



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Isoleucine 50
we wskazaniach:
choroba syropu klonowego,
acyduria metylomalonowa,
acyduria propionowa, deficyt OTC
u pacjentów pediatrycznych i dorosłych

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.31.2023

Data ukończenia: 10 stycznia 2024 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 o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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.

Wykaz skrótów

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCAA	aminokwasy rozgałęzione (ang. branched-chain amino acid),
BCKA	ketokwasy rozgałęzione (ang. branched-chain keto acids);
BDA	British Dietetic Association
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CZN	cena zbytu netto
EAA	aminokwasy egzogenne (ang. essential amino acids);
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GMDI	Genetic Metabolic Dietitians International
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
MD	różnica średnich (mean difference)
MMA	acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria)
MSUD	choroba syropu klonowego (ang. maple syrup urine disease)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OTC	transkarbamyłaza ornityny
OTCD	niedobór transkarbamyłazy ornitynowej
PA	acyduria propionowa
PO	poziom odpłatności
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
SERN	Southeast Regional Genetics Network
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
ICD	zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. urea cycle disorders)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2023, poz. 826, z późn.zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2022, poz. 2561, z późn. zm.)
WHO	World Health Organization
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
2.2. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.1.1. Choroba syropu klonowego	7
3.1.2. Acyduria metylomalonowa	7
3.1.3. Acyduria propionowa	8
3.1.4. Deficyt OTC	9
3.2. Liczebność populacji	9
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	11
4.1. Technologia oceniana – opis	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	14
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	24
8. Alternatywne technologie medyczne	25
9. Wskazanie dowodów naukowych	27
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	27
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego	28
9.3. Ograniczenia badań i analizy	31
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	33
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	33
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	33
11. Kluczowe informacje i wnioski	35
12. Źródła.....	39
13. Załączniki.....	41
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	41

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	20.11.2023
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.1199.2023.2.KSz

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Isoleucine 50, proszek doustny, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.)

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023, poz. 826, 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:

- Isoleucine 50, proszek doustny
-

Do finansowania we wskazaniach:

- choroba syropu klonowego, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa, deficyt OTC u pacjentów pediatrycznych i dorosłych
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 20 listopada 2023 r. znak PLD.45340.1199.2023.2.KSz (data wpływu do AOTMiT: 20.11.2023 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. 2023, poz. 826 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż):

- Isoleucine 50, proszek doustny

we wskazaniach: choroba syropu klonowego, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa, deficyt OTC u pacjentów pediatrycznych i dorosłych sprowadzane z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 1977).

2.2. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ nr PLD.45340.1199.2023.2.KSz dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację Isoleucine 50 wraz z kwotą refundacji w podziale na wskazania w okresie styczeń – listopad 2023 r.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu cena Isoleucine 50 wynosi 433,77 zł za 1 opakowanie zbiorcze 30 saszetek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzi z raportu z ZSMOPL z października 2023 r.).

Łączna kwota zgód na refundację produktu Isoleucine 50 w okresie styczeń – listopad 2023 r. wyniosła ok. 311 tys. PLN. Od stycznia 2023 r. liczba osób ubiegających się o refundację wynosiła łącznie 27 (pozytywnie rozpatrzono 47 wniosków o refundację Isoleucine 50).

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Liczba wydanych zgód na refundację produktów zawierające Isoleucine 50 w ramach importu docelowego w podziale na wskazania w okresie styczeń 2023 r. – listopad 2023 r.

Wskazanie	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Unikalne numery PESEL / pozytywnie rozpatrzone wnioski o refundację	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [PLN]
Choroba syropu klonowego	506	17 / 32	219 487,62
Acyduria metylomalonowa	48	4 / 6	20 820,96
Acyduria propionowa	160	5 / 8	69 403,20
Deficyt OTC	3	1 / 1	1 301,31

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. Choroba syropu klonowego

Definicja

ICD-10: E71.0 Choroba zespołu klonowego

Choroba syropu klonowego (ang. maple syrup urine disease, MSUD) to rzadka autosomalna typu recesywnego wada lub niedobór enzymu odpowiedzialnego za oksydację aminokwasów rozgałęzionych – leucyny, izoleucyny i waliny. W rezultacie dochodzi do gromadzenia się tych aminokwasów wraz z odpowiadającymi im α -ketokwasami we krwi, w płynie mózgowordzeniowym i w moczu.

