



**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 dalszego wydawania zgody na refundację

OTOW.4211.1.2025

(Aneks do opracowania: OT.4211.4.2022)

Data ukończenia: 12 marca 2026 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz.85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

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

<sup>1</sup> podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

<sup>2</sup> podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Wytyczne kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>9</b>
<b>4. Alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>10</b>
<b>5. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>11</b>
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	11
5.2. Opis badań włączonych do analizy .....	11
5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	12
5.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	15
5.5. Podsumowanie .....	19
<b>6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>21</b>
<b>7. Kluczowe informacje .....</b>	<b>25</b>
<b>8. Źródła .....</b>	<b>27</b>
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>28</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji.....	28

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 1461 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.4.2022. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2022 oraz pozytywną pod warunkiem stosowania po wyczerpaniu alternatywnych technologii medycznych Rekomendację Prezesa nr 58/2022 (nr w BIP 34/2022<sup>3</sup>) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz):

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

we wskazaniach:

- **choroba syropu klonowego (MSUD),**
- **deficyt beta-ketotiolazy (BKD),**
- **deficyt hydrolazy 3-hydroksyizobutyrylo-CoA (HIBCH).**

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

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

Nie odnaleziono informacji dotyczących dopuszczenia do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej ocenianych śsspz (brak wpisu do rejestru produktów objętych powiadomieniem o pierwszym wprowadzeniu do obrotu<sup>4</sup>).

<sup>3</sup> [34/2022 ZLC - Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT](#) (data dostępu 10.03.2026 r.)

<sup>4</sup> <https://e.sanepid.gov.pl/spoz/rpop> (data dostępu: 10.03.2026 r.)

## 2. Wytyczne kliniczne

W dniu 25.02.2026 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2022 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2022 roku przeszukano następujące źródła:

- 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/guidelines>);
- 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 Żywności Klinicznej Dzieci, PTDK (<https://ptzkd.org/standardy/>)
  - 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 wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *beta-hydroxyisobutyryl CoA deacylase deficiency, maple syrup urine disease, MSUD, beta ketothiolase deficiency*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla wskazań: deficyt beta-ketotiolazy i deficyt hydrolazy 3-hydroksyizobutyrylo-CoA nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych – podobnie jak w przypadku poprzedniego opracowania AOTMiT z 2022 roku.

Natomiast dla wskazania dotyczącego choroby syropu klonowego (MSUD) odnaleziono 2 nowe dokumenty względem poprzedniego opracowania AOTMiT z roku 2022, tj. Konsensus ekspertów klinicznych z Arabii Saudyjskiej z 2025 roku oraz Konsensus ekspertów klinicznych z Iranu z 2025 roku.

Odnalezione wytyczne (Konsensus ekspertów 2025 – Arabia Saudyjska, Konsensus ekspertów 2025 – Iran) są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu i u pacjentów z MSUD. Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się bezpośrednio do będących przedmiotem oceny śsspż i zalecają dietę polegającą na odpowiedniej podaży egzogennych aminokwasów wolnych od BCAA (w tym stosowanie odpowiednich formuł białkowych bez BCAA, bez wskazywania na konkretne preparaty), odpowiedniej podaży płynów, zapewnienie właściwego bilansu energetycznego i równowagi kwasowo-zasadowej oraz stabilizację parametrów biochemicznych. Ponadto, suplementacja preparatami zawierającymi izoleucynę i walinę jest wskazana w celu zapobiegania niedoborom i kontrolowania poziomu leucyny we krwi.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja , rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych																																			
<p><b>Konsensus ekspertów 2025</b> (Arabia Saudyjska)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania dietetycznego w chorobach metabolicznych (w tym w MSUD) u noworodków i niemowląt w Arabii Saudyjskiej</b></p> <p>Zalecenia dla pacjentów z chorobą syropu klonowego (MSUD):</p> <p><u>dzieci poniżej 6 m.ż.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się stosowanie formuły białkowej wolnej od BCAA, uzupełnionej izoleucyną i walina, aby zapobiegać niedoborom i kontrolować poziom leucyny we krwi (konsensus: 100%).</li> <li>• Należy zapewnić częste karmienia, żeby utrzymać odpowiedni poziom energii (konsensus: 100%).</li> <li>• Białka BCAA powinny być wprowadzane do diety dziecka stopniowo (konsensus: 100%).</li> <li>• Leczenie powinno być dobrane indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od nasilenia objawów, poziomu aminokwasów w osoczu oraz specyficznych potrzeb pacjenta (konsensus: 100%).</li> <li>• Zaleca się karmienie piersią w celu dostarczenia BCAA przy starannym monitorowaniu pacjentów (konsensus: 100%).</li> </ul> <p><u>dzieci powyżej 1 r.ż.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dla pacjentów powyżej 1 r.ż. zaleca się wyeliminowanie wszystkich pokarmów o wysokiej zawartości leucyny. Dieta powinna składać się z owoców i warzyw lub produktów niskobiałkowych (konsensus: 100%).</li> <li>• Każdy 1 g białka odpowiada 60 mg leucyny (konsensus: 100%).</li> <li>• Pacjenci powyżej 1 r.ż. powinni być kontrolowani co 3 do 6 miesięcy. Podczas kontroli należy ocenić poziomy wit. B12, cynku, seleny, prealbuminy, żelaza, aminokwasów w osoczu oraz morfologię krwi (konsensus: 100%).</li> </ul> <p><u>sytuacje nagłe (ang. emergency) i podczas choroby (ang. sick day):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opiekunowie powinni być świadomi objawów i symptomów nierównowagi w BCAA oraz podwyższonego poziomu leucyny (konsensus: 100%).</li> <li>• Zarządzanie sytuacjami nagłymi lub w trakcie choroby powinno być rozpoczynane w domu i kontynuowane po przyjęciu do szpitala (konsensus: 100%).</li> <li>• Reżim w przypadku sytuacji nagłych i w trakcie choroby powinien całkowicie wykluczać BCAA (0%), przy jednoczesnym suplementowaniu waliny i izoleucyny, a następnie stopniowo włączać BCAA (najpierw 50% BCAA, a potem 100% BCAA) w oparciu o profil aminokwasowy (konsensus: 100%).</li> <li>• Po zakończeniu sytuacji nagłej lub choroby, poziomy aminokwasów powinny zostać ocenione ponownie, żeby upewnić się, że poziomy BCAA zostały znormalizowane (konsensus: 100%).</li> </ul> <p>W tabeli poniżej przedstawiono zalecane poziomy białka, BCAA, energii (kcal/kg) i płynów w podziale na wiek pacjenta:</p> <table border="1" data-bbox="359 1272 1394 1406"> <thead> <tr> <th></th> <th>LEU, mg/kg</th> <th>ILE, mg/kg</th> <th>VAL, mg/kg</th> <th>Protein, g/kg</th> <th>Energy, kcal/kg</th> <th>Fluid, mL/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-6 months</td> <td>40-100</td> <td>30-90</td> <td>40-95</td> <td>2.5-3.5</td> <td>95-145</td> <td>125-160</td> </tr> <tr> <td>7-12 months</td> <td>40-75</td> <td>30-70</td> <td>30-80</td> <td>2.5-3.0</td> <td>80-135</td> <td>125-145</td> </tr> <tr> <td>1-3 years</td> <td>40-70</td> <td>20-70</td> <td>30-70</td> <td>1.5-2.5</td> <td>80-130</td> <td>115-135</td> </tr> <tr> <td>4-8 years</td> <td>35-65</td> <td>20-30</td> <td>30-50</td> <td>1.3-2.0</td> <td>50-120</td> <td>90-115</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Siła i poziom dowodów:</u> Konsensus ekspertów przeprowadzono metodą Delphi. Sześciu dietetyków metabolicznych utworzyło panel ekspertów. Przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury w celu zgromadzenia dowodów dotyczących postępowania dietetycznego w siedmiu chorobach metabolicznych, w tym w MSUD. Stanowiska były oceniane przez panel ekspertów jako „zdecydowanie się zgadzam”, „zgadzam się”, „nie zgadzam się”, „zdecydowanie się nie zgadzam” lub „ani się zgadzam, ani się nie zgadzam”. Konsensus dla każdego stanowiska uznawano za osiągnięty, jeśli 75% lub więcej ekspertów oceniło stanowisko jako „zdecydowanie się zgadzam” lub „zgadzam się”.</p>		LEU, mg/kg	ILE, mg/kg	VAL, mg/kg	Protein, g/kg	Energy, kcal/kg	Fluid, mL/kg	0-6 months	40-100	30-90	40-95	2.5-3.5	95-145	125-160	7-12 months	40-75	30-70	30-80	2.5-3.0	80-135	125-145	1-3 years	40-70	20-70	30-70	1.5-2.5	80-130	115-135	4-8 years	35-65	20-30	30-50	1.3-2.0	50-120	90-115
	LEU, mg/kg	ILE, mg/kg	VAL, mg/kg	Protein, g/kg	Energy, kcal/kg	Fluid, mL/kg																														
0-6 months	40-100	30-90	40-95	2.5-3.5	95-145	125-160																														
7-12 months	40-75	30-70	30-80	2.5-3.0	80-135	125-145																														
1-3 years	40-70	20-70	30-70	1.5-2.5	80-130	115-135																														
4-8 years	35-65	20-30	30-50	1.3-2.0	50-120	90-115																														

