polski w ramach importu docelowego preparaty: Isoleucine 50, Valine 50, Basic -p oraz Fruiti Vits. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez ekspertów klinicznych, preparaty te stanowią, podobnie jak oceniane ssspż, uzupełnienie diety niskobiałkowej. Zastosowanie poszczególnych preparatów jest uzależnione od aktualnego stanu pacjenta i nie mogą być stosowane wymiennie. W związku z powyższym nie stanowią one technologii alternatywnych dla ocenianych preparatów MSUD.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dn. 16.05.2022 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast 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 dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci cierpiący na: <ul style="list-style-type: none"> • chorobę syropu klonowego (MSUD); • deficyt beta-ketotiolazy; • deficyt hydrolazy 3-hydroizoksybutyrylo-CoA; 	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w leczeniu MSUD, BKD i HIBCH	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparator	Dowolny W przypadku braku dowodów porównujących interwencję z aktywnym leczeniem dopuszczano możliwość porównania z placebo lub BSC.	Nie zdefiniowano
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Nie zdefiniowano
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, ▪ randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, ▪ badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane ▪ badania pogładowe i przeglądowe niesystematyczne; ▪ serie przypadków i opisy przypadków 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, ▪ publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, ▪ doniesienia konferencyjne, ▪ listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanych interwencji. W związku z powyższym poniżej przedstawiono informacje z publikacjach w których opisywano m.in. postępowanie dietetyczne u pacjentów z zanalizowanymi wskazaniami (MSUD: de Lonlay 2021, Medina 2021; BKD: Grünert 2020; HIBCH: Wang 2021).

W 2 badaniach dla MSUD wskazano iż: „suplementacja preparatami bez BCAA, niezależnie od drogi podania, jest bardzo skuteczna w obniżaniu neurotoksycznych poziomów leucyny. Profil bezpieczeństwa wydaje się być korzystny w obu analizowanych grupach, przy czym należy zwrócić uwagę, iż w przypadku roztworu dożylnego nie odnotowano żadnych SAE. Biorąc pod uwagę, że podwyższony poziom leucyny jest stanem zagrożenia życia, dożylnie podawanie suplementów dietetycznych bez BCAA może być szczególnie przydatną alternatywą w nagłych przypadkach, gdy pacjent nie jest w stanie przyjąć lub nie toleruje leczenia doustnego lub podania dojelitowego (de Lonlay 2021)”, natomiast w publikacji Medina 2021 jedynie opisano postępowanie dietetyczne stosowane u pacjentów.

W badaniach dla BKD i HIBCH nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających na dokonanie oceny stosownego u pacjentów postępowania dietetycznego, podano jedynie jego opis.

Na podstawie analizy: odnalezionych publikacji, ulotek preparatów oraz otrzymanych opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, iż oceniane ssspż mogą wchodzić w skład diet stosowanych u pacjentów z MSUD, BKD i HIBCH.

W ramach dodatkowych dowodów zdecydowano się przedstawić opis jednego badania (HALLAM 2005) dotyczącego jednego z analizowanych preparatów MSUD, który był przedstawiony w przednich opracowaniach Agencji.

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Choroba Syropu Klonowego

de Lonlay 2021

Cel

Cele badania było:

- opisanie postępowania w rzeczywistych warunkach w przypadku wystąpienia epizodów dekomensacji metabolicznej w dużej kohorcie pacjentów z MSUD hospitalizowanych w ośrodkach we Francji i Niemiec;
- ocena pod względem wyników laboratoryjnych i klinicznych terapii pacjentów prowadzonej za pomocą doustnych/dojelitowych lub dożylnych preparatów niezawierających BCAA.

Metodyka

Retrospektywne badanie obserwacyjne, dotyczące praktyki klinicznej we Francji i Niemczech, u pacjentów z dekomensacją/kryzysem metabolicznym w przebiegu MSUD. W badaniu uwzględniono dane pacjentów z 4 centrów leczenia chorób rzadkich, pochodzące z okresu 01.01.2010 – 31.12.2016. Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską Dobrych Praktyk Farmakoepidemiologicznych (ang. *Helsinki Declaration, Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices*), oraz zgodnie z francuskimi i niemieckimi przepisami dotyczącymi ochrony prywatności.

W badaniu uwzględniono dane kliniczne dotyczące MSUD i kryzysów metabolicznych: dla pacjentów z Francji do 3 epizodów, natomiast dla pacjentów z Niemiec do 10 epizodów. Zezwolono na większą liczbę epizodów w ośrodku niemieckim, aby zrównoważyć liczbę opisywanych zdarzeń między Francją a Niemcami. Limit liczby epizodów od pojedynczego pacjenta został wprowadzony, aby w badanej próbie nie dominowali chorzy z dużą liczbą dekomensacji metabolicznych.

Do badania włączono pacjentów z potwierdzonym biochemicznie MSUD, będących pod opieką lokalnego centrum leczenia chorób rzadkich. Pacjenci musieli mieć w pełni udokumentowaną historię choroby obejmującą: dane demograficzne, charakterystykę MSUD, wyniki kliniczne i szczegóły dotyczące postępowania w każdym epizodzie dekomensacji metabolicznej.

Dekomensacja metaboliczna została zdefiniowana jako stężenie leucyny w osoczu powyżej 381 $\mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL) w momencie przyjęcia do szpitala. W badaniu przyjętą następującą klasyfikację:

- stężenie leucyny w osoczu < 381 $\mu\text{mol/L}$ – stan normalny;
- stężenie leucyny w osoczu 381- 762 $\mu\text{mol/L}$ – łagodna dekomensacja;
- stężenie leucyny w osoczu 762-1144 $\mu\text{mol/L}$ – umiarkowana dekomensacja;
- stężenie leucyny w osoczu 1144-1525 $\mu\text{mol/L}$ – ciężka dekomensacja;
- stężenie leucyny w osoczu > 1525 $\mu\text{mol/L}$ – krytyczna dekomensacja.

Początkowy poziom leucyny (ang. Baseline leucine) zdefiniowano jako pierwszy zgłoszony poziom leucyny ≥ 381 $\mu\text{mol/L}$ w momencie przyjęcia do szpitala. Ustabilizowanie pacjenta (ang. Episode resolution) zdefiniowano jako poziom leucyny w osoczu < 381 $\mu\text{mol/L}$ i ustąpienie innych objawów dekomensacji metabolicznej.

Epizody dekomensacji metabolicznej były retrospektywnie stratyfikowane do dwóch grup:

- "doustna/jelitowa" (n = 69; 54,8%), w której pacjenci w trakcie terapii otrzymywali suplementy diety bez BCAA: doustnie, dojelitowo (przez zgłębnik nosowo-żołądkowy) lub przez gastrostomię. Pacjenci mogli zmieniać w trakcie terapii drogi przyjmowania suplementów, ale tylko w ramach wcześniej wymienionych (z tej grupy wyłączono pacjentów przechodzących w trakcie terapii na suplementację dożylną; n = 5, 4,0%).