[OT.4311.2.2019 Basic-p, ORPHA:511]

Epidemiologia

Na podstawie opublikowanych i niepublikowanych danych dotyczących badań przesiewowych noworodków szacowana częstość występowania wynosi około 1/150 000 żywych urodzeń. W Polsce szacuje się, że częstość występowania choroby syropu klonowego szacuje się na około 1:100 000 – 1:200 000.

[ORPHA:511, Program Badań Przesiewowych 2022]

Leczenie

W stanie ostrym: natychmiastowa hospitalizacja, eliminacja białka z diety, stężona glukoza dożylnie (ew. z insuliną); cel – promować anabolizm i unikać wtórnego niedoboru izoleucyny i waliny; czasem niezbędna detoksykacja zewnątrzustrojowa.

Przewlekłe: Dieta z ograniczeniem aminokwasów rozgałęzionych z monitorowaniem ich stężeń.

[Program Badań Przesiewowych 2022]

Rokowanie

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 ostrożne.

[OT.4311.2.2019 Basic-p, ORPHA:511]

3.1.2. Acyduria metylomalonowa

Definicja

E71.1 Inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach

Kwasica metylomalonowa

Acyduria metylomalonowa (MMA - Methylmalonic Aciduria) wywołana jest niedoborem enzymu mutazy metylomalonylo-koenzymu A, odpowiedzialnego za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów. Acyduria metylomalonowa to blok metaboliczny pochodzący od kwasu metylomalonowego, pochodzącego z katabolizmu izoleucyny i waliny. Istnieje wiele wariantów acydemii metylomalonowej. Najczęściej jest to defekt aktywacji witaminy B12 do postaci enzymu lub defekt enzymatyczny metylomalonylokarbonylomytazy CoA konwertującej metylomalonylo-CoA do sukcylo-CoA. W obrazie klinicznym dominuje ciężka postać kwasicy; z kolei w moczu wydalanym jest kwas metylomalonowy, którego stężenie stwierdza się również we krwi. W zaburzeniach spowodowanych defektem aktywacji witaminy B12 najczęściej podaje się ją w dużych dawkach. MMA należy do grupy chorób wrodzonych wad metabolizmu związanego ze zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu bez występowania hiperhomocysteinemii lub homocystynurii. Stężenie kwasu metylomalonowego jest znacznie zwiększone w osoczu, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym u poważnie dotkniętych pacjentów. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.

[OT.4311.2.2019 Basic-p, AOTM-BP-431-5,6(B)/2014¹]

Epidemiologia

Częstość występowania acydurii metylomalonowej w Europie szacuje się pomiędzy 1:48 000, a 1:61 000 urodzeń.

[OT.4311.2.2019 Basic-p, Baumgartner 2014²]

Leczenie

Dieta z ograniczeniem prekursorów kwasu propionowego, tj. izoleucyny, metioniny, treoniny i waliny. wit. B12 w postaciach kobalaminozależnych.

[Program Badań Przesiewowych 2022]

Rokowanie

Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby. Rokowania są ogólnie słabe pomimo pozornie skutecznej terapii dietą niskobiałkową i karnityną, z wyjątkiem form MMA reagujących na witaminę B12 (głównie MMA cblA), które, jeśli zostaną zdiagnozowane i leczone w odpowiednim czasie mają lepsze rokowania.

[OT.4311.2.2019 Basic-p, Baumgartner 2014²]

3.1.3. Acyduria propionowa

Definicja

E71.1 Inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach

Kwasica propionowa

Acyduria propionowa (ang. *propionic acidemia*, PA), zwana także kwasicą propionową, jest to organiczna kwasica spowodowana przez niedobór aktywności karboksylazy propionilo-koenzymu A. Enzym ten jest potrzebny podczas przemiany m.in. niektórych aminokwasów i cholesterolu. Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii.

Epidemiologia

Częstość występowania choroby szacuje się na około występowania 1:50 000 – 1:100 000.

[Program Badań Przesiewowych 2022]

Leczenie

Dieta z ograniczeniem prekursorów kwasu propionowego, tj. izoleucyny, metioniny, treoniny i waliny. Suplementacja karnityny.

[Program Badań Przesiewowych 2022]

Rokowanie

Wczesne wykrycie i leczenie prowadzi do spadku śmiertelności w pierwszym roku życia i zwiększa przeżycie we wczesnym dzieciństwie. Dzięki zastosowaniu leczenia można uniknąć ostrych przełomów z hiperamonemią, co zmniejsza ryzyko zgonu oraz wystąpienia upośledzenia umysłowego i niedowładów (zespołu pozapiramidowego). Jednakże odsetek pacjentów z zaburzeniami rozwoju poznawczego wśród pacjentów z acydurią propionową wciąż pozostaje wysoki. Wpływ wczesnej transplantacji wątroby na dalsze rokowanie nadal nie jest w pełni wyjaśniony i konieczne są dalsze badania.