<b>Konsensus ekspertów 2025 (Iran)</b>	<p><b>Wytyczne dotyczą m. in. leczenia pacjentów z MSUD w Iranie</b></p> <p><u>Zalecenia dietetyczne dotyczące leczenia choroby syropu klonowego (MSUD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ograniczenie BCAA (ograniczenie pokarmów wysokobiałkowych oraz uzupełnienie diety o L-aminokwasy bez leucyny, waliny i izoleucyny).</li> <li>Zapewnienie odpowiednich makro składników w celu zapobiegania katabolizmowi.</li> <li>Utrzymanie stężenia BCAA w osoczu w docelowych zakresach terapeutycznych.</li> <li>Konieczność dodatkowej suplementacji waliny i izoleucyny.</li> </ul> <p>W celu zapewnienia prawidłowej syntezy białka spożycie odpowiedniej ilości kcal/kg (energii) powinno odpowiadać średnim szacunkowym wymaganiom w zależności od wieku pacjenta. (szczegóły przedstawia tabela poniżej).</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono rekomendowane dzienne spożycie składników odżywczych, tj. BCAA, białka, energii (kcal/kg) i płynów dla pacjentów bezobjawowych z MSUD w zależności od wieku:</p>																																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Age</th> <th>LEU (mg/kg)</th> <th>ILE (mg/kg)</th> <th>VAL (mg/kg)</th> <th>Protein (g/kg)</th> <th>Energy (kcal/kg)</th> <th>Fluid (mL/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-6 months</td> <td>40-100</td> <td>30-90</td> <td>40-95</td> <td>2.5-3.5</td> <td>95-145</td> <td>125-160</td> </tr> <tr> <td>7-12 months</td> <td>40-75</td> <td>30-70</td> <td>30-80</td> <td>2.5-3.0</td> <td>80-135</td> <td>125-145</td> </tr> <tr> <td>1-3 years</td> <td>40-70</td> <td>20-70</td> <td>30-70</td> <td>1.5-2.5</td> <td>80-130</td> <td>115-135</td> </tr> <tr> <td>4-8 years</td> <td>35-65</td> <td>20-30</td> <td>30-50</td> <td>1.3-2.0</td> <td>50-120</td> <td>90-115</td> </tr> <tr> <td>9-13 years</td> <td>30-60</td> <td>20-30</td> <td>25-40</td> <td>1.2-1.8</td> <td>40-90</td> <td>70-90</td> </tr> <tr> <td>14-18 years</td> <td>15-50</td> <td>10-30</td> <td>15-30</td> <td>1.2-1.8</td> <td>35-70</td> <td>40-60</td> </tr> <tr> <td>19 years</td> <td>15-50</td> <td>10-30</td> <td>15-30</td> <td>1.1-1.7</td> <td>35-45</td> <td>40-50</td> </tr> </tbody> </table>	Age	LEU (mg/kg)	ILE (mg/kg)	VAL (mg/kg)	Protein (g/kg)	Energy (kcal/kg)	Fluid (mL/kg)	0-6 months	40-100	30-90	40-95	2.5-3.5	95-145	125-160	7-12 months	40-75	30-70	30-80	2.5-3.0	80-135	125-145	1-3 years	40-70	20-70	30-70	1.5-2.5	80-130	115-135	4-8 years	35-65	20-30	30-50	1.3-2.0	50-120	90-115	9-13 years	30-60	20-30	25-40	1.2-1.8	40-90	70-90	14-18 years	15-50	10-30	15-30	1.2-1.8	35-70	40-60	19 years	15-50	10-30	15-30	1.1-1.7	35-45	40-50
	Age	LEU (mg/kg)	ILE (mg/kg)	VAL (mg/kg)	Protein (g/kg)	Energy (kcal/kg)	Fluid (mL/kg)																																																		
	0-6 months	40-100	30-90	40-95	2.5-3.5	95-145	125-160																																																		
	7-12 months	40-75	30-70	30-80	2.5-3.0	80-135	125-145																																																		
	1-3 years	40-70	20-70	30-70	1.5-2.5	80-130	115-135																																																		
	4-8 years	35-65	20-30	30-50	1.3-2.0	50-120	90-115																																																		
	9-13 years	30-60	20-30	25-40	1.2-1.8	40-90	70-90																																																		
	14-18 years	15-50	10-30	15-30	1.2-1.8	35-70	40-60																																																		
	19 years	15-50	10-30	15-30	1.1-1.7	35-45	40-50																																																		
<p><u>Wybrane zalecenia dietetyczne w przypadku nowo zdiagnozowanych niemowląt z MSUD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U niemowląt celem jest szybkie obniżenie poziomu leucyny, aby osiągnąć docelowe poziomy terapeutyczne.</li> <li>Karmienie piersią oraz mlekiem modyfikowanym dla niemowląt (źródło leucyny) powinno zostać tymczasowo wstrzymane.</li> <li>Zaleca się podawanie 3 g/kg/dobę ekwiwalentu białka bez BCAA oraz stosowanie wysokokalorycznego mleka modyfikowanego (120-140 kcal/kg/dobę) w celu wspierania anabolicznego metabolizmu dziecka. Ponadto, do mleka modyfikowanego bez BCAA zwykle dodaje się polimer glukozy, aby w sumie dostarczyć 10 g węglowodanów/ 100 ml. Dodatkowo w razie potrzeby dodaje się emulgator tłuszczowy.</li> <li>Podawanie izoleucyny i waliny (w dawce od 200 do 400 mg/dobę) wspiera tempo syntezy białka.</li> <li>Leucyna powinna być dodawana do mleka modyfikowanego/odciągniętego mleka matki, gdy jej stężenie w osoczu wynosi poniżej 800 μmol/L.</li> </ul>																																																									
<p><u>Nieklasyczne postępowanie żywieniowe w zależności od typu MSUD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku pośredniego MSUD konieczne jest ograniczenie leucyny +/- wolne aminokwasy o rozgałęzionych łańcuchach i postępowanie w stanach nagłych (ER, emergency regimens).</li> <li>W przypadku okresowego MSUD może być wymagane jedynie umiarkowane ograniczenie białka (bez wolnych aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach) i ER.</li> <li>U pacjentów z fenotypem reagującym na tiaminę konieczne jest ograniczenie leucyny +/- wolne aminokwasy rozgałęzione oraz suplementacja tiaminy i ER; tiamina jest zalecana podczas choroby, postu, infekcji lub operacji.</li> <li>U pacjentów z niedoborem E3 dieta ograniczająca BCAA nie cofa ani nie zapobiega trwającym objawom, ale może utrzymywać stężenia BCAA we krwi w zakresie docelowym; ER jest konieczne.</li> </ul>																																																									
<p><u>Postępowanie dietetyczne w stanach nagłych (ER)</u></p> <p>➤ Zamiennik aminokwasów wolnych od BCAA wspierający syntezę białka</p> <p>Dzienna dawka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0-3 lat: 3 g/kg równoważnik białka,</li> <li>4-5 lat: 2.5 g/kg równoważnik białka,</li> <li>6-10 lat: 2 g/kg równoważnik białka,</li> <li>11-14 lat: 1.5 g/kg równoważnik białka,</li> <li>15-16 lat: 60 g/dzień równoważnik białka.</li> </ul> <p>➤ Suplementacja waliny i izoleucyny.</p> <p>➤ Suplement polimeru glukozy (stężenie odpowiednie do wieku)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>do 1 roku 10%,</li> <li>1-2 lata 15%,</li> <li>2-9 lat 20%,</li> <li>&gt;10 lat 25%.</li> </ul> <p>➤ Źródło tłuszczu</p>																																																									