- „dożylna” (n = 36; 28.6%), w której pacjenci w trakcie terapii otrzymywali początkowo suplementy diety bez BCAA dożylnie. W trakcie terapii mogli przejść na suplementację doustną, dojelitową (przez zgłębnik nosowo-żołądkowy) lub przez gastrostomię.
- część pacjentów (n = 16; 12.7%) było leczonych za pomocą hemodializ i/lub hemofiltracji. Zostali oni włączeni do analizy ogólnej populacji badania, jednak ich wyniki nie były uwzględnione w ramach analizy wyżej opisanych subpopulacji: "doustna/jelitowa" i „dożylna”.

Epizody dekompensacji metabolicznej podzielono również ze względu na wiek pacjentów: pediatryczne (<18 r.ż., n = 79) i u dorosłych (≥18 r.ż., n = 26).

Wyniki

W badaniu uwzględniono dane 55 pacjentów (27 kobiet/28 mężczyzn), u których wystąpiło łącznie 129 epizodów dekompensacji metabolicznej. 3 epizody zostały wyłączone z analizy gdyż początkowy poziom leucyny był zbyt niski (< 381 μmol/L). Z analizy w podgrupach wyłączono 5 epizodów, gdyż nie można było określić sposobu ich leczenia.

Populacja ogólna badania

U większość pacjentów (n = 49; 90.7%) MSUD został zdiagnozowany w ciągu 2 miesięcy od urodzenia i wykazywała klasyczne objawy choroby (n = 46; 85.2).

Najczęstszą przyczyną wystąpienia dekompensacji metabolicznej były:

- infekcja/choroba z gorączką (n=51; 40,5%);
- nieprzestrzeganie zaleceń dietetycznych (n=28; 22,2%);
- przebyta lub planowana operacja (n=8; 6,3%).

Większości epizodów (n=85; 67,5%), w momencie przyjęcia do szpitala towarzyszyły inne objawy kliniczne, obejmujące:

- zaburzenia układu pokarmowego (n=43; 34,1%);
- zaburzenia neurologiczne (n=40; 31,7%);

W momencie przyjęcia do szpitala poziom leucyny w osoczu wskazywał na:

- łagodną dekompensację w 51 epizodach (40,5%);
- umiarkowaną dekompensację w 47 epizodach (37,3%);
- ciężką dekompensację w 13 epizodach (10,3%);
- krytyczną dekompensację w 15 epizodach (11,9%).

Wszystkie analizowane epizody dekompensacji metabolicznej (n=126) wymagały terapii ratunkowej, obejmującej:

- zaprzestanie podaży białka (n=114; 90,5%);
- ograniczenie podaży białka (n=12; 9,5%);
- podanie suplementów dietetycznych bez BCAA (n=125; 99,2%);

W większości przypadków razem z suplementem bez BCAA podawano glukozę/dekstrynę (n=101; 80,2%) i/lub tłuszcze (n=82; 65,1%). Podanie w ramach terapii danego epizodu obu typów suplementacji określono jako terapię wysokokaloryczną i została ona zastosowana w 84 przypadkach (6,7%).

W trakcie terapii 37,6% epizodów wykorzystano różne drogi podania suplementów bez BCAA. Najczęściej stosowane drogi podania:

- zgłębnik nosowo-żołądkowy (n=69; 55,2%);
- doustnie (n=60; 48%);
- dożylnie (n=51; 40,8%);
- gastrostomia (n=2; 1,6%);

Przyczyny zastosowania suplementacji dożylniej:

- nietolerancja ze strony układu pokarmowego (n=17; 33,3%);
- odmowa założenia zgłębnika nosowo-żołądkowego (n=16; 31,4%);

- nagły przypadek (ang. *emergency*) (n=7; 13,7%);
- śpiączka (n=4; 7,8%);
- profilaktyka przez planowaną operacją (n=3; 5,9%).

W celu zachowania równowagi aminokwasowej po wystąpieniu epizodu dekompensacji metabolicznej, pacjentom podawano:

- walinę i izoleucynę – mediana 3 dni od epizodu;
- leucynę – mediana 5,5 dnia od epizodu.

Suplementacja doustna/dojelitowa i dożylna

Średni początkowy poziom leucyny (\pm SD) wynosił:

- w grupie "doustna/jelitowa": 791,4 μ mol/L (\pm 267,7);
- w grupie „dożylna”: 921,1 μ mol/L (\pm 333,5).

W grupie "doustna/jelitowa" przypadki zakwalifikowane jako łagodna i umiarkowana dekompensacja wystąpiły w 92,8% epizodów, natomiast w grupie „dożylna” w 75% epizodów. Pozostałe zdarzenia z obu grup zostały zakwalifikowane jako ciężka i krytyczna dekompensacja, odpowiednio 7,2% i 25% epizodów.

Doustna/dożylna suplementacja bez BCAA była stosowana w 94% epizodów u dzieci i w 44,4% epizodów u dorosłych. Dożylna suplementacja bez BCAA była stosowana w 21,7% epizodów u dzieci i w 85,2% epizodów u dorosłych.

Średni czas (\pm SD) do pierwszej normalizacji poziomu leucyny wynosił:

- w grupie "doustna/jelitowa": 68,4h (\pm 52,9h);
- w grupie „dożylna”: 95,6h (\pm 79,2).

Normalizację poziomu leucyny w momencie wypisania ze szpitala uzyskano:

- w grupie "doustna/jelitowa": 53 epizodach (76,8%);
- w grupie „dożylna”: 29 epizodach (80,6%).

Redukcja poziomu leucyny w momencie wypisania ze szpitala wynosiła:

- w grupie "doustna/jelitowa": 69,3% (średni poziom 242,9 μ mol/L) ;
- w grupie „dożylna”: 71,3% (średni poziom 263,9 μ mol/L).

W obu grupach w momencie wypisania ze szpitala dekompensacje zostały ustabilizowane w prawie wszystkich przypadkach (z wyjątkiem 1 epizodu w grupie "doustna/jelitowa” i 1 epizodu w grupie „dożylna”).

Średni czas (\pm SD) do stabilizacji dekompensacji wynosił:

- w grupie "doustna/jelitowa": 9,2 dnia (\pm 4,2 dnia);
- w grupie „dożylna”: 7,4 dnia (\pm 4,6 dnia).

Średni czas pobytu w szpitalu wynosił:

- w grupie "doustna/jelitowa": 6,6 dnia (\pm 6,2 dnia);
- w grupie „dożylna”: 5,4 dnia (\pm 2,7 dnia).

Średni czas pobytu na oddziale intensywnej opieki medycznej wynosił:

- w grupie "doustna/jelitowa": 3,2 dnia (\pm 2,1 dnia);
- w grupie „dożylna”: 2,5 dnia (\pm 1,3 dnia).

Analiza bezpieczeństwa

Podczas hospitalizacji zgłoszono siedem poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) u dwóch pacjentów. Obejmowały one: gorączkę, drażliwość, nudności, ból głowy, ból brzucha i wymioty. Tylko nudności i wymioty były związane z leczeniem, suplement dojelitowy bez BCAA był źle tolerowany. W grupie przyjmującej preparat dożylnie nie odnotowano żadnych SAE. Wszystkie zdarzenia ustąpiły.