[OT.4311.2.2019 Basic-p, ORPHA:35³]

¹ Valine 50 (Dieta eliminacyjna), saszetki á 4g, Isoleucine 50 (Dieta eliminacyjna) saszetki á 4g, we wskazaniu: acyduria metylomalonowa Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

² Matthias R Baumgartner, Friederike Hörster, Carlo Dionisi-Vici, Goknur Haliloglu, Daniela Karall, Kimberly A Chapman, Martina Huemer, Michel Hochuli, Murielle Assoun, Diana Ballhausen, Alberto Burlina, Brian Fowler, Sarah C Grünert, Stephanie Grünewald, Tomas Honzik, Begoña Merinero, Celia Pérez-Cerdá, Sabine Scholl-Bürgi13, Flemming Skovby18, Frits Wijburg20, Anita MacDonald14, Diego Martinelli, Jörn Oliver Sass, Vassili Valayannopoulos and Anupam Chakrapani. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014

³ https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?data_id=3557&lng=en

3.1.4. Deficyt OTC

Definicja

ICD-10: E72 Inne zaburzenia przemian aminokwasów

E72.4 Zaburzenia przemian ornityny

Niedobór transkarbamyazy ornitynowej (OTCD) jest zaburzeniem metabolizmu cyklu mocznikowego i detoksykacji amoniaku. Stan nieprawidłowy polegający na podwyższeniu poziomu amoniaku we krwi, czyli ponad 80 umol/l, a u noworodków ponad 110 umol/l.

Hiperamonemia pierwotna odnosi się do wrodzonych deficytów enzymów (których występowanie skutkuje zaburzeniem cyklu mocznikowego, ang. *urea cycle disorders*, UCD) uczestniczących w cyklu kwasu mocznikowego, skutkujących gromadzeniem się amoniaku w ciele pacjenta.

[OT.4311.2.2019 Basic-p, Haberle 2012⁴]

Epidemiologia

OTCD jest najczęstszym wrodzonym defektem cyklu mocznikowego (*hiperamonemią pierwotną*) i występuje z częstością od 1/56 500 do 1/133 000 urodzeń.

[ORPHA:664]

Leczenie

Celem leczenia pacjentów z UCD jest normalizacja poziomu amoniaku oraz stężenia aminokwasów w osoczu krwi. Podstawowe postępowanie medyczne obejmuje interwencje dietetyczne oraz farmakoterapię.

W terapii ostrej hiperamonemii w celu obniżenia stężenia amoniaku w surowicy krwi stosuje się dializę i hemofiltrację. Leczenie obejmuje również dożylnie podawanie chlorowodoru argininy i leków wymiatających azot w celu wydalania nadmiaru azotu szlakami alternatywnymi. Postępowanie dietetyczne obejmuje ograniczenie przyjmowania białek (od 12 do 24 godzin) w celu ograniczenia spożywanego azotu, a podaż kalorii uzupełnia się węglowodanami i tłuszczami.

[OT.4311.2.2019, Haberle 2012⁴]

Rokowanie

Rokowanie zależy od ciężkości przebiegu; w przypadkach wczesnych, w razie braku leczenia jest niekorzystne. W postaciach późnych często występują trwałe uszkodzenia układu nerwowego, głównie niepełnosprawność intelektualna z ryzykiem zgonu w czasie zaostrzenia choroby.

[ORPHA:664]

3.2. Liczebność populacji

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia (pismo znak PLD.45340.1199.2023.2.KSz z dnia 20.11.2023 r.) w okresie od stycznia do listopada 2023 r. liczba osób ze wskazaniami choroba syropu klonowego, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa, deficyt OTC, ubiegających się o refundację w ramach importu docelowego śsspż Isoleucine 50, wyniosła łącznie 27.

Według opinii prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, obecna liczba pacjentów z chorobą syropu klonowego (MSUD), acydurią metylomalonową, acydurią propionową lub deficytem OTC w Polsce wynosi od 12 do 50 chorych w zależności od wskazania, a liczba nowych zachorowań to od 1 do 3 osób rocznie. Wg prof. Sykut-Cegielskiej wśród tych chorych ok. 50% pacjentów (w przypadku MSUD: 80-100% pacjentów) skorzysta z refundacji środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Isoleucine 50 w ramach importu docelowego.

⁴ Haberle J., Boddaert N., et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:32.