Organizacja , rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli tłuszcze są tolerowane, stężenie tłuszczu może wynosić 3–5 g na 100 mL diety w stanach nagłych.</li> <li>➤ Naturalna podaż białka (zamiennik leucyny). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wstrzymać lub zmniejszyć o co najmniej 50% (w zależności od nasilenia choroby i wyników BCAA).</li> </ul> </li> <li>➤ Wprowadzenie leucyny do diety po chorobie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucyna &lt;800 μmol/L: 25% zwykłego spożycia leucyny,</li> <li>• Leucyna &gt;400 i &lt;600 μmol/L: 50% zwykłego spożycia leucyny,</li> <li>• Leucyna &lt;400 μmol/L: 75% zwykłego spożycia,</li> <li>• Powtórzyć dawkę leucyny &lt;400 μmol/L: zwykłe spożycie leucyny.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Powikłania postępowania dietetycznego w MSUD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Może wystąpić zmniejszona wysokość ciała w stosunku do wieku.</li> <li>• Zaobserwowano wyższy wskaźnik BMI u dzieci w wieku 5 i 10 lat z MSUD w porównaniu z innymi wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu (IMD) leczonymi dietą o niskiej zawartości białka. Spożycie energii (kcal/kg) w początkowych latach leczenia wynosiło powyżej 200% przewidywanej podstawowej przemiany materii (BMR), co przyczyniało się do długoterminowego zwiększenia BMI i % masy tłuszczowej.</li> <li>• Mogą wystąpić niedobory żywieniowe, w tym waliny i izoleucyny, kwasów tłuszczowych n-3 oraz selenu. Przewlekły niedobór BCAA może powodować niedokrwistość, zapalenie skóry dłoni i stóp, wypadanie włosów, zahamowanie wzrostu, zatrzymanie wzrostu głowy, anoreksję i letarg.</li> <li>• U młodzieży zgłaszana jest również niska gęstość mineralna kości (BMD). Złamania kości powodują przejściową leukozę.</li> </ul> <hr/> <p><i>Siła i poziom dowodów: nie oceniano</i></p>

**Skróty:** BCAA - aminokwasy rozgałęzione (ang. branched-chain amino acid, BCAA), MSUD – choroba syropu klonowego (ang. maple syrup urine disease),

### 3. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 9 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano nie otrzymano żadnej opinii.

W ramach prac nad poprzednim raportem z 2022 r. (nr OT.4211.4.2022) otrzymano dwie opinie eksperckie: od dr hab. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej oraz od dr Ewy Ehmke vel Emczyńskiej-Seligi, dietetyk-asystent w Klinice Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytutu "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka".

Dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska w swojej opinii wskazała następujące problemy: *„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.”*

Ponadto Konsultant Krajowa wskazała również, że wnioskowane technologie powinny zostać objęte finansowaniem ze środków publicznych, z następujących powodów *„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 Emczyńskiej-Seligi *„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.*

Ponadto ekspertka wskazała również, że wnioskowane śsspż powinny zostać objęte finansowaniem ze środków publicznych, z uwagi na fakt, iż ich stosowanie przyczynia się do *„Zdrowia i dobrostanu pacjenta, braku niepełnosprawności, braku wykluczenia z życia społecznego.”*

## 4. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opiniami ekspertów ankietowanych na potrzeby opracowania zlecenia z 2022 roku wskazano, że brak jest bezpośredniej dostępności FSMP (ang. Food for Special Medical Purpose, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego – *przyp. analityka*) oraz *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.*” (opinia dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultant Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej).

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 zleceniu MZ, dla pacjentów z analizowanymi wskazaniami były sprowadzane do Polski w ramach importu docelowego preparaty: Isoleucine, Valine, Milupa Basic-P oraz S.O.S. Należy podkreślić, iż śsspż będące przedmiotem niniejszej oceny są substytutami białka wolnymi od BCAA (tj. bez waliny, izoleucyny oraz leucyny). Preparaty Milupa Basic-P oraz S.O.S. są to preparaty bezbiałkowe, natomiast preparaty izoleucyny oraz waliny zawierają pojedyncze aminokwasy niezawarte w ocenianych śsspż. Z tego względu Isoleucine, Valine, Milupa Basic-P oraz SOS nie stanowią technologii alternatywnej dla ocenianych produktów, gdyż stanowią uzupełnienie diety niskobiałkowej. Zastosowanie poszczególnych preparatów jest uzależnione od aktualnego stanu pacjenta i nie mogą być stosowane wymiennie.

Ponadto zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ<sup>5</sup> we wskazaniach: choroba syropu klonowego, deficyt beta-ketotiolazy, deficyt hydrolazy 3-hydroizoksybutyrylo-CoA nie są refundowane żadne śsspż o składzie zbliżonym do ocenianych preparatów.

Biorąc pod uwagę powyższe, nie zidentyfikowano technologii alternatywnych dla wnioskowanych śsspż w ocenianych wskazaniach.

<sup>5</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> (data dostępu: 10.03.2026 r.)

## 5. Wskazanie dowodów naukowych

### 5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2022 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD Anamix Infant, MSUD Anamix Junior, MSUD Anamix Junior LQ, MSUD Gel, MSUD Cooler, MSUD Express, MSUD Lophlex LQ u pacjentów z chorobą syropu klonowego, deficytem beta-ketotiolazy oraz deficytem hydrolazy 3-hydroksyizobutyrylo-CoA. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.02.2026 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 16.05.2022 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w ramach prac nad raportem OT.4211.4.2022.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci cierpiący na: chorobę syropu klonowego (MSUD); deficyt beta-ketotiolazy; deficyt hydrolazy 3-hydroizoksybutyrylo-CoA.

**Interwencja:** środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w leczeniu MSUD, BKD i HIBCH.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania śsspż w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytucznych HTA.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 9.1 do niniejszego opracowania.

### 5.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanych interwencji.

Odnaleziono natomiast retrospektywne badanie Pretese 2024 oceniające postępowanie dietetyczne (w tym zastosowanie formuł bez aminokwasów rozgałęzionych BCAA (ang. Branched-Chain Amino Acids)) u pacjentów z MSUD.

**Tabela 2. Skrócowa charakterystyka retrospektywnego badania Pretese 2024**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Pretese 2024</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoośrodkowe (<i>the Metabolic Rare Disease Unit of the Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Włochy</i>), retrospektywne badanie przekrojowe.</p> <p><u>Celem badania</u> było opisanie postępowania dietetycznego u pacjentów zarówno dorosłych, jak i dzieci z MSUD, ocena danych w zakresie wzrostu oraz analiza wpływu diety niskobiałkowej i półsyntetycznej<sup>^</sup> na analizę składu ciała.</p> <p><u>Okres zbierania danych:</u> marzec 2021 – styczeń 2022</p> <p><u>Interwencja*</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku 3 lat i powyżej (dzieci i dorośli),</li> <li>potwierdzenie MSUD na podstawie danych genetycznych i biochemicznych.</li> <li>pacjenci niepoddani transplantacji,</li> <li>świadoma zgoda pacjenta lub jego prawnego opiekuna.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek poniżej 3 lat,</li> <li>wcześniejsza transplantacja wątroby,</li> <li>odmowa zgody na udział,</li> </ul>	<p>Zbierano dane z zakresu wzrostu, masy ciała, BMI, obwodu talii, spożywanych posiłków, aktywności fizycznej. Poszczególne analizy składu ciała i densytometria były wykonane metodą <i>the Total Body Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)</i>.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z <b>klasycznym typem MSUD</b> otrzymywali formuły niezawierające BCAA, oraz suplementację izoleucyny i waliny. (n=11). Wszyscy pacjenci liczyli dzienną podaż białka jako ekwiwalenty leucyny. Naturalne białka pochodziły z warzyw, niewielkich ilości serów i produktów mlecznych.</li> <li>pacjenci z <b>pośrednim typem MSUD</b> samodzielnie liczyli ilość białka i stosowali formuły bez BCAA, ale nie suplementowali waliny ani izoleucyny. (n=2).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>choroby współistniejące, które mogłyby wpływać na zdrowie kości.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów (N=13):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Klasyczny typ MSUD n=11</li> <li>Pośredni typ MSUD n=2</li> </ul> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <p>Wśród pacjentów z klasycznym typem MSUD 36% (n=4) to pacjenci pediatryczni (średnia wieku 12,6 lat), a 64% pacjentów to pacjenci dorośli (n=7, średnia wieku 27,3 lat).</p> <p>W grupie pacjentów z pośrednim typem MSUD był 1 pacjent pediatryczny (wiek 17 lat) i jeden pacjent dorosły (wiek 37 lat).</p> <p>Wszyscy pacjenci zostali zdiagnozowani w czasie badania przesiewowego noworodków.</p> <p>Wśród włączonych pacjentów dwóch miało poważną niepełnosprawność i nie potrafiło chodzić samodzielnie. Pacjenci ci cierpieli na noworodkową dekomensację metaboliczną, która prowadziła do uszkodzenia istoty białej i dystonicznej diplegii.</p> <p>Żaden pacjent w kohorcie zazwyczaj nie był karmiony przez sondę nosowo-żołądkową</p>	

\*szczegółowy opis postępowania dietetycznego opisano w rozdziale 6.3

^ dieta półsyntetyczna – dieta z zastosowaniem wyłącznie rafinowanych składników takich jak: skrobia kukurydziana, kazeina, sacharoza czy olej sojowy. Każdy składnik zazwyczaj dostarcza jednego głównego składnika odżywczego.