Wnioski

Wyniki badania wskazują, iż suplementacja preparatami bez BCAA, niezależnie od drogi podania, jest bardzo skuteczna w obniżaniu neurotoksycznych poziomów leucyny. Profil bezpieczeństwa wydaje się być korzystny w obu analizowanych grupach, przy czym należy zwrócić uwagę, iż w przypadku roztworu dożylnego nie odnotowano żadnych SAE. Biorąc pod uwagę, że podwyższony poziom leucyny jest stanem zagrożenia życia, dożylnie podawanie suplementów dietetycznych bez BCAA może być szczególnie przydatną alternatywą w nagłych przypadkach, gdy pacjent nie jest w stanie przyjąć lub nie toleruje leczenia doustnego lub podania dojelitowego.

Medina 2021

Cel

Opis procedury diagnostycznej i terapii 45 pacjentów z MSUD w Chile.

Metodyka

Retrospektywne badania analityczne przeprowadzone na podstawie danych 45 pacjentów z MSUD, w większości prowadzonych w 1 ośrodku (Instituto de Nutricion y Tecnología de los Alimentos (INTA), University of Chile), w którym leczona jest większość chorób metabolicznych krajowej populacji. Dane pochodziły z lat 1990-2017.

Wyniki

W badaniu uwzględniono dane 45 pacjentów, u 37 z nich występowały klasyczne objawy MSUD, a u 8 występował nietypowy obraz kliniczny MSUD. W momencie zbierania danych do badania żyło 37 z analizowanych pacjentów (23 kobiety i 14 mężczyzn). Diagnoza MSUD była średnio stawiana w 71 ± 231 dniu życia (zakres 1-1460 dzień, mediana 16 dzień życia).

Spośród 8 pacjentów którzy zmarli, u 5 w momencie śmierci poziom leucyny wynosił $> 1,080 \mu\text{mol/L}$. U 2 zmarłych pacjentów występował podwyższony poziom leucyny w momencie hospitalizacji, jednak w momencie śmierci był normalny w związku z czym bezpośredni związek między dekompensacją metaboliczną a śmiercią nie był u nich jasny. Jeden pacjent zmarł w domu z powodu zatrzymania krążenia i u niego nie było możliwe określenie poziomu leucyny.

Wszyscy analizowani pacjenci otrzymywali w trakcie terapii suplementację żywieniową za pomocą ssspż, za pomocą której dostarczano średnio $2,0 \text{ g/kg/dzień}$ białka, co stanowiło 97% całej podaży aminokwasów.

U 37 żyjących pacjentów otrzymywało następującą suplementację żywieniową: tiaminę (50 mg/dzień), L-karnitynę (50 mg/kg/dzień), izoleucynę ($281 \pm 244 \text{ mg/dzień}$; zakres: $60\text{-}1120 \text{ mg/dzień}$) i/lub walinę ($277 \pm 221 \text{ mg/dzień}$; zakres: $30\text{-}960 \text{ mg/dzień}$). 83% pacjentów przyjmowało tiaminę, 78% przyjmowało L-karnitynę, 55% pacjentów otrzymywało obie substancje.

Średni poziom leucyny u żywych pacjentów wynosił:

- u 12 chorych w wieku <5 lat: $252,7 \pm 16,9 \mu\text{mol/L}$ (brak danych dla trzynastego pacjenta z tej podgrupy);
- u 24 chorych w wieku ≥ 5 lat: $209,4 \pm 123,2 \mu\text{mol/L}$.

Spośród żywych pacjentów, u 22 uzyskano prawidłową kontrolę metaboliczną, u 12 uzyskaną nieprawidłową kontrolę metaboliczną, natomiast u 2 uzyskano złą kontrolę metaboliczną. Wśród chorych w wieku <5 lat, u 1 uzyskano prawidłową kontrolę metaboliczną i u 11 uzyskano nieprawidłową kontrolę metaboliczną. Wśród chorych w wieku ≥ 5 lat, u 17 uzyskano prawidłową kontrolę metaboliczną, u 5 uzyskaną nieprawidłową kontrolę metaboliczną i u 2 uzyskano złą kontrolę metaboliczną. U wszystkich pacjentów uzyskano rekomendowane stężenia izoleucyny i waliny ($200\text{-}400 \mu\text{mol/L}$).

Deficyt Beta-Ketotiolazy (BKD)

Grünert 2020

Cel

Systematyczny przegląd literatury w celu przedstawienia podsumowania dostępnych danych na temat postępowania oraz obrazu klinicznego BKD.

Metodyka

Przegląd bazy danych PubMed (do 31.11.2019r.) z zastosowaniem haseł odnoszących się do analizowanej jednostki chorobowej. Włączano wszystkie publikacje zawierające dane: metaboliczne, enzymatyczne, genetyczne, kliniczne.

Wyniki

Tabela 14. Charakterystyka pacjentów z badania Grünert 2020

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów	N=244; 107 mężczyzn; 132 kobiety; 5 nie podano
Mediana wieku diagnozy w publikacji źródłowej	6,0 lat (zakres: noworodki-36 lat, n=198)
Współwystępowanie choroby u rodziców	33,3% (61/183)
Zmarli pacjenci	8,9% (21/235)
Mediana wieku pierwszej manifestacji choroby	12 miesięcy (zakres: 2 dni – 8 lat; n = 205)
Pacjenci z co najmniej jedną dekompensacją metaboliczną	89,6% (n = 198/221)
Pacjenci żywi, bez zaburzeń neurologicznych i poznawczych	77,0% (n = 157/204)
Pacjenci z opóźnieniem rozwoju	19,6% (n = 40/204)

Opis postępowania żywieniowego stosowanego u analizowanych pacjentów.

Dane dotyczące postępowania dietetycznego były dostępne dla 163 pacjentów. W momencie zbierania danych specjalną dietę stosowało 134 chorych (82,2%).

86 pacjentów (52,7%) stosowało dietę ubogą w białko lub dietę ubogą w izoleucynę. Pacjenci stosujący dietę ubogą w białko zwykle spożywali je w dawce 2 g/kg/dzień.

47 pacjentów (28,8%) stosowało dietę ubogą w białko i tłuszcze, jednak większość z nich przestrzegała ją jedynie w trakcie kryzysów metabolicznych.

U żadnego z pacjentów nie stosowano specjalnych mieszanek aminokwasów. U niektórych pacjentów w trakcie przebiegu choroby było możliwe rozluźnienie wymaganych ograniczeń dietetycznych.

29 pacjentów (17,8%) nigdy nie stosowało diet.

Zalecane dla większości pacjentów postępowanie obejmuje unikanie poszczenia/głodówek oraz spożywanie dużej ilości węglowodanów.

U 135 pacjentów analizowano suplementację karnityną. 89 pacjentów (89/135, 65,9%) otrzymywało preparat doustnie (dawki: 50-200 mg/dzień), natomiast 44 pacjentów (34,1%) jej nie otrzymywało.

Wnioski

Pomimo stosowania u większości pacjentów diet ograniczających podaż wybranych aminokwasów, białek i/lub tłuszczu, podstawową metodą zapobiegania dekompensacji metabolicznej jest unikanie poszczenia/głodówek. Pacjenci z BKD nie musieli stosować specjalnych mieszanek aminokwasów, choć część otrzymywało suplementację karnityną.