Tabela 2. Liczebność populacji wg stanowiska eksperckiego

Populacja		Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, Prof. IMiD Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej			
		Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją w ramach importu docelowego	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Pacjenci z chorobą syropu klonowego	ogółem	Ok. 20	Ok. 1-2	Ok. 100%	Szacunki własne
	od 18 r.ż.	4		Ok. 80%	Szacunki własne
Pacjenci z acydurią metylomalonową	ogółem	Ok. 30	Ok. 2-3	Ok. 50%	Szacunki własne
	od 18 r.ż.	Ok. 2		Ok. 50%	Szacunki własne
Pacjenci z acydurią propionową	ogółem	Ok. 12	Ok. 1-2	Ok. 50%	Szacunki własne
	od 18 r.ż.	Ok. 3		Ok. 50%	Szacunki własne
Pacjenci z deficytem OTC	ogółem	Ok. 50	[nie podano]	[nie podano]	Szacunki własne
	od 18 r.ż.	[nie podano]		[nie podano]	[nie podano]

W oparciu o dane przedstawione przez eksperta, obecna łączna liczba chorych w Polsce we wnioskowanych wskazaniach tj. choroba syropu klonowego, acyduria metylomalonową, acyduria propionowa, deficyt OTC, ogółem wynosi ok. 112 pacjentów, z czego większość stanowią pacjenci pediatryczni.

Według danych NFZ w 2022 r. liczba dorosłych pacjentów, u których w danym roku sprawozdano rozpoznanie ICD-10: E71.0 Choroba zespołu klonowego wyniosła 40 osób. Pacjentów z rozpoznaniem E71.1 Inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach odnotowano 172 (w rozpoznaniu tym oprócz acydurii metylomalonowej i acydurii propionowej ujęte są też inne jednostki chorobowe). Natomiast liczba pacjentów z rozpoznaniem E72.4 Zaburzenia przemian ornityny wyniosła 4 osoby.

Tabela 3. Liczebność populacji wg danych NFZ

Pacjenci (unikalne numery PESEL)	Parametr	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: E71.0	Ogółem	67	42	51	40	35
	< 18 lat	27	28	28	24	21
	≥ 18 lat	41	14	23	17	14
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: E71.1	Ogółem	145	141	150	172	129
	< 18 lat	116	114	130	140	112
	≥ 18 lat	29	27	20	32	17
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: E72.4	Ogółem	4	1	3	4	3
	< 18 lat	2	1	2	2	2
	≥ 18 lat	2	0	1	2	1

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 50 nie jest dostępny w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 4. Informacje dotyczące środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 50

Nazwa śsspż	Isoleucine 50*
Podmiot odpowiedzialny	Vitaflo (Nestlé S.A.)
Skład jakościowy i ilościowy	Izoleucyna 50 mg, proszek na bazie węglowodanów
Zawartość opakowania	30 saszetek po 4g
Wskazania	Do stosowania w postępowaniu dietetycznym w przypadku wrodzonych zaburzeń metabolizmu aminokwasów
Dawkowanie	Ustala lekarz lub dietetyk i zależy od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
Inne informacje	<ul style="list-style-type: none"> Do stosowania wyłącznie u pacjentów z potwierdzonymi zaburzeniami metabolizmu aminokwasów. Produkt Isoleucine może być stosowany od urodzenia. Dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy: po sporządzeniu roztworu lub dodaniu do preparatów dla niemowląt zużyć natychmiast, a resztę wyrzucić w ciągu 1 godziny. Preparat Isoleucine 50 nie jest przeznaczony do stosowania jako jedyne źródło pożywienia. Wyłącznie do stosowania dojelitowego.

Źródło: <https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflo/metabolizm-bialek/single-dose-amino-acids> (dostęp: 02.01.2024 r.)

* występuje również opakowanie 1 000 mg – Isoleucine 1000 (https://www.nestlehealthscience.pl/sites/default/files/asset-library/documents/vitaflo/0418_dc2_uk_0715%20isoleucine%20range%20web.pdf) (dostęp: 02.01.2024 r.)

W poniższej tabeli przedstawiono skład produktu Isoleucine 50 w przeliczeniu na 100 g produktu oraz w przeliczeniu na 1 saszetkę 4 g.