Skróty: BMI –Body Mass Index, BCAA – aminokwasy rozgałęzione (ang. Branched-Chain Amino Acids), MSUD – choroba syropu klonowego (ang. maple syrup urine disease)

### 5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Szczegółowe informacje w zakresie dietoterapii:

Porównując wartości odżywcze i skład diet pacjentów z wartościami referencyjnymi dla zdrowej populacji (na podstawie publikacji LARN 2014), wykazano, że dieta była zrównoważona pod względem makroskładników, nawet jeśli węglowodany i lipidy znajdowały się w górnych granicach zakresów referencyjnych. Zalecane dzienne spożycie białka było zapewnione, chociaż udział ten wynikał głównie ze spożycia formuł aminokwasowych wolnych od BCAA. Takie formuły pokrywały średnio  $80,6 \pm 8\%$  całkowitego zapotrzebowania na białko (1 g/kg/dzień) u dzieci z klasyczną postacią MSUD i  $85,6 \pm 3,7\%$  u dorosłych; natomiast w przypadku typu pośredniego MSUD, formuły pokrywały 29% zapotrzebowania u dzieci (0,7 g/kg/dzień) i 65% u dorosłych (0,5 g/kg/dzień).

Średnie dzienne spożycie leucyny w grupie klasycznego typu MSUD wynosiło  $414 \pm 117$  mg/dzień u dzieci i  $384 \pm 98$  mg/dzień u dorosłych.

Spożycie cukrów prostych przez dzieci i dorosłych z MSUD było wyższe w porównaniu do zdrowych osób i stanowiło 10–15% dziennej wartości kalorycznej.

Spożycie kalorii przez kohortę pediatryczną było zmniejszone w przeliczeniu na kalorie na dzień, ale było odpowiednie dla dorosłych pacjentów.

Spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych nie było wystarczające zarówno u dorosłych, jak i pacjentów pediatrycznych.

Wyniki (wybrane):

- masa ciała

Masę ciała, wzrost i wskaźnik BMI uzyskano dla wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego dorosłego pacjenta z klasyczną postacią MSUD. Spośród pacjentów pediatrycznych z klasyczną postacią 75% (3/4) miało prawidłową masę ciała, a 25% (1/4) nadwagę; 67% (4/6) dorosłych z klasycznym MSUD miało prawidłową masę ciała, 16% nadwagę (1/6), a 16% otyłość (1/6). Zarówno pacjenci pediatryczni, jak i dorośli z pośrednią postacią MSUD mieli prawidłową wagę. Nie zaraportowano wzrostu BMI u żadnego pacjenta.

- stosunek obwodu talii do wzrostu (WCHr)

Obwód talii (WC) mierzono u wszystkich pacjentów z wyjątkiem trzech dorosłych pacjentów z klasyczną postacią MSUD. Spośród pacjentów pediatrycznych z klasyczną postacią MSUD, 50% (2/4) miało WCHr > 0,5; 25% (1/4) dorosłych z klasyczną MSUD miało obwód talii powyżej progu. Pacjenci pediatryczni i dorośli z postacią pośrednią mieli prawidłowe wartości WCHr i WC.

- masa tkanki tłuszczowej

Wszyscy pacjenci pediatryczni, dorośli z pośrednią postacią MSUD oraz pięciu dorosłych z klasyczną postacią MSUD zgodzili się na wykonanie badania DEXA. Wszyscy pacjenci wykazywali prawidłową masę tkanki tłuszczowej (FM), chociaż u dwóch pacjentów pediatrycznych wartości znajdowały się w górnej granicy. Wskaźnik masy tkanki tłuszczowej (FMI) mieścił się w normie u wszystkich dorosłych pacjentów, natomiast 50% (2/4) dzieci z klasyczną postacią MSUD miało  $FMI \geq 75$ . percentyla.

- pomiary antropometryczne i skład ciała

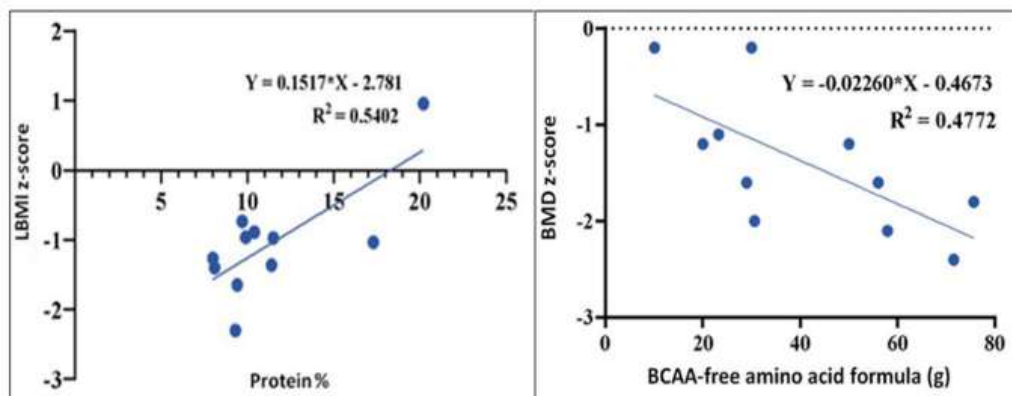
U wszystkich dorosłych pacjentów odnotowano osteopenię, żaden z pacjentów nie miał osteoporozy. U 25% pacjentów pediatrycznych z klasyczną postacią MSUD odnotowano prawidłowe wartości gęstości mineralnej kości, podczas gdy 75% pacjentów miało osteopenię. Pacjenci pediatryczni z pośrednim typem MSUD mieli prawidłowe wyniki.

Zbadano korelację pomiędzy spożyciem białka (wyrażonym jako procent całkowitej kaloryczności) a LBMI (wskaźnik beztłuszczowej masy ciała), stwierdzono istotną statystycznie różnicę ( $r = 0,7350^6$ ,  $p=0,01$ ) między procentowym spożyciem białka, a LBMI w postaci z-score u osób dotkniętych MSUD. Przy zastosowaniu analizy regresji liniowej zaobserwowano (Rysunek 1, lewy), że gdy spożycie białka zwiększyło się o jeden punkt procentowy, LBMI w postaci z-score wzrosło o 0,15 punktu; wzrost był istotny statystycznie ( $p = 0,01$ ,  $R^2 = 0,5402$ ).

Oceniono również zależność pomiędzy ilością dziennie przyjmowanej mieszanki aminokwasów pozbawionej BCAA (wyrażoną w gramach) a wskaźnikiem gęstości mineralnej kości (BMD) z-score<sup>7</sup>. Zaobserwowano ujemną korelację między tymi zmiennymi ( $r = -0,69$ ,  $p = 0,02$ ). Analiza regresji liniowej wykazała, że gdy spożycie mieszanki pozbawionej BCAA wzrosło o jedną jednostkę, wskaźnik BMD z-score zmniejszył się o  $-0,023$ ; wzrost ten był istotny statystycznie ( $p = 0,02$ ,  $R^2 = 0,48$ ) (Rysunek 1, prawa strona).

<sup>6</sup> r – współczynnik korelacji liniowej Pearsona,  $r=1$ : silna korelacja dodatnia (ze wzrostem jednej zmiennej, druga również rośnie),  $r=-1$ : silna korelacja ujemna (wraz ze wzrostem jednej zmiennej, druga maleje),  $r=0$ : brak zależności liniowej

<sup>7</sup> BMD – mineralna gęstość kości, była oceniana w badaniu jako BMD z-score. Osteoporoza była zdefiniowana jako z-score > -2,5, a osteopenia jako z-score pomiędzy -1, a -2,5.



**Rysunek 1** Wykres zależności pomiędzy spożyciem białka a LBMI z-score (1). Wykres zależności pomiędzy spożyciem formuł wolnych od aminokwasów rozgałęzionych (BCAA), a BMD z-score (2)

Dzieci wykazywały dobry profil BCAA; 1 pacjent z 5 miał średni poziom leucyny powyżej zakresu referencyjnego wskazanego w wytycznych. Pięćdziesiąt procent (4/8) dorosłych wykazywało podwyższony poziom leucyny.

#### Wnioski i ograniczenia autorów badania

Zdaniem autorów badania przeciętnie zarówno u dorosłych, jak i pacjentów pediatrycznych odnotowano prawidłowe wartości analizy składu ciała, z wynikami mieszczącymi się w zakresach referencyjnych zarówno dla masy tkanki tłuszczowej, jak i dla wskaźnika beztłuszczowej masy ciała. Wskaźnik z-score dla LBMI pozytywnie korelował ze spożyciem całkowitym białka, co prawdopodobnie wskazuje, że pomimo spożywania minimalnej ilości naturalnych białek, mieszanki aminokwasów pozbawione BCAA przyczyniają się do stabilności beztłuszczowej masy ciała.