Deficyt Hydrolazy 3-hydroizoksybutyrylo-CoA**Wang 2021****Cel**

Celem badania była analiza spektrum fenotypowego, wyników badań kontrolnych, metabolitów i genotypów pacjentów z niedoborem HIBCH.

Metodyka

Retrospektywna analiza serii przypadków pacjentów z HIBCH zidentyfikowanych w bazie danych chorych na zespół Leigh/Leigh-podobny, obejmującej lata 2012-2019.

Wyniki

W bazie danych liczącej 181 pacjentów zidentyfikowano 8 chorych z HIBCH (4 kobiety i 4 mężczyzn). Pacjenci pochodzili z 7 niespokrewnionych ze sobą chińskich rodzin, 2 pacjentów było rodzeństwem. 7 pacjentów urodziło się o prawidłowym czasie i z prawidłowymi parametrami. Okres niemowlęcy przebiegał u wszystkich pacjentów normalnie. Pierwsze objawy choroby pojawiły się między 8 a 18 miesiącem (mediana 13 miesięcy) i obejmowały: encefalopatię (3 przypadki), cofnięcie w rozwoju (2 przypadki), opóźnienie rozwoju (2 przypadki), dystonię (1 przypadek). U 6 pacjentów wystąpiły czynniki poprzedzające wystąpienie objawów: u 5 były to infekcje natomiast u 1 było to szczepienie.

Mediana wieku w momencie diagnozy wynosiła 2 lata (zakres 1-5,7 lat). W trakcie choroby występowały następujące objawy kliniczne: hipotonia (8/8), opóźnienie rozwojowe (8/8), regres rozwojowy (7/8), encefalopatia (6/8), trudności w karmieniu (5/8), dystonia (4/8), ataksja (4/8), kwasica metaboliczna (4/8), zez (4/8), oczopląs (3/8), drgawki (3/8). W 2 przypadkach podczas ostrej encefalopatii wystąpił stan padaczkowy. W 3 przypadkach podczas ostrej encefalopatii rozwinęła się niewydolność oddechowa i wszyscy pacjenci z tej grupy wymagali intubacji i wspomaganie wentylacji przez ~ 1 tydzień.

Po postawieniu diagnozy rodzice pacjentów byli informowani o zalecanej farmakoterapii oraz stosowaniu diety ubogiej w aminokwas walinę. W terapii stosuje antyoksydanty oraz leki wpływające na szlak fosforylacji oksydacyjnej: L-karnitynę (50 mg/kg/dzień), koenzym Q10 (10 mg/kg/dzień), tiaminę (10 mg/kg/dzień), ryboflawinę (10 mg/kg/dzień). Stosuje się również leczenie objawowe, np.: lewetyracetam i baklofen.

W ramach postępowania żywieniowego, w porozumieniu z dietetykiem u pacjentów stosowano dietę ubogą w aminokwas walinę, z podażą białka na poziomie 1,0-1,5 g/kg/dzień i podażą energetyczną na poziomie 80 kcal/kg/dzień. Pacjenci mogli spożywać węglowodany bez ograniczeń. W żywieniu stosuje się suplementy leucyny i izoleucyny oraz ssspż dla chorych na MSUD.

W 2 przypadkach stosowano jedynie terapię farmakologiczną, w 3 przypadkach stosowano farmakoterapię i dietę, natomiast 3 przypadki zrezygnowały z jakiejkolwiek formy terapii.

Mediana okresu pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów a ostatnią obserwacją do przedmiotowego badania wynosiła 2,3 lata (zakres 1,3-7,2 lata). W tym okresie u pacjentów otrzymujących jakąś postać terapii (n=5) objawy kliniczne poprawiły się u 3 chorych, a u 2 były stabilne. U wszystkich chorych nieotrzymujących żadnej terapii (n=3) nastąpił progres choroby.

9.3. Dodatkowe informacje

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

Nie odnaleziono komunikatów ani ocen postmarketingowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów MSUD Anamix Infant, MSUD Anamix Junior, MSUD Anamix Junior LQ, MSUD Gel, MSUD Cooler, MSUD Express, MSUD Lophlex LQ 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).

W związku z nieodnalezieniem żadnego nowego badania dla ocenianych ssspż, poniżej przedstawiono opis jedyne badania dotyczącego jednego z analizowanych preparatów MSUD, który był przedstawiony w przednich opracowaniach Agencji.

HALLAM 2005

Cel badania

Zbadanie skuteczności i tolerancji preparatu MSUD express® u młodzieży i dorosłych pacjentów z chorobą syropu klonowego (MSUD).

Metodyka

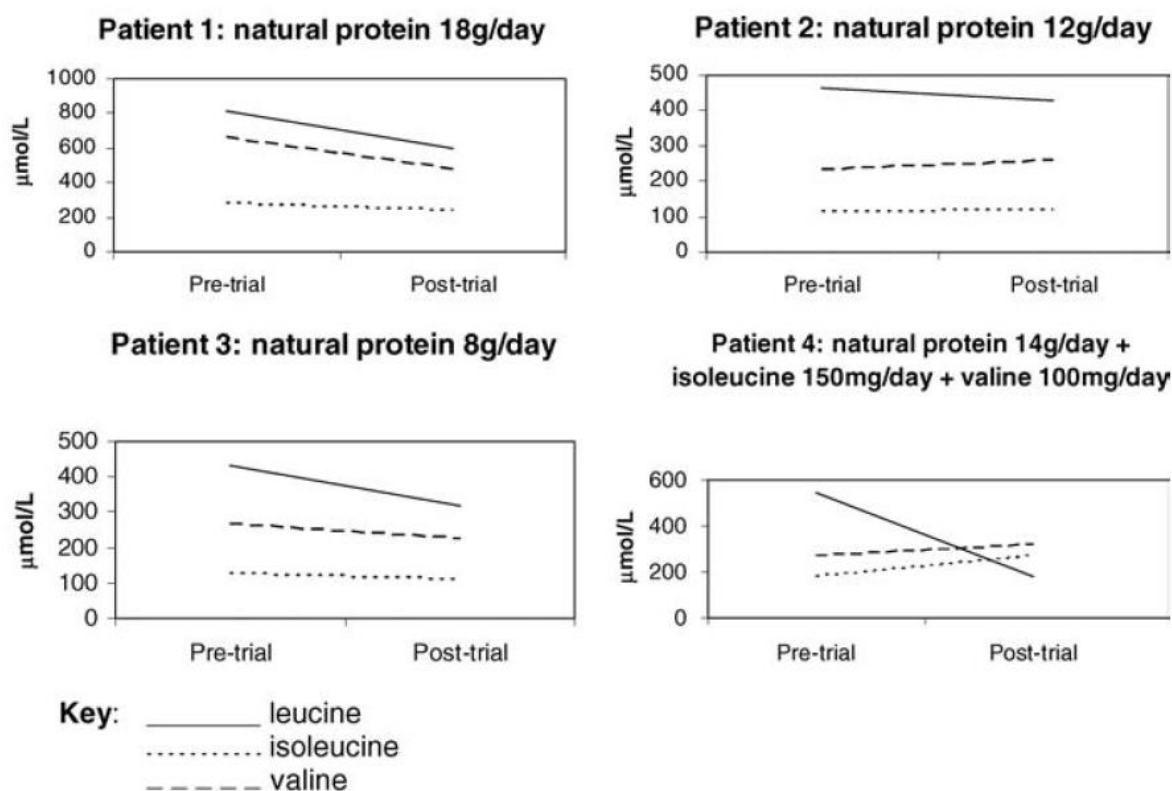
Badanie obserwacyjne przeprowadzone w domu. Do badania włączono czterech pacjentów z MSUD (w wieku 16-41 lat). Wszyscy pacjenci byli na diecie niskobiałkowej (zakres 8-18 g białka naturalnego / dzień) oraz suplementowani substytutem białkowym bez dodatku BCAA – MSUD Aid III w dawce 70-80 g / dzień. W ramach badania pacjentom podawano produkt MSUD express® (4 saszetki × 25 g dziennie, dostarczając 1264 kJ i 72 g aminokwasów). MSUD express to sproszkowany wolny od leucyny, izoleucyny i waliny niearomatyzowany substytut białka, zawierający egzogenne i endogenne aminokwasy, węglowodany, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe.