Tabela 5. Wartości odżywcze – Isoleucine 50

Isoleucine 50	Wartości odżywcze	
	na 100 g	na saszetkę 4 g
Wartość energetyczna	1632 kJ	65 kJ
	384 kcal	15 kcal
Tłuszcze - w tym nasycone	0 g	0 g
	0 g	0 g
Węglowodany - w tym cukry	95 g	3,8 g
	7,5 g	0,3 g
Odpowiednik białka	1,0 g	0,04 g
L-Izoleucyna	1 250 mg	50 mg
Sól	<0,05 g	< 0,002 g

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Śspż Isoleucine 50 był przedmiotem oceny Agencji dwukrotnie w 2014 r. w ramach importu docelowego:

- we wskazaniu: choroba syropu klonowego Isoleucine 50 uzyskał pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.) oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT (Rekomendacja nr 59/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.) – BIP Agencji: 194/2013⁵.
- we wskazaniu: acyduria metylomalonowa Isoleucine 50 uzyskał pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2014 z dnia 10 marca 2014 r.) oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT (Rekomendacja nr 75/2014 z dnia 10 marca 2014 r.) – BIP Agencji: 193/2023⁶.

Dla obu wskazań, zarówno w stanowiskach RP, jak i w rekomendacjach Prezesa AOTMiT jako główne uzasadnienie podano argument, iż: „Wnioskowana technologia umożliwi lepsze wyrównanie metaboliczne u pacjentów, co prowadzi do poprawy jakości ich życia i polepsza rokowanie na przyszłość.”

Szczegóły dotyczące treści Stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące ocenianej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska/Opinie RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Choroba syropu klonowego	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, we wskazaniu: choroba syropu klonowego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>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 pomiędzy nimi w organizmie pacjenta i konieczna jest suplementacja brakujących aminokwasów, zwłaszcza waliny lub izoleucyny. Wnioskowana technologia umożliwi 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 waliną 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.</p>
Rekomendacja nr 59/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna) we wskazaniu choroba syropu klonowego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Isoleucine 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 umożliwi 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 waliną 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.</p>

⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-194-2013/194-2013-zlc>

⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=1318>

Nr i data wydania	Stanowiska/Opinie RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Acyduria metylomalonowa	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2014 z dnia 10 marca 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 50 (Dieta eliminacyjna), saszetki á 4g we wskazaniu: acyduria metylomalonowa.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Podstawowym postępowaniem w acydurii metylomalonowej jest dieta eliminacyjna, ale w czasie jej stosowania zachodzi niekiedy konieczność suplementacji brakujących aminokwasów w oparciu o wyniki ich stężenia we krwi. Wnioskowana technologia umożliwia lepsze wyrównanie metaboliczne u pacjentów, co prowadzi do poprawy jakości ich życia i polepsza rokowanie na przyszłość. Produkt nie ma odpowiednika na rynku polskim. Rzadkie występowanie choroby (kilka przypadków w Polsce) utrudnia przeprowadzenie badań wysokiej jakości (RCT), ale przegląd dostępnego piśmiennictwa, opinie ekspertów i wytyczne praktyki klinicznej wskazują na zasadność stosowania wnioskowanej technologii u pacjentów z acydurią metylomalonową</p>
<p>Rekomendacja nr 75/2014 z dnia 10 marca 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację, w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna) we wskazaniu acyduria metylomalonowa.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna) saszetki a 4 g, we wskazaniu acyduria metylomalonowa. Podstawowym postępowaniem w acydurii metylomalonowej jest dieta eliminacyjna, ale w czasie jej stosowania zachodzi niekiedy konieczność suplementacji brakujących aminokwasów w oparciu o wyniki ich stężenia we krwi. Wnioskowana technologia umożliwia lepsze wyrównanie metaboliczne u pacjentów, co prowadzi do poprawy jakości ich życia i polepsza rokowanie na przyszłość. Produkt nie ma odpowiednika na rynku polskim. Rzadkie występowanie choroby (w Polsce kilka przypadków) utrudnia przeprowadzenie badań wysokiej jakości (RCT), ale przegląd dostępnego piśmiennictwa, opinie ekspertów i wytyczne praktyki klinicznej wskazują na zasadność stosowania wnioskowanej technologii u pacjentów z acydurią metylomalonową.</p>

5. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinię od jednego eksperta klinicznego, dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Prof. IMiD, Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej oraz Kierownika Kliniki Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 7. Stanowiska ekspertów klinicznych