Dodatkowo autorzy badania zwracają uwagę na duży odsetek pacjentów w badaniu dotkniętych osteopenią (70%), szczególnie na tendencję pogarszających się wyników pomiędzy pacjentami pediatrycznymi a dorosłymi z klasycznym typem MSUD. Zdaniem autorów może na to wpływać kilka czynników m.in.

- mieszanki pozbawione BCAA mogą mieć negatywny wpływ na zdrowie kości,
- w badanej populacji u wielu pacjentów odnotowano wysokie spożycie napojów słodzonych a także innych pokarmów bogatych w cukry proste. Co prawda nie odnotowano wzrostu BMI w kohorcie, niemniej 30% pacjentów miało nadwagę/otyłość.
- wykazano, że podczas stanów kwasicy metabolicznej kość zdaje się odgrywać decydującą rolę w utrzymaniu fizjologicznego ogólnoustrojowego pH kosztem utraty minerałów w kościach,
- przeprowadzona ankieta wśród pacjentów z badania wykazała, iż pacjenci wykonywali średnio-niską aktywność fizyczną.

Zdaniem autorów u tych pacjentów zaleca się wykonanie kalorymetrii w celu dokładnego określenia ilości kalorii potrzebnych do uzyskania dobrej kompensacji, zapobiegając jednocześnie nadwadze pacjenta i rozwojowi różnych problemów związanych z otyłością w dorosłości.

Autorzy podkreślają, iż dużą zaletą tego badania jest fakt, iż jest przeprowadzone tylko wśród pacjentów z MSUD, którzy byli leczeni w tym samym ośrodku przy zastosowaniu porównywalnej dietoterapii. Niemniej badanie charakteryzuje się też kilkoma ograniczeniami. W badaniu nie przeprowadzono kalorymetrii ani zależności kwasicy i niskiej mineralizacji kości. Ograniczeniem jest również duża heterogeniczność pacjentów w zakresie wieku, jak i zaawansowania choroby. Autorzy podkreślają, potrzebę przeprowadzenia podobnego badania na skalę krajową obejmującą wszystkie włoskie ośrodki metaboliczne leczące pacjentów z MSUD.

## 5.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

### Informacje na podstawie ulotek

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 śsspż jest w postaci proszku, jedynie MSUD Cooler, MSUD Anamix Junior LQ i MSUD Lophlex LQ 20 są w postaci płynu.

Oceniane śsspż 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.

Nie odnaleziono informacji w zakresie bezpieczeństwa stosowania wnioskowanych śsspż.

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

<b>Nazwa produktu</b>	MSUD Anamix Junior
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	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
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Proszek do sporządzania roztworu doustnego.
<b>Zalecenia</b>	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.
<b>Wskazania</b>	Do postępowania dietetycznego w potwierdzonej chorobie syropu klonowego u dzieci w wieku 1-10 lat.
<b>Dawkowanie</b>	Do ustalenia przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Nutricia

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

**Tabela 4. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD Anamix Infant**

<b>Nazwa produktu</b>	MSUD Anamix Infant
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	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
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Proszek do sporządzania roztworu doustnego.
<b>Zalecenia</b>	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.
<b>Wskazania</b>	Dla niemowląt do 12 miesiąca życia oraz suplementacja żywienia do 3 roku życia
<b>Dawkowanie</b>	Do ustalenia przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Nutricia

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

**Tabela 5. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD Cooler**

<b>Nazwa produktu</b>	MSUD Cooler
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	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
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Płyn gotowy do spożycia
<b>Zalecenia</b>	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.
<b>Wskazania</b>	Do postępowania dietetycznego w MSUD od 3 lat wzwyż.
<b>Dawkowanie</b>	Do ustalenia przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Vitaflo

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

**Tabela 6. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD Express**

<b>Nazwa produktu</b>	MSUD Express
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	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
<b>Postać farmaceutyczna</b>	proszek
<b>Zalecenia</b>	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.
<b>Wskazania</b>	Do postępowania dietetycznego w MSUD od 3 lat wzwyż.
<b>Dawkowanie</b>	Do ustalenia przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Vitaflo

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

**Tabela 7. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD Lophlex LQ**

<b>Nazwa produktu</b>	MSUD Lophlex LQ 20
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	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
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Napój o smaku owoców leśnych.

<b>Zalecenia</b>	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
<b>Wskazania</b>	Do postępowania dietetycznego w przypadku MSUD
<b>Dawkowanie</b>	Do ustalenia przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Nutricia

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

**Tabela 8. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD Gel**

<b>Nazwa produktu</b>	MSUD gel
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	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
<b>Postać farmaceutyczna</b>	proszek
<b>Zalecenia</b>	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.
<b>Wskazania</b>	Do postępowania dietetycznego w MSUD od pierwszego roku życia
<b>Dawkowanie</b>	Do ustalenia przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Vitaflor

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

**Tabela 9. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MSUD Anamix Junior LQ**

<b>Nazwa produktu</b>	MSUD Anamix Junior LQ
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Zawiera cukry i słodziki. Mieszanka aminokwasów bez leucyny, izoleucyny, waliny z witaminami, minerałami i pierwiastkami śladowymi. Saszetka 27,8 g
<b>Postać farmaceutyczna</b>	napój gotowy do spożycia
<b>Zalecenia</b>	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.
<b>Wskazania</b>	Do postępowania dietetycznego w przypadku MSUD u dzieci powyżej 1 roku życia
<b>Dawkowanie</b>	Do ustalenia przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Nutricia

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

Tabela 10. 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	-
<b>Witaminy i minerały</b>								
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
<b>Aminokwasy</b>								
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
<b>Inne</b>								
cholina	mg	224	146	115	600	122	279	22,1
inozytol	mg	56,0	98	-	-	32,5	-	9,7
osmolalność	mOsm/kg H <sub>2</sub> 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 express15: 25 g + 100 ml = 1470 mOsm/kg

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

## 5.5. Podsumowanie

Zgodnie z wynikami badania Pretese 2024 włączonego do niniejszej analizy, dietoterapia obejmująca m.in. zastosowanie formuł aminokwasowych wolnych od BCAA u pacjentów z MSUD, przyczynia się do utrzymania BMI na stałym poziomie, a także do utrzymania prawidłowej masy tkanki tłuszczowej, chociaż u dwóch pacjentów pediatrycznych wartości znajdowały się w górnej granicy normy. Co więcej w badaniu wykazano, że

gdy spożycie białka zwiększyło się o jeden punkt procentowy, LBMI (wskaźnik beztłuszczowej masy ciała) w postaci z-score wzrosło o 0,15 punktu; wzrost był istotny statystycznie ( $p = 0,01$ ,  $R^2 = 0,5402$ ). Zaobserwowano również, że gdy spożycie mieszanki pozbawionej BCAA wzrosło o jedną jednostkę, wskaźnik gęstości mineralnej kości (BMD) z-score zmniejszył się o  $-0,023$ ; wzrost ten był istotny statystycznie ( $p = 0,02$ ,  $R^2 = 0,48$ ).

Pacjenci pediatryczni wykazywali dobry profil BCAA; 1 pacjent z 5 miał średni poziom leucyny powyżej zakresu referencyjnego wskazanego w wytycznych. Pięćdziesiąt procent (4/8) dorosłych wykazywało podwyższony poziom leucyny.

Zdaniem autorów badania przeciętnie zarówno u dorosłych, jak i pacjentów pediatrycznych odnotowano prawidłowe wartości analizy składu ciała, z wynikami mieszczącymi się w zakresach referencyjnych zarówno dla masy tkanki tłuszczowej, jak i dla wskaźnika beztłuszczowej masy ciała. Wskazano ponadto, że pomimo spożywania minimalnej ilości naturalnych białek, mieszanki aminokwasów pozbawione BCAA przyczyniają się do stabilności beztłuszczowej masy ciała.

Dodatkowo autorzy badania zwracają uwagę na duży odsetek pacjentów w badaniu dotkniętych osteopenią (70%), szczególnie na tendencję pogarszających się wyników pomiędzy pacjentami pediatrycznymi a dorosłymi z klasycznym typem MSUD.

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanych śsspż, a także fakt, iż nie odnaleziono żadnych badań oceniających postępowanie dietetyczne obejmujące m.in. zastosowanie formuł wolnych od BCAA we wskazaniach deficyt beta-ketotiolazy oraz deficyt hydrolazy-3-hydroizoksybutyrylo-CoA. Ponadto ograniczeniem jest również retrospektywny charakter badania Pretese 2024 oraz brak porównania z innymi środkami spożywczymi, jak również mała liczba pacjentów w badaniu (N=13).