Sponsor badania: Vitaflor-PL - Nestlé Health Science, producent preparatu MSUD expres.

Wyniki

Na początku badania średnie (zakres) z ośmiu poprzednich stężeń leucyny (przy wcześniejszym stosowaniu preparatu MSUD Aid III) wyniosło 564 µmol/l (430-817 µmol/l), a podczas badania (przy zastosowaniu MSUD express®) wyniosło 382 µmol/l (181-603 µmol/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.



Rysunek 1. Średnie stężenia BCAA (pacjenci 1-4) [HALLAM 2005]

Wnioski

Według wszystkich pacjentów przygotowanie preparatu MSUD express® było "bardzo łatwe". Kontrola metaboliczna (średnie stężenia leucyny) poprawiła się u wszystkich pacjentów. U trzech pacjentów oznaczało to możliwość zwiększenia podaży naturalnego białka w diecie.

Wszyscy pacjenci zdecydowali się pozostać na preparacie MSUD express® po okresie próbnym. MSUD Express wydaje się być skutecznym i akceptowanym produktem, oferując alternatywę dla obecnych substytutów białka dostępnych dla osób starszych z MSUD.

9.4. Ograniczenia badań i analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest nieodnalezienie dowodów dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

W żadnym z odnalezionych badań nie przeprowadzono analizy porównawczej różnych preparatów. Jedynie w jednym z badań dla MSUD (de Lonlay 2021) porównano żywienie dojelitowe i pozajelitowe, jednak ze względu na wyraźne różnice w stanie klinicznym pacjentów otrzymujących oba typy żywienia, nie jest możliwa ich wiarygodna ocena porównawcza.

Na podstawie odnalezionych badań dla BKD i HIBCH można jedynie stwierdzić, iż u chorych stosowane są diety z ograniczoną podażą wybranych aminokwasów i białek, bez wskazania żadnych konkretnych preparatów i schematów – te muszą być ustalane indywidualnie z udziałem lekarzy i dietetyków.

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

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji produktów

- MSUD Anamix Infant;
- MSUD Anamix Junior;
- MSUD Anamix Junior LQ;
- MSUD Gel;
- MSUD Cooler;
- MSUD Express;
- MSUD Lophlex LQ;

udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia oszacowano koszty opakowań, przy założeniu, że są one sprowadzane za pośrednictwem apteki ogólnodostępnej. Zgodnie z art. 39 ust.1 ustawy o refundacji środków spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP, mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia. Przy oszacowywaniu cen przyjęto, że do ceny netto zostanie doliczona marża hurtowa (10%) oraz marża detaliczna wskazana dla danego przedziału ceny hurtowej zgodnie z art. 7 ust. 7 ustawy o refundacji.

Tabela 15. Koszty ocenianych technologii – oszacowanie Agencji wg danych MZ

Produkt	CZN [zł]*	CHB [zł]	CD [zł]	WDŚ [zł]	Cena dla płatnika [zł]
MSUD Anamix Infant puszka 400g	564,64	621,10	649,13	3,20	645,93
MSUD Anamix Junior opakowanie zbiorcze 30 saszetek 36 g	1 753,27	1928,60	1981,20	3,20	1978,00
MSUD Anamix Junior LQ opakowanie zbiorcze 36 butelek po 125 ml	2 439,36	2683,30	2745,34	3,20	2742,14
MSUD Gel opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 24 g	1 969,00	2165,90	2221,47	3,20	2218,27
MSUD Cooler 10 opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 87 ml	3 025,00	3327,50	3397,59	3,20	3394,39
MSUD Cooler 15 opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 130 ml	2 395,53	2635,08	2696,52	3,20	2693,32
MSUD Cooler 20 opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 174 ml	6 149,00	6763,90	6876,95	3,20	6873,75
MSUD Express 15 opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 25 g	4 169,00	4585,90	4671,72	3,20	4668,52
MSUD Express 20 opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 34 g	5 995,00	6594,50	6705,43	3,20	6702,23
MSUD Lophlex LQ opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 125 ml	4 065,60	4472,16	4556,56	3,20	4553,36

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

* jako cenę zbytu netto leku przyjęto cenę wynikającą bezpośrednio z danych przekazanych przez MZ za 2021 r.

Z informacji otrzymanych od MZ wynika, że całkowity koszt refundacji w 2021 r. za powyższe śsspz wyniósł w sumie 1 896 577,95 zł, przy czym liczba pacjentów wnioskujących w 2021 r. o poszczególne śsspz wynosiła od 1 do 6 pacjentów, w zależności od danego śsspz. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Refundacja ocenianych technologii, dane z dnia 31.12.2022 r. wg danych MZ

Produkt	Wskazanie	Liczebność populacji		Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację netto [zł]
		Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków		
MSUD Anamix Infant	MSUD	1	2	54	30 490,56
MSUD Anamix Junior	MSUD	6	10	174	305 068,98
	BKD	1	1	3	5 259,81
	HIBCH	1	3	9	15 779,43
MSUD Anamix Junior LQ	MSUD	2	3	52	126 864,72
MSUD Gel	MSUD	3	6	57	112 233,00
	BKD	1	2	6	11 814,00
MSUD Cooler 10	MSUD	1	2	12	36 300,00
MSUD Cooler 15	MSUD	2	2	13	31 141,89
	BKD	1	2	12	28 746,36
MSUD Cooler 20	MSUD	6	8	138	848 562,00
MSUD Express 15	MSUD	1	2	24	100 056,00
MSUD Express 20	MSUD	2	2	36	215 820,00
MSUD Lophlex LQ	BKD	1	2	7	28 459,20

Wg danych przekazanych przez MZ pismem znak: PLD.45341.360.2022.1.KB, z dn. 31.03.2022 r.. oraz pismem znak: PLD.45341.360.2022.4.KB z dnia 24.05.2022 r., w 2021 r. we wskazaniach: choroba syropu klonowego, deficyt beta-ketotiolazy oraz deficyt hydrolazy 3-hydroksybutyrylo-CoA oprócz ocenianych interwencji sprowadzano w ramach importu docelowego następujące śsspz: Isoleucine 50, Valine 50, Basic-P, Fruiti Vits. W tabeli poniżej, na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji powyższych produktów oszacowano koszty opakowań, przy założeniu, że są one sprowadzane za pośrednictwem apteki ogólnodostępnej (przy oszacowywaniu cen przyjęto, że do ceny netto zostanie doliczona marża hurtowa (10%) oraz marża detaliczna wskazana dla danego przedziału ceny hurtowej zgodnie z art. 7 ust. 7 ustawy o refundacji).