Pytanie	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, Prof. IMiD Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Epidemiologia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z chorobą syropu klonowego (MSUD) – obecna liczba chorych w Polsce to około 20 osób ogółem (od 18 r.ż: 4 osoby), liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce to ok. 1-2 pacjentów, odsetek osób, u których oceniana technologia będzie stosowana po objęciu refundacją w ramach importu docelowego wynosi około 100% ogółem i 80% w przypadku pacjentów od 18 r.ż. - szacunki własne • Pacjenci z acydurią metylomalonową (MMA) – obecna liczba chorych w Polsce to około 30 osób ogółem (od 18 r.ż: 2 osoby), liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce to ok. 2-3 pacjentów, odsetek osób, u których oceniana technologia będzie stosowana po objęciu refundacją w ramach importu docelowego wynosi około 50% ogółem i 50% w przypadku pacjentów od 18 r.ż. - szacunki własne • Pacjenci z acydurią propionową (PA) – obecna liczba chorych w Polsce to około 12 osób ogółem (od 18 r.ż: 3 osoby), liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce to ok. 1-2 pacjentów, odsetek osób, u których oceniana technologia będzie stosowana po objęciu refundacją w ramach importu docelowego wynosi około 50% ogółem i 50% w przypadku pacjentów od 18 r.ż. - szacunki własne <p>Pacjenci z deficytem OTC – obecna liczba chorych w Polsce to około 50 osób ogółem - szacunki własne</p>
Istotne klinicznie punkty końcowe związane z przebiegiem lub nasileniem choroby	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie • Redukcja liczby i nasilenia kryz metabolicznych <p>Postępy w rozwoju somatycznym i psycho-ruchowym</p>
Technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących	<ul style="list-style-type: none"> • EAA w MMA, PA, def. OTC • Milupa Basic-p w MSUD, MMA, PA • IMTV Anamix Infant w MMA, PA • IMTV-AM1/2/3 w MMA, PA • L-Valine w MSUD, MMA, PA • MSUD Anamix Infant w MSUD • UCD Anamix Infant w def. OTC • Benzoesan sodu w def. OTC • Ravicti w def. OTC
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?	<p>Uciążliwość procedury sprowadzania preparatu na wniosek o import docelowy. Ryzyko przerwy w utrzymaniu ciągłości zalecanego leczenia dietetycznego.</p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<p>Rejestracja preparatów, sprowadzanych obecnie w ramach importu docelowego.</p>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?	<p>Nie identyfikuję takowych.</p>

Pytanie	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, Prof. IMiD Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Pacjenci, u których stwierdzono niedobór izoleucyny, zagrażający wystąpieniem konsekwencji klinicznych, a u których nie jest wskazane zwiększenie podaży całkowitego białka naturalnego.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie identyfikuję takowych.</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Uciążliwość procedury sprowadzania preparatu na wniosek o import docelowy. Ryzyko przerwy w utrzymaniu ciągłości zalecanego leczenia dietetycznego.</i>
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Frazier DM., Allgeier C., Homer c. i wsp.: Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidenceandconsensus-based approach. Mol Genet and Metab. 112 (2014) 210-217</i> • <i>Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, Dixon M, Grünert SC, Grunewald S, Haliloglu G, Hochuli M, Honzik T, Karall D, Martinelli D, Molema F, Sass JO, Scholl-Bürgi S, Tal G, Williams M, Huemer M, Baumgartner MR. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. J Inherit Metab Dis. 2021 May;44(3):566-592. doi: 10.1002/jimd.12370. Epub 2021 Mar 9. Erratum in: J Inherit Metab Dis. 2022 Jul;45(4):862. PMID: 33595124; PMCID: PMC8252715. https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ADULT_UCDrev_2015_422170_09012016.pdf</i> • <i>Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, Karall D, Martinelli D, Crespo PS, Santer R, Servais A, Valayannopoulos V, Lindner M, Rubio V, Dionisi-Vici C. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis. 2012 May 29;7:32. doi: 10.1186/1750-1172-7-32. PMID: 22642880; PMCID: PMC3488504.</i>
Jaki jest schemat dawkowania i średni czas stosowania ocenianych technologii u pacjentów w praktyce klinicznej w poszczególnych jednostkach chorobowych?	<i>W przypadku wszystkich analizowanych schorzeń tj. choroby syropu klonowego, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej, deficytu OTC, niezależnie od wieku (do 18 r.ż czy od 18 r.ż) ekspert wskazała, że: <i>Dzienna dawka jest określona indywidualnie przez lekarza/dietetyka, a średni czas stosowania produktu wynosi: Od kilku dni do stosowania przewlekłego.</i></i>
Inne uwagi	-

Wraz ze zleceniem MZ przekazano kopię opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej prof. nadzw. dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej z 2021 r. (znak pisma: L.dz. KK/0-73/PM/35-03/21). W swojej opinii prof. Sykut-Cegielska podkreśliła, że: „Zastosowanie powyższych preparatów w leczeniu choroby syropu klonowego, acydurii metylomalonowej i acydurii propionowej, a także w deficycie OTC jest zgodne z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi, dlatego też zasadna jest ich refundacja ze środków publicznych.