W ramach raportu z 2022 r. włączono jedynie dwa badania opisujące postępowanie dietetyczne u pacjentów z MSUD: de Lonlay 2021, Medina 2021. W badaniu Lonlay 2021 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*”. Powyższe wnioski zdają się być zbieżne z wynikami badania Pretese 2024, opisanego w ramach niniejszego raportu. Natomiast w publikacji Medina 2021 jedynie opisano postępowanie dietetyczne stosowane u pacjentów.

Natomiast badania odnalezione w ramach raportu z 2022 r. obejmujące wskazania deficyt beta-ketotiolazy oraz deficyt hydrolazy-3-hydroizoksybutyrylo-CoA (Grünert 2020, Wang 2021) *nie zawierały żadnych informacji pozwalających na dokonanie oceny stosownego u pacjentów postępowania dietetycznego, podano jedynie jego opis*.

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

Do zlecenia MZ dołączono informacje dot. refundacji w ramach importu docelowego ocenianych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) w okresie styczeń – grudzień 2024. W załączniku do zlecenia wskazano również, że niektórzy pacjenci stosują więcej niż jedną dawkę przedmiotowego śsspż dlatego podano również łączną liczbę pacjentów dla wszystkich dawek MSUD Coller oraz MSUD Express tj. odpowiednio 7 i 3 pacjentów.

Z informacji otrzymanych od MZ wynika, że całkowity koszt refundacji w 2024 r. niżej wymienionych śsspż wyniósł w sumie 2,8 mln PLN dla łącznie 27 pacjentów, przy czym liczba pacjentów wnioskujących w 2024 r. o poszczególne śsspż wahała się od 1 do 7 pacjentów, w zależności od danego śsspż. Z kolei w zleceniu MZ z 2022 r. wskazano, że całkowity koszt refundacji w 2021 r. przedmiotowych śsspż wyniósł 1,9 mln PLN dla łącznie 29 pacjentów<sup>8</sup>. Szczegółowe dane za rok 2024 przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 11. Informacja dołączona do zlecenia MZ w zakresie refundacji w ramach importu docelowego śsspż w okresie styczeń-grudzień 2024**

Wskazanie	Śsspż	Liczba unikalnych nr PESEL	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota na jaką wydano zgodę na refundację [PLN]	Średnia kwota refundacji na 1 pacjenta rocznie* [PLN]
Choroba syropu klonowego	MSUD Anamix Infant	3	5	112 puszek	31 576,10	10 525,37
	MSUD Anamix Junior	7	11	222 opakowania	836 131,92	119 447,42
	MSUD Gel	3	5	57 opakowań	125 798,43	41 932,81
	MSUD Cooler 10	1	2	12 opakowań	29 682,00	29 682,00
	MSUD Cooler 15	2	3	24 opakowania	93 003,60	46 501,80
	MSUD Cooler 20	6	8	171 opakowań	870 817,50	145 136,25
	MSUD Express 15	3	4	103 opakowania	299 230,45	99 743,48
	MSUD Express 20	2	3	72 opakowania	348 850,80	174,425,40
	MSUD Lophlex LQ	1	1	4 opakowania	11 546,72	11 546,72
Deficyt beta-ketotiolazy	MSUD Cooler 15	1	1	6 opakowań	23 250,90	23 250,90
	MSUD Lophlex LQ	1	3	36 opakowań	103 920,48	103 920,48
Deficyt hydrolazy 3-hydroksyzobutyrylo-CoA	MSUD Anamix Junior	1	2	12 opakowań	45 193,32	45 193,32

\*oszacowania własne na podstawie otrzymanych od MZ danych

Ponadto w zleceniu MZ wskazano, że dla śsspż MSUD Anamix Junior LQ we wskazaniu choroba syropu klonowego w ramach importu docelowego wydano 2 decyzje w 2025 roku (2 zgody dla 2 pacjentów na łączną ilość 52 opakowań zbiorczych po 30 saszetek) oraz 4 decyzje w 2023 roku (4 zgody dla 2 pacjentów na łączną ilość 124 opakowań zbiorczych po 30 saszetek).

Dodatkowo w zleceniu dołączono również szacunkowe ceny przedmiotowych śsspż. Szczegółowe koszty zawiera poniższa tabela.

<sup>8</sup> w zleceniu nie wskazano, czy jeden pacjent mógł stosować więcej niż jeden śsspż

**Tabela 12 Zestawienie szacunkowych cen ocenianych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, na podstawie zlecenia MZ**

Śsppz sprowadzany w ramach importu docelowego	Rodzaj oraz wielkość opakowania	Cena śsppz*	Źródło
MSUD Anamix Infant	puszka 400 g	€66,65 (281,26 PLN)	<a href="https://www.pharmamarket.eu/en/msud-anamix-infant-400-g.html">https://www.pharmamarket.eu/en/msud-anamix-infant-400-g.html</a>
MSUD Anamix Junior	opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 36 g każda	3 766,36 PLN	Cena z raportów ZSMOPL z listopada 2025 r. (szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową)
MSUD Anamix Junior LQ	opakowanie zbiorcze 36 saszetek po 125 ml każda	€419,76 (1 771,39 PLN)	<a href="https://www.pharmamarket.eu/en/msud-anamix-lq-orange-36-x-125-ml.html">https://www.pharmamarket.eu/en/msud-anamix-lq-orange-36-x-125-ml.html</a>
MSUD GEL	opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 24 g każda	£455,99 (2 206,99 PLN)	<a href="https://shop.loewen-apotheke-ka.de/msud-gel-pulver-30x24g-pulver-09267087">https://shop.loewen-apotheke-ka.de/msud-gel-pulver-30x24g-pulver-09267087</a>
MSUD Cooler 10	opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 87 ml każda	£510,00 (2 468,4 PLN)	<a href="https://www.nutridrinks.co.uk/vitaflor-msud-cooler-10-red-30x87ml">https://www.nutridrinks.co.uk/vitaflor-msud-cooler-10-red-30x87ml</a>
MSUD Cooler 15	opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 130 ml każda	£799,00 (3 867,16 PLN)	<a href="https://www.nutridrinks.co.uk/vitaflor-msud-cooler-15-orange-30x130m">https://www.nutridrinks.co.uk/vitaflor-msud-cooler-15-orange-30x130m</a>
MSUD Cooler 20	opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 130 ml każda	£1 050,00 (5 082,00 PLN)	<a href="https://www.nutridrinks.co.uk/vitaflor-msud-cooler-20-red-30x174ml">https://www.nutridrinks.co.uk/vitaflor-msud-cooler-20-red-30x174ml</a>
MSUD Express 15	opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 25 g każda	£599,00 (2 835,16 PLN)	<a href="https://www.nutridrinks.co.uk/vitaflor-msud-express-15-unflavoured-30">https://www.nutridrinks.co.uk/vitaflor-msud-express-15-unflavoured-30</a>
MSUD Express 20	opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 34 g każda	£999,00 (4 835,16 PLN)	<a href="https://www.nutridrinks.co.uk/vitaflor-msud-express-20-unflavoured-30x34g">https://www.nutridrinks.co.uk/vitaflor-msud-express-20-unflavoured-30x34g</a>
MSUD Lophlex LQ	opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 125 ml każda	€682,43 (2 879,85 PLN)	<a href="https://www.pharmamarket.eu/en/milupa-msud-lophlex-lq-20-berries-30-x-125-ml">https://www.pharmamarket.eu/en/milupa-msud-lophlex-lq-20-berries-30-x-125-ml</a>

\* wszystkie ceny z wyjątkiem MSUD Anamix Junior podano w walucie euro lub funt, ceny zostały przeliczone zgodnie ze średnim kursem walut umieszczonym na stronie NBP (źródło: <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> (data dostępu 27.02.2026 r.)). Kurs euro z dn. 27.02.2026 r., 1€=4.22 PLN, kurs funta £1=4,84 PLN).

Na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji ocenianych produktów 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 środki 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 13. Koszty ocenianych technologii – oszacowanie Agencji wg danych MZ**

Produkt	CZN [zł]*	CHB [zł]	CD [zł]	WDŚ [zł]	Cena dla płatnika [zł]
<b>MSUD Anamix Infant puszka 400g</b>	281,26	334,14	356,38	3,20	353,18
<b>MSUD Anamix Junior opakowanie zbiorcze 30 saszetek 36 g</b>	3 766,36	4 474,44	4 581,77	3,20	4 578,57
<b>MSUD Anamix Junior LQ opakowanie zbiorcze 36 butelek po 125 ml</b>	1 771,39	2 104,41	2 164,35	3,20	2 161,15
<b>MSUD Gel opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 24 g</b>	2 206,99	2 621,90	2 692,19	3,20	2 688,99

Produkt	CZN [zł]*	CHB [zł]	CD [zł]	WDŚ [zł]	Cena dla płatnika [zł]
<b>MSUD Cooler 10</b> opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 87 ml	2 468,4	2 932,46	3 008,96	3,20	3 005,76
<b>MSUD Cooler 15</b> opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 130 ml	3 867,16	4 594,19	4 703,92	3,20	4 700,72
<b>MSUD Cooler 20</b> opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 174 ml	5 082,00	6 037,42	6 176,01	3,20	6 172,81
<b>MSUD Express 15</b> opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 25 g	2 833,16	3 365,79	3 450,96	3,20	3 447,76
<b>MSUD Express 20</b> opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 34 g	4 835,16	5 744,17	5 876,90	3,20	5 873,70
<b>MSUD Lophlex LQ</b> opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 125 ml	2 879,85	3 421,26	3 507,54	3,20	3 504,34

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 2025 r.