Tabela 17. Koszty Isoleucine 50, Valine 50, Basic-P, Fruiti Vits – oszacowanie Agencji wg danych MZ

Produkt	CZN [zł]*	CHB [zł]	CD [zł]	WDS [zł]	Cena dla płatnika [zł]
Isoleucine 50	342,91	377,20	410,42	3,20	407,22
Valine 50	336,52	370,17	403,30	3,20	400,10
Basic-P	166,32	182,95	213,74	3,20	210,54
Fruiti Vits	475,20	522,72	557,75	3,20	554,55

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

*jako cenę zbytu netto leku przyjęto cenę wynikającą bezpośrednio z danych przekazanych przez MZ za 2021 r.

Z informacji otrzymanych od MZ wynika, że całkowity koszt refundacji w 2021 r. za Isoleucine 50, Valine 50, Basic-P, Fruiti Vits wyniósł w sumie 171 962,37 zł, przy czym liczba pacjentów wnioskujących w 2021 r. o poszczególne śsspz wynosiła od 1 do 15 pacjentów, w zależności od danego śsspz. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Refundacja technologii alternatywnych, dane z dnia 31.12.2022 r. wg danych MZ

Produkt	Wskazanie	Liczebność populacji		Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgody na refundację netto [zł]
		Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków		
Isoleucine 50	MSUD	15	25	291	99 786,81
Valine 50	MSUD	13	22	204	68 659,08
Basic-P	MSUD	1	1	4	665,28
Fruiti Vits	HIBCH	1	1	6	2 851,20

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na to, że oceniane śsspż stosowane są jako uzupełnienie diety w różnych wskazaniach u chorych w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na ich dawkowanie (według stanowisk ekspertów oraz rekomendacji jest ono indywidualne), ponadto czas stosowania jest indywidualny w zależności od stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia dietetycznego (według wytycznych klinicznych leczenie dietetyczne wymagane jest przez całe życie), nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu rocznej terapii.

Ponadto prognozowane całkowite roczne wydatki płatnika publicznego są niemożliwe do wiarygodnego oszacowania, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie danego śsspż w ramach importu docelowego. Na podstawie danych MZ oraz opinii ekspertów klinicznych można przypuszczać, że będzie to kilkanaście osób w ciągu roku (wg danych MZ populacja docelowa wynosi od 1 do 6 osób w zależności od danego śsspż).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismami znak: PLD.45341.360.2022.1.KB, z dn. 31.03.2022 r. oraz PLD.45341.360.2022.4.KB z dn. 24.05.2022 Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- **MSUD Anamix Infant;**
- **MSUD Anamix Junior;**
- **MSUD Anamix Junior LQ;**
- **MSUD Gel;**
- **MSUD Cooler;**
- **MSUD Express;**
- **MSUD Lophlex LQ**

we wskazaniach:

- choroba syropu klonowego,
- deficyt beta-ketotiolazy,
- deficyt hydrolazy 3-hydroksyizobutyrylo-CoA.

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, dokładniej mówiąc całego kompleksu enzymatycznego – tak zwanej dehydrogenazy rozgałęzionych α -ketokwasów, które w organizmie odpowiadają za rozkład aminokwasów rozgałęzionych. Zaburzenie wywołane jest mutacją w obrębie genów: BCKDHB, BCKDHA, DBT. W MSUD zahamowanie reakcji biochemicznych na poziomie dehydrogenazy rozgałęzionych α -ketokwasów powoduje gromadzenie się zarówno α -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.

Niedobór beta-ketotiolazy (ang. beta-ketothiolase deficiency, BKD) jest dziedzicznym autosomalnie recesywnie zaburzeniem, w którym organizm nie jest w stanie skutecznie metabolizować aminokwasu izoleucyny. Zaburzenie to również upośledza zdolność organizmu do przetwarzania ketonów, które są cząsteczkami wytwarzanymi podczas rozkładu tłuszczów.

Neurodegeneracja spowodowana niedoborem hydrolazy 3-hydroksyizobutyrylo-CoA (ang. 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase, HIBCH) jest to rzadka choroba metaboliczna, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, w którym organizm nie jest w stanie skutecznie metabolizować aminokwasu waliny. W rezultacie w organizmie gromadzą się toksyczne metabolity tego aminokwasu, najwięcej w komórkowych mitochondriach. Niedobór HIBCH może powodować objawy podobne do zespołu Leigha.

Rekomendacje kliniczne

Dla wskazań: deficyt beta-ketotiolazy i deficyt hydrolazy 3-hydroksybutyrylo-CoA nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych. Dostępne informacje na temat postępowania u pacjentów z powyższymi wskazaniami, opracowane na podstawie dostępnej literatury naukowej, zostały przedstawione w rozdziale 3 „Problem Zdrowotny” niniejszego opracowania.

Dla wskazania Choroba Syropu Klonowego odnaleziono jedną nową rekomendację NECMP 2020, dotyczące postępowania z pacjentami z MSUD, u których wystąpiła dekompensacja metaboliczna. Dodatkowo w niniejszym dokumencie przedstawiono również rekomendacje kliniczne [BIMDG 2017 (Wielka Brytania); SERN, GMDI 2017 (Wielka Brytania); Konsensus ekspertów 2014 (USA); NECMP 2013 (Anglia)], uwzględnione w poprzednim raporcie Agencji dotyczącym MSUD (nr: OT.4311.11.2018).

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 żadnej z odnalezionych rekomendacji nie odniesiono się bezpośrednio do będących przedmiotem oceny ssspż. Analizowane preparaty są specjalistycznymi formułami żywieniowymi i jako takie są zalecane do stosowania u pacjentów z MSUD.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ we wskazaniach: choroba syropu klonowego, deficyt beta-ketotiolazy, deficyt hydrolazy 3-hydroizoksybutyrylo-CoA nie są refundowane żadne ssspż o zbliżonym składzie do ocenianych preparatów.