Nie ma jednocześnie alternatywnych technologii dla suplementacji Isoleucine 50 i Valine 50, bo okresowe stosowanie tylko tych pojedynczych aminokwasów zapewnia utrzymanie ich właściwego stężenia w osoczu w leczeniu przewlekłym oraz podczas dekompensacji metabolicznej w celu zmniejszenia stężenia leucyny w osoczu. Konsekwencją tak uzyskanej równowagi metabolicznej jest właściwy rozwój pacjenta i zapobieganie powikłaniom choroby syropu klonowego, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej czy deficytu OTC”.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- The Royal Australian College of general Practitioners, (<https://www.racgp.org.au/guidelines>);
- Institute for Clinical Systems Improvement, (<https://www.icsi.org/>);
- The European Union Committee of Experts on Rare Diseases, (<http://www.eucerd.eu>);
- The Swedish National Board of Health and Welfare (<http://www.socialstyrelsen.se>);
- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, (<https://www.espen.org/>);
- European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, (<http://www.espgan.org/>);
- New England Consortium of Metabolic Programs, (<https://newenglandconsortium.org/>);
- British Inherited Metabolic Diseases Group (<http://www.bimdg.org.uk>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- baza informacji naukowej Medline via PubMed;
- strony polskich towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością oceniane wskazania.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono 19 i 28.12.2023 r. Odnaleziono 8 dokumentów wytycznych: Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020 (Polska) dotyczące kwasicy propionowej, metylomalonowej, zaburzeń cyklu mocznikowego oraz choroby syropu klonowego), Konsensus międzynarodowego zespołu ekspertów z 2021 r. (Forny 2021) dotyczący acydurii metylomalonowej i propionowej, wytyczne New England Consortium of Metabolic Programs 2020 (USA) oraz brytyjskie wytyczne Southeast Regional Genetics Network - Genetic Metabolic Dietitians International (SERN – GMDI) 2021 dot. choroby syropu klonowego, zalecenia hiszpańsko-portugalskiego konsensusu ekspertów Bélanger-Quintana 2022 dotyczące hiperamonemii, międzynarodowe rekomendacje Raina 2020 dotyczące postępowania w przypadku hiperamonemii u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego: otrzymujących terapię nerkozastępczą i nienerkozastępczą, wytyczne europejskie Häberle 2019 dot. zaburzeń cyklu mocznikowego oraz wytyczne Clinical Paediatric Dietetics – BDA z 2020 r. dotyczące zaleceń dietetycznych w pediatrii w przypadku występowania kwasicy propionowej, metylomalonowej, zaburzeń cyklu mocznikowego oraz choroby syropu klonowego.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają przestrzeganie diety niskobiałkowej.

Zalecenia dotyczące acydurii organicznych zwracają uwagę m.in. na potrzebę stosowania diety ubogobiałkowej (Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020, Forny 2021, BDA 2020) i ewentualnie suplementów aminokwasów (Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020, BDA 2020). Stosowanie mieszanek aminokwasów wolnych od aminokwasów prekursorowych (precursor free amino acids, PFAAs), mających niską zawartość waliny i izoleucyny przy wysokiej zawartości leucyny, może spowodować niski poziom waliny i izoleucyny w osoczu krwi oraz jatrogenne niedobory aminokwasów, niekorzystnie wpływające na wzrost pacjentów. Należy regularnie monitorować poziom aminokwasów we krwi w celu dostosowania postępowania dietetycznego (Forny 2021).

W przypadku choroby syropu klonowego zaleca się wyeliminowanie z diety leucyny poprzez zaprzestanie spożywania naturalnego białka oraz zapewnienie właściwego nawodnienia oraz prawidłowej ilości kalorii za pomocą suplementów (New England Consortium of Metabolic Programs 2020, Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020, SERN-GMDI 2021). Ponadto wytyczne (BDA 2020, NECMP 2020 oraz SERN-GMDI 2021) rekomendują suplementację walina i izoleucyna. Wytyczne BDA 2020 podkreślają, że niedostarczenie odpowiedniej ilości izoleucyny i/lub waliny do syntezy białek podczas ostrej dekompensacji metabolicznej spowalnia tempo spadku stężenia leucyny we krwi do wymaganych wartości.