Powyższe ceny za opakowanie jednostkowe ocenianych śsspż różnią się od cen podanych w zleceniu z 2022 r. W poniższej tabeli zestawiono ceny śsspż zgodne z aktualnym zleceniem oraz ze zleceniem z 2022 r. Różnice w cenach mogą wynikać m.in. z innych miejsc sprowadzania śsspż, a także kursu walut. Szczegóły zawarto poniżej.

**Tabela 14. Koszty ocenianych technologii – oszacowanie Agencji wg danych MZ**

Produkt	CZN aktualne zlecenie [zł]*	CZN ze zlecenia z 2022 r. [zł]	% zmiana względem 2022 r.
<b>MSUD Anamix Infant</b> puszka 400g	281,26	564,64	-101%
<b>MSUD Anamix Junior</b> opakowanie zbiorcze 30 saszetek 36 g	3 766,36	1 753,27	53%
<b>MSUD Anamix Junior LQ</b> opakowanie zbiorcze 36 butelek po 125 ml	1 771,39	2 439,36	-38%
<b>MSUD Gel</b> opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 24 g	2 206,99	1 969,00	11%
<b>MSUD Cooler 10</b> opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 87 ml	2 468,4	3 025,00	-23%
<b>MSUD Cooler 15</b> opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 130 ml	3 867,16	2 395,53	38%
<b>MSUD Cooler 20</b> opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 174 ml	5 082,00	6 149,00	-21%
<b>MSUD Express 15</b> opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 25 g	2 833,16	4 169,00	-47%
<b>MSUD Express 20</b> opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 34 g	4 835,16	5 995,00	-24%
<b>MSUD Lophlex LQ</b> opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 125 ml	2 879,85	4 065,60	-41%

Skróty: CZN – cena zbytu netto

\* wszystkie ceny z wyjątkiem MSUD Anamix Junior podano w walucie euro lub funt, ceny zostały przeliczone zgodnie ze średnim kursem walut umieszczonym na stronie NBP (źródło: <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> (data dostępu 27.02.2026 r.)). Kurs euro z dn. 27.02.2026 r., 1€=4.22 PLN, kurs funta £1=4,84 PLN).

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, a 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 z lat 2021 i 2024 można przypuszczać, że będzie to łącznie ok. 30 osób w ciągu roku (wg danych MZ populacja docelowa wynosi od 1 do 7 osób w zależności od danego śsspż).

## 7. Kluczowe informacje

### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 1461 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.4.2022. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2022 oraz pozytywną pod warunkiem stosowania po wyczerpaniu alternatywnych technologii medycznych Rekomendację Prezesa nr 58/2022 (nr w BIP 34/2022<sup>9</sup>) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz):

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

we wskazaniach:

- **choroba syropu klonowego (MSUD),**
- **deficyt beta-ketotiolazy (BKD),**
- **deficyt hydrolazy 3-hydroksyizobutyrylo-CoA (HIBCH).**

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

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

### Wytyczne kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla wskazań: deficyt beta-ketotiolazy i deficyt hydrolazy 3-hydroksyizobutyrylo-CoA nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych – podobnie jak w przypadku poprzedniego opracowania AOTMiT z 2022 roku.

Natomiast dla wskazania dotyczącego choroby syropu klonowego (MSUD) odnaleziono 2 nowe wytyczne względem poprzedniego opracowania AOTMiT z roku 2022, tj. Konsensus ekspertów klinicznych z Arabii Saudyjskiej z 2025 roku oraz Konsensus ekspertów klinicznych z Iranu z 2025 roku.

Odnalezione wytyczne (Konsensus ekspertów 2025 – Arabia Saudyjska, Konsensus ekspertów 2025 – Iran) są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu u pacjentów z MSUD. Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się bezpośrednio do będących przedmiotem oceny śsspz i zalecają dietę polegającą na odpowiedniej podaży egzogennych aminokwasów wolnych od BCAA (w tym stosowanie odpowiednich formuł białkowych bez BCAA, bez wskazywania na konkretne preparaty), odpowiedniej podaży płynów, zapewnienie właściwego bilansu energetycznego i równowagi kwasowo-zasadowej oraz stabilizację parametrów biochemicznych. Ponadto, suplementacja preparatami zawierającymi izoleucynę i walinę jest wskazana w celu zapobiegania niedoborom i kontrolowania poziomu leucyny we krwi.

### Wskazanie dowodów naukowych

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanych interwencji, odnaleziono natomiast retrospektywne badanie Pretese 2024 oceniające postępowanie dietetyczne (w tym zastosowanie formuł bez aminokwasów

<sup>9</sup> [34/2022 ZLC - Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT](#) (data dostępu 10.03.2026 r.)

rozgałęzionych BCAA (ang. Branched-Chain Amino Acids)) u pacjentów z MSUD (pediatrycznych, jak i dorosłych). Nie odnaleziono również dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanych interwencji lub postępowania dietetycznego we wskazaniach deficyt beta-ketotiolazy oraz deficyt hydrolazy-3-hydroizoksybutyrylo-CoA. Powyższe stanowi główne ograniczenie niniejszej analizy.

Zgodnie z wynikami badania Pretese 2024 dietoterapia obejmująca m.in. zastosowanie formuł aminokwasowych wolnych od BCAA u pacjentów z MSUD (N=13), przyczynia się do utrzymania BMI na stałym poziomie, a także do utrzymania prawidłowej masy tkanki tłuszczowej, chociaż u dwóch pacjentów pediatrycznych wartości znajdowały się w górnej granicy normy. Co więcej w badaniu wykazano, że gdy spożycie białka zwiększyło się o jeden punkt procentowy, LBMI (wskaźnik beztłuszczowej masy ciała) w postaci z-score wzrosło o 0,15 punktu; wzrost był istotny statystycznie ( $p = 0,01$ ,  $R^2 = 0,5402$ ). Zaobserwowano również, że gdy spożycie mieszanki pozbawionej BCAA wzrosło o jedną jednostkę, wskaźnik gęstości mineralnej kości (BMD) z-score zmniejszył się o  $-0,023$ ; wzrost ten był istotny statystycznie ( $p = 0,02$ ,  $R^2 = 0,48$ ).

Pacjenci pediatryczni wykazywali dobry profil BCAA; 1 pacjent z 5 miał średni poziom leucyny powyżej zakresu referencyjnego wskazanego w wytycznych. Pięćdziesiąt procent (4/8) dorosłych wykazywało podwyższony poziom leucyny.

Zdaniem autorów badania przeciętnie zarówno u dorosłych, jak i pacjentów pediatrycznych odnotowano prawidłowe wartości analizy składu ciała, z wynikami mieszczącymi się w zakresach referencyjnych zarówno dla masy tkanki tłuszczowej, jak i dla wskaźnika beztłuszczowej masy ciała. Wskazano ponadto, że pomimo spożywania minimalnej ilości naturalnych białek, mieszanki aminokwasów pozbawione BCAA przyczyniają się do stabilności beztłuszczowej masy ciała.

Niemniej autorzy badania zwracają uwagę na duży odsetek pacjentów w badaniu dotkniętych osteopenią (70%), szczególnie na tendencję pogarszających się wyników pomiędzy pacjentami pediatrycznymi a dorosłymi z klasycznym typem MSUD

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanych śsspż, a także fakt, iż nie odnaleziono żadnych badań oceniających postępowanie dietetyczne obejmujące m.in. zastosowanie formuł wolnych od BCAA we wskazaniach deficyt beta-ketotiolazy oraz deficyt hydrolazy-3-hydroizoksybutyrylo-CoA. Ponadto ograniczeniem jest również retrospektywny charakter badania Pretese 2024 oraz brak porównania z innymi środkami spożywczymi, jak również mała liczba pacjentów w badaniu (N=13).

### **Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

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, a 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 z lat 2022 i 2024 można przypuszczać, że będzie to ok. 30 osób w ciągu roku (wg danych MZ populacja docelowa wynosi od 1 do 7 osób w zależności od danego śsspż).