Zgodnie z opinią eksperta, dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej: „*Brak bezpośrednio dostępności FSMP [ang. Food for Special Medical Purpose, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego – komentarz analityka Agencji] – brak rejestracji w Polsce, co znacznie utrudnia wprowadzenie niezwłocznego rekomendowanego postępowania dietetycznego – dietę z ograniczeniem leucyny, izoleucyny i waliny. Wprowadzenie FSMP, mających zastosowanie w MSUD znacznie ułatwia leczenie pacjentów i pozwala na osiągnięcie większej skuteczności leczenia, poprzez przestrzeganie zaleceń dietetycznych.*”

Zgodnie z opinią dr n. med. Ewy Ehmke vel Emczyńskiea-Seliga, eksperta Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytutu "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka": „*Obecnie dostępna w Polsce technologia (bez konieczności importu) to dieta niskobiałkowa i jest zalecana wszystkim pacjentom. Nie ma przeciwwskazań do jej stosowania, jednak powinna być uzupełniania preparatem aminokwasowym oraz aminokwasami pojedynczymi. Stosowanie tylko diety, nie przynosi odpowiednich efektów terapeutycznych, przyczynia się do niedożywienia białkowego, zaburzeń wzrostania.*”

Zgodnie z informacjami przekazanymi w przedmiotowym zleceniu, dla pacjentów z analizowanymi wskazaniami są sprowadzane do Polski w ramach importu docelowego preparaty: Isoleucine 50, Valine 50, Basic -p oraz Fruiti Vits. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez ekspertów klinicznych, preparaty te stanowią, podobnie jak oceniane ssspż, uzupełnienie diety niskobiałkowej. Zastosowanie poszczególnych preparatów jest uzależnione od aktualnego stanu pacjenta i nie mogą być stosowane wymiennie. W związku z powyższym nie stanowią one technologii alternatywnych dla ocenianych preparatów MSUD.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanych interwencji. W związku z powyższym poniżej przedstawiono informacje z publikacjach w których opisywano m.in. postępowanie dietetyczne u pacjentów z zanalizowanymi wskazaniami (MSUD: de Lonlay 2021, Medina 2021; BKD: Grünert 2020; HIBCH: Wang 2021).

W 2 badaniach dla MSUD wskazano iż: „suplementacja preparatami bez BCAA, niezależnie od drogi podania, jest bardzo skuteczna w obniżaniu neurotoksycznych poziomów leucyny. Profil bezpieczeństwa wydaje się być korzystny w obu analizowanych grupach, przy czym należy zwrócić uwagę, iż w przypadku roztworu dożylnego nie odnotowano żadnych SAE. Biorąc pod uwagę, że podwyższony poziom leucyny jest stanem zagrożenia życia, dożylnie podawanie suplementów dietetycznych bez BCAA może być szczególnie przydatną alternatywą w nagłych przypadkach, gdy pacjent nie jest w stanie przyjąć lub nie toleruje leczenia doustnego lub podania dojelitowego (de Lonlay 2021)”, natomiast w publikacji Medina 2021 jedynie opisano postępowanie dietetyczne stosowane u pacjentów.

W badaniach dla BKD i HIBCH nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających na dokonanie oceny stosownego u pacjentów postępowania dietetycznego, podano jedynie jego opis.

Na podstawie analizy: odnalezionych publikacji, ulotek preparatów oraz otrzymanych opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, iż oceniane ssspż mogą wchodzić w skład diet stosowanych u pacjentów z MSUD, BKD i HIBCH.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dot. środków spożywczych stosowanych w analizowanych wskazaniach.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na to, że oceniane śsspż stosowane są jako uzupełnienie diety w różnych wskazaniach u chorych w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na ich dawkowanie, ponadto czas stosowania jest indywidualny w zależności od stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia dietetycznego, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu rocznej terapii.

Ponadto prognozowane całkowite roczne wydatki płatnika publicznego są niemożliwe do wiarygodnego oszacowania, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie danego śsspż w ramach importu docelowego. Na podstawie danych MZ oraz opinii ekspertów klinicznych można przypuszczać, że będzie to kilkanaście osób w ciągu roku (wg danych MZ populacja docelowa wynosi od 1 do 6 osób w zależności od danego śsspż).

Według danych MZ całkowity koszt refundacji w 2021 r. za śsspż będące przedmiotem oceny wyniósł 1 896 577,95 zł, przy czym liczba pacjentów wnioskujących w 2021 r. o poszczególne śsspż wynosiła od 1 do 6 pacjentów, w zależności od danego śsspż.

Opinie ekspertów

Zgodnie z opinią eksperta, dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej: „*Brak bezpośredniej dostępności FSMP [ang. Food for Special Medical Purpose, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego – komentarz analityka Agencji] – brak rejestracji w Polsce, co znacznie utrudnia wprowadzenie niezwłocznego rekomendowanego postępowania dietetycznego – dietę z ograniczeniem leucyny, izoleucyny i waliny. Wprowadzenie FSMP, mających zastosowanie w MSUD znacznie ułatwia leczenie pacjentów i pozwala na osiągnięcie większej skuteczności leczenia, poprzez przestrzeganie zaleceń dietetycznych.*”

Przyczyna, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Prowadzenie leczenia, w tym dietetycznego, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi. U pacjentów z zaburzonym metabolizmem aminokwasów konieczne jest ograniczenie w diecie białka naturalnego. Preparaty zawierające białko ekwiwalent są konieczne do prawidłowego zbilansowania dziennego zapotrzebowania na białko. Dobór preparatu oraz dzienna dawka jest określana indywidualnie przez lekarza/dietetyka w zależności od przebiegu choroby i stanu klinicznego pacjenta. Dlatego finansowanie wyżej wymienionych FSMP jest zasadne.”

Zgodnie z opinią dr n. med. Ewy Ehmke vel Emczyńskiea-Seliga, eksperta Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytutu "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka": „*Obecnie dostępna w Polsce technologia (bez konieczności importu) to dieta niskobiałkowa i jest zalecana wszystkim pacjentom. Nie ma przeciwwskazań do jej stosowania, jednak powinna być uzupełniania preparatem aminokwasowym oraz aminokwasami pojedynczymi. Stosowanie tylko diety, nie przynosi odpowiednich efektów terapeutycznych, przyczynia się do niedożywienia białkowego, zaburzeń wzrastania.*”

Przyczyna, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Zdrowie i dobrostan pacjenta, brak niepełnosprawności, brak wykluczenia z życia społecznego.”