Wytyczne dot. zaburzeń cyklu mocznikowego zwracają uwagę m.in. na potrzebę stosowania (obok leczenia farmakologicznego) restrykcyjnej diety niskobiałkowej i rozważenia suplementacji aminokwasów (Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020, Häberle 2019, BDA 2020). Według europejskich wytycznych Häberle 2019 i brytyjskich BDA 2020 należy rozważyć suplementację aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi (należy do nich m.in. izoleucyna, niewymieniona w wytycznych z nazwy), jeśli tolerancja na naturalne białka jest bardzo niska i/lub pacjent otrzymuje fenylomasian sodu. Suplementy rozgałęzionych aminokwasów mogą być podawane jako pojedyncze aminokwasy lub jako kompletna mieszanka suplementacji aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi (Häberle 2019). W polskich Zaleceniach dietetycznych w pediatrii 2020 nie odniesiono się bezpośrednio do suplementacji izoleucyny, ale zalecane są mieszanki aminokwasów niezbędnych, które zawierają m.in. izoleucynę.

Wytyczne Bélanger-Quintana 2022 i Raina 2020 zwracają uwagę, że w przypadku hiperamonemii (związanej m.in. z zaburzeniami cyklu mocznikowego) istotna jest redukcja białka w diecie i odpowiednia podaż kalorii, a w przypadku bardzo wysokiego poziomu amoniaku można rozważyć leczenie wyłącznie środkami żywieniowymi. U pacjentów z uszkodzoną wątrobą i powolnym wzrostem poziomu amoniaku można poprawić ich stan poprzez dietę niskobiałkową zawierającą aminokwasy rozgałęzione, a u pacjentów ze schorzeniami metabolicznymi, poprzez użycie specyficznych formuł lub suplementów (Bélanger-Quintana 2022).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa	
<p>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące zaleceń dietetycznych w pediatrii – wybrane wrodzone wady metabolizmu Kwasica propionowa <i>Spowodowana jest brakiem karboksylazy propionyl-CoA. PropionylCoA hamuje enzymy cyklu Krebsa. (...) Powikłania to: opóźnienie umysłowe, objawy pozapiramidowe, osteoporoza, zapalenie trzustki, kardiomiopatia, hipokalcemia.</i> <i>Leczenie: dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę. (...)</i></p> <p>Kwasica metylomalonowa <i>Spowodowana jest brakiem mutazymetylomalonyl-CoA. (...) Powikłania to: zaburzenia neurologiczne, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, hipotonia, trudności w nauce, uszkodzenia jąder podstawy i objawy udarowe, utrata włosów, zaburzenia wzrostu, osteoporoza, nawracające zapalenia trzustki, kwasica cewkowa z hiperamonemią, przewlekła niewydolność nerek, kardiomiopatia.</i> <i>Leczenie: witamina B12 u chorych reagujących na nią. Dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę oraz karnityna: 50–100 mg/kg/dobę. (...)</i> W zaleceniach nie odniesiono się do suplementacji izoleucyny.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i> nie podano</p>
<p>Forny 2021 Międzynarodowy zespół ekspertów (Świat) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia acydurii metylomalonowej (MMA) i propionowej (PA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku podejrzenia MMA lub PA, sugeruje się natychmiastowe rozpoczęcie leczenia mającego na celu poprawę przeżycia pacjentów (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba) • Rekomenduje się unikanie stanu katabolizmu u pacjentów, aby poprawić wyrównanie metaboliczne (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: silna) • Sugeruje się dietę ubogobiałkową (pochodzenia naturalnego) z uwzględnieniem zapotrzebowania zależnego od wieku, w celu zapewnienia wyrównania metabolicznego (jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba) <p>W niektórych ośrodkach powszechną praktyką jest stosowanie mieszanek aminokwasów wolnych od aminokwasów prekursorowych (precursor free amino acids, PFAAs). Należy jednak zwrócić uwagę, że mają one niską zawartość waliny i izoleucyny przy wysokiej zawartości leucyny. Może to spowodować niski poziom waliny i izoleucyny w osoczu krwi oraz jatrogenne niedobory aminokwasów, niekorzystnie wpływające na wzrost pacjentów. Należy regularnie monitorować poziom aminokwasów we krwi w celu dostosowania postępowania dietetycznego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugeruje się suplementację L-karnityną w celu poprawy wyrównania metabolicznego (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba) • Rekomenduje się ocenę odpowiedzi na pozajelitowe podanie witaminy B12 u wszystkich pacjentów z podejrzeniem MMA (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: silna) • Sugeruje się rozważenie przeszczepienia wątroby u pacjentów z MMA i PA i jednoczesowego przeszczepienia wątroby i nerki u pacjentów