Według danych MZ całkowity koszt refundacji w 2024 r. za śsspż będące przedmiotem niniejszej oceny wyniósł 2,8 mln PLN dla łącznie 27 pacjentów, przy czym liczba pacjentów wnioskujących o poszczególne śsspż wynosiła od 1 do 7 pacjentów, w zależności od danego śsspż. Z kolei w zleceniu MZ z 2022 r. wskazano, że całkowity koszt refundacji w 2021 r. przedmiotowych śsspż wyniósł 1,9 mln PLN dla łącznie 29 pacjentów<sup>10</sup>.

<sup>10</sup> w zleceniu nie wskazano, czy jeden pacjent mógł stosować więcej niż jeden śsspż

## 8. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Pretese 2024** Pretese, R.; Bonfanti, C.; Faraguna, M.C.; Fantasia, M.; Crescitelli, V.; Barzaghi, S.; Botti, M.; Mezzanotti, G.; Gasperini, S. The Impact of Diet on Body Composition in a Cohort of Pediatric and Adult Patients with Maple Syrup Urine Disease. *Nutrients* 2024, 16, 3145. <https://doi.org/10.3390/nu16183145>

### Rekomendacje kliniczne

- Handoom 2025** Handoom B., Alohalı E., Elsagher H., et al., Nutritional management of metabolic disorders in neonates and infants in Saudi Arabia: consensus recommendations, Handoom et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2025) 20:585
- Rostampour 2025** Rostampour N., Dalili S., Moravej H., et al., Comprehensive Iranian guidelines for the diagnosis and management of maple syrup urine disease: an evidence- and consensusbased approach, Rostampour et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2025) 20:8

### Pozostałe publikacje

- Raport OT.4211.4.2022** Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktów 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, Nr OT. 4211.4.2022, Data ukończenia 08.06.2022 r.

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 19.02.2026 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 16.05.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency[Title/Abstract],,,"beta hydroxyisobutyryl coa deacylase deficiency"[Title/Abstract]"	1
#2	Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency[Supplementary Concept],,,"beta hydroxyisobutyryl coa deacylase deficiency"[Supplementary Concept]"	15
#3	Maple Syrup Urine Disease[Title/Abstract],,,"maple syrup urine disease"[Title/Abstract]"	1 341
#4	Beta ketothiolase deficiency[Title/Abstract],,,"beta ketothiolase deficiency"[Title/Abstract]"	100
#5	Beta ketothiolase[Title/Abstract],,,"beta ketothiolase"[Title/Abstract]"	305
#6	urine disease[Title/Abstract],,,"urine disease"[Title/Abstract]",,,"1,364",,06:38:22,2026/02/19	1 364
#7	maple syrup[Title/Abstract],,,"maple syrup"[Title/Abstract]"	1 540
#8	MSUD[Title/Abstract],,,"MSUD"[Title/Abstract]"	764
#9	(((((((Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency[Supplementary Concept])) OR (Maple Syrup Urine Disease[Title/Abstract])) OR (Beta ketothiolase deficiency[Title/Abstract])) OR (Beta ketothiolase[Title/Abstract])) OR (urine disease[Title/Abstract])) OR (maple syrup[Title/Abstract])) OR (MSUD[Title/Abstract]),,,"beta hydroxyisobutyryl coa deacylase deficiency"[Title/Abstract] OR ""beta hydroxyisobutyryl coa deacylase deficiency"[Supplementary Concept] OR ""maple syrup urine disease"[Title/Abstract] OR ""beta ketothiolase deficiency"[Title/Abstract] OR ""beta ketothiolase"[Title/Abstract] OR ""urine disease"[Title/Abstract] OR ""maple syrup"[Title/Abstract] OR ""MSUD"[Title/Abstract]"	1 982
#10	(((((((Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency[Supplementary Concept])) OR (Maple Syrup Urine Disease[Title/Abstract])) OR (Beta ketothiolase deficiency[Title/Abstract])) OR (Beta ketothiolase[Title/Abstract])) OR (urine disease[Title/Abstract])) OR (maple syrup[Title/Abstract])) OR (MSUD[Title/Abstract]),,,"from 2022 - 2026",,,"beta hydroxyisobutyryl coa deacylase deficiency"[Title/Abstract] OR ""beta hydroxyisobutyryl coa deacylase deficiency"[Supplementary Concept] OR ""maple syrup urine disease"[Title/Abstract] OR ""beta ketothiolase deficiency"[Title/Abstract] OR ""beta ketothiolase"[Title/Abstract] OR ""urine disease"[Title/Abstract] OR ""maple syrup"[Title/Abstract] OR ""MSUD"[Title/Abstract]) AND (2022:2026[pdat])"	294
#11	(((((((Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency[Supplementary Concept])) OR (Maple Syrup Urine Disease[Title/Abstract])) OR (Beta ketothiolase deficiency[Title/Abstract])) OR (Beta ketothiolase[Title/Abstract])) OR (urine disease[Title/Abstract])) OR (maple syrup[Title/Abstract])) OR (MSUD[Title/Abstract]),,,"Full text, from 2022 - 2026",,,"beta hydroxyisobutyryl coa deacylase deficiency"[Title/Abstract] OR ""beta hydroxyisobutyryl coa deacylase deficiency"[Supplementary Concept] OR ""maple syrup urine disease"[Title/Abstract] OR ""beta ketothiolase deficiency"[Title/Abstract] OR ""beta ketothiolase"[Title/Abstract] OR ""urine disease"[Title/Abstract] OR ""maple syrup"[Title/Abstract] OR ""MSUD"[Title/Abstract]) AND ((fft[Filter]) AND (2022:2026[pdat]))"	288
#12	(((((((Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency[Supplementary Concept])) OR (Maple Syrup Urine Disease[Title/Abstract])) OR (Beta ketothiolase deficiency[Title/Abstract])) OR (Beta ketothiolase[Title/Abstract])) OR (urine disease[Title/Abstract])) OR (maple syrup[Title/Abstract])) OR (MSUD[Title/Abstract]),,,"Full text, from 2022/5/16 - 2026/2/19",,,"beta hydroxyisobutyryl coa deacylase deficiency"[Title/Abstract] OR ""beta hydroxyisobutyryl coa deacylase deficiency"[Supplementary Concept] OR ""maple syrup urine disease"[Title/Abstract] OR ""beta ketothiolase deficiency"[Title/Abstract] OR ""beta ketothiolase"[Title/Abstract] OR ""urine disease"[Title/Abstract] OR ""maple syrup"[Title/Abstract] OR ""MSUD"[Title/Abstract]) AND ((fft[Filter]) AND (2022/5/16:2026/2/19[pdat]))"	263
#13	(((((((Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency[Supplementary Concept])) OR (Maple Syrup Urine Disease[Title/Abstract])) OR (Beta ketothiolase deficiency[Title/Abstract])) OR (Beta ketothiolase[Title/Abstract])) OR (urine disease[Title/Abstract])) OR (maple syrup[Title/Abstract])) OR (MSUD[Title/Abstract]),,,"Full text, Humans, from 2022/5/16 - 2026/2/19",,,"beta hydroxyisobutyryl coa deacylase deficiency"[Title/Abstract] OR ""beta hydroxyisobutyryl coa deacylase deficiency"[Supplementary Concept] OR ""maple syrup urine disease"[Title/Abstract] OR ""beta ketothiolase deficiency"[Title/Abstract] OR ""beta ketothiolase"[Title/Abstract] OR ""urine disease"[Title/Abstract] OR ""maple syrup"[Title/Abstract] OR ""MSUD"[Title/Abstract] OR ""beta ketothiolase"[Title/Abstract] OR ""urine disease"[Title/Abstract] OR ""maple	128

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	syrop"[Title/Abstract] OR ""MSUD""[Title/Abstract] AND ((ff[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (2022/5/16:2026/2/19[pdat]))"	

**Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data ostatniego wyszukiwania: 20.02.2026 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 16.05.2022 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	beta deficyty ketothiolase.ab,kf,ti.	0
#2	beta deficyty ketothiolase.ab,kf,kw,ti.	0
#3	Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency.ab,kf,kw,ti.	1
#4	Maple Syrup Urine Disease.ab,kf,kw,ti.	1 436
#5	MSUD.ab,kf,kw,ti.	1 131
#6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	211

**Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 20.02.2026 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 16.05.2022 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Beta ketothiolase deficiency	1
#2	(Beta ketothiolase deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#3	(Beta):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	49 406
#4	(ketothiolase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#5	(deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35 861
#6	#3 and #4 and #5	0
#7	maple syrup urine disease	13
#8	(maple syrup urine disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#9	Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency	0
#10	(Beta-Hydroxyisobutyryl CoA Deacylase Deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#11	Methacrylic aciduria	0
#12	(Methacrylic aciduria):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#13	MSUD	0
#14	(MSUD):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#15	#1 OR #7 OR #8 OR #13 OR #14 with Publication Year from 2022 to 2026, in Trials	2