12. Źródła

Badania pierwotne	
Wang 2021	Wang J, Liu Z, Xu M, Han X, Ren C, Yang X, Zhang C and Fang F (2021) Clinical, Metabolic, and Genetic Analysis and Follow-Up of Eight Patients With HIBCH Mutations Presenting With Leigh/Leigh-Like Syndrome. <i>Front. Pharmacol.</i> 12:605803. doi: 10.3389/fphar.2021.605803
de Lonlay 2021	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. <i>JIMD Reports.</i> 2021;59:110–119. https://doi.org/10.1002/jmd212207
Medina 2021	Medina, M. F., Castro, G., Falcon, F., Cabello, J. F., Faundes, V., Ruffato, D., Salazar, M. F., Arias, C., Peñaloza, F., De La Parra, A., & Cornejo, V. (2021). Maple syrup urine disease: Characteristics of diagnosis and treatment in 45 patients in Chile. <i>American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics</i> , 187C:373–380. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31933
Grünert 2020	Grünert S.C., Sass J.O., 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (beta-ketothiolase) deficiency: one disease - two pathways, <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> (2020) 15:106
Rekomendacje kliniczne	
NECMP 2020	New England Consortium of Metabolic Programs https://static1.squarespace.com/static/5ea9c07209fe541ac782bd9b/t/5fa0c28254ca5e7c995be5ef/1604371075842/MSUD+Acute+Illness+Materials+.pdf
BIMDG 2017	British Inherited Metabolic Disease Group. MSUD Dietetic Management Pathway. BIMDG 2017 (http://www.bimdg.org.uk/site/index.asp) [dostęp 20.02.2018].
Frazier 2014	Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, Splett PL, Stembridge A, Singh RH: Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. <i>Mol Genet Metab</i> 2014; 112(3):210-217.
NECMP 2013	New England Consortium of Metabolic Programs. Maple Syrup Urine Disease (MSUD). NECMP 2013 (http://newenglandconsortium.org/) [dostęp 20.02.2018].
SERN GMDI 2017	Southeast Regional Genetics Network. MSUD Nutrition Management Guidelines. SERN 2017 (http://southeastgenetics.org/) [dostęp 20.02.2018].
Badania dodatkowe	
Hallam 2005	Hallam P, Lilburn M, Lee PJ: A new protein substitute for adolescents and adults with maple syrup urine disease (MSUD). <i>J Inher Metab Dis</i> 2005; 28(5):665-672.
Raporty AOTMiT	
OT.4311.7.2018	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego: MSUD gel, we wskazaniu: choroba syropu klonowego https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5389-23-2018-zlc
OT.4311.11.2018	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego: MSUD Anamix Infant, we wskazaniu: choroba syropu klonowego https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5397-26-2018-zlc
Pozostałe publikacje	
Kawalec 2013	Wanda Kawalec: <i>Pediatrics</i> . Warszawa: PZWL, 2013, s. 258. ISBN 978-83-200-4630-4
Podebrad 1999	F. Podebrad, M. Heil, S. Reichert, A. Mosandl i inni. 4,5-dimethyl-3-hydroxy-2[5H]-furanone (sotolone)--the odour of maple syrup urine disease.. „ <i>J Inher Metab Dis</i> ”. 22 (2), s. 107-14, Apr 1999. PMID: 10234605.
MedlinePlus 2020	https://medlineplus.gov/genetics/condition/beta-ketothiolase-deficiency/
HRSA 2020	https://www.newbornscreening.info/bkd-beta-ketothiolase-deficiency/
Sass 2018	Sass J.O., Fukao T., Inborn Errors of Ketone Body Metabolism and Transport: An Update for the Clinic and for Clinical Laboratories, <i>Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening</i> 2018, Volume 6: 1–7
Korman 2006	Korman S.H., Inborn errors of isoleucine degradation: A review, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 89 (2006) 289–299
NORD 2022	https://rarediseases.org/gard-rare-disease/hibch-deficiency/
Reuter 2014	Reuter MS, Sass JO, Leis T, Köhler J, Mayr JA, Feichtinger RG, Rauh M, Schanze I, Bañhr L, Trollmann R, Uebe S, Ekici AB, Reis A. 2014. HIBCH deficiency in a patient with phenotypic characteristics of mitochondrial disorders. <i>Am J Med Genet Part A</i> 164A:3162–3169.
MSUD Anamix Junior	https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/msud-anamix-junior.html

MSUD Anamix Infant	https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/msud-anamix-infant.html
MSUD Cooler	https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflor/metabolizm-bialek/choroba-syropu-klonowego/msud-cooler
MSUD Express	https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflor/metabolizm-bialek/choroba-syropu-klonowego/msud-express
MSUD Lophlex LQ 20	https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/msud-lophlex-lq-20.html
MSUD gel	https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflor/metabolizm-bialek/choroba-syropu-klonowego/msud-gel
MSUD Anamix Junior LQ	https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/msud-anamix-junior-lq.html

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (16.05.2022 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
18	((Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency) OR ("Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency" [Supplementary Concept])) OR ((((((disease[Title/Abstract]) AND (urine[Title/Abstract])) AND (maple syrup[Title/Abstract])) OR ("Maple Syrup Urine Disease"[Mesh])) OR ((deficiency[Title/Abstract]) AND (Beta-ketothiolase[Title/Abstract])) OR ("Beta ketothiolase deficiency" [Supplementary Concept])) AND (MSUD[Title/Abstract]))	570
17	(Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency) OR ("Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency" [Supplementary Concept])	14
16	(((((disease[Title/Abstract]) AND (urine[Title/Abstract])) AND (maple syrup[Title/Abstract])) OR ("Maple Syrup Urine Disease"[Mesh])) OR ((deficiency[Title/Abstract]) AND (Beta-ketothiolase[Title/Abstract])) OR ("Beta ketothiolase deficiency" [Supplementary Concept])) AND (MSUD[Title/Abstract])	556
15	(((((disease[Title/Abstract]) AND (urine[Title/Abstract])) AND (maple syrup[Title/Abstract])) OR ("Maple Syrup Urine Disease"[Mesh])) OR ((deficiency[Title/Abstract]) AND (Beta-ketothiolase[Title/Abstract])) OR ("Beta ketothiolase deficiency" [Supplementary Concept]))	1,603
14	MSUD[Title/Abstract]	631
13	(((((disease[Title/Abstract]) AND (urine[Title/Abstract])) AND (maple syrup[Title/Abstract])) OR ("Maple Syrup Urine Disease"[Mesh]))	1,497
12	((disease[Title/Abstract]) AND (urine[Title/Abstract])) AND (maple syrup[Title/Abstract])	1,186
11	disease[Title/Abstract]	3,606,791
10	urine[Title/Abstract]	258,043
9	maple syrup[Title/Abstract]	1,333
8	((deficiency[Title/Abstract]) AND (Beta-ketothiolase[Title/Abstract])) OR ("Beta ketothiolase deficiency" [Supplementary Concept])	112
7	(deficiency[Title/Abstract]) AND (Beta-ketothiolase[Title/Abstract])	101
6	deficiency[Title/Abstract]	329,351
5	Beta-ketothiolase[Title/Abstract]	281
4	"Beta ketothiolase deficiency" [Supplementary Concept]	31
3	"Maple Syrup Urine Disease"[Mesh]	1,172
2	Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency	14
1	"Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency" [Supplementary Concept]	14

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase (16.05.2022 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	beta.ab,kw,ti.	1099369
2	deficiency.ab,kw,ti.	382079
3	ketothiolase.ab,kw,ti.	358
4	1 and 2 and 3	118
5	exp maple syrup urine disease/	1729
6	maple syrup.ab,kw,ti.	464
7	urine.ab,kw,ti.	286051
8	disease.ab,kw,ti.	4668100
9	6 and 7 and 8	1316
10	5 or 9	1874

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
11	Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency.ab,kw,ti.	1
12	4 or 9	1428
13	Methacrylic aciduria.ab,kw,ti.	0
14	MSUD.ab,kw,ti.	983
15	12 and 14	804
16	11 or 15	805

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (16.05.2022 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Maple Syrup Urine Disease] explode all trees	4
2	(Maple Syrup Urine Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
3	(Beta):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	45082
4	(ketothiolase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5	(deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27429
6	#3 AND #4 AND #5	0
7	(MSUD):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
8	(Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
9	(Methacrylic aciduria):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
10	#1 OR #2 or #6 OR #7 OR #8 OR #9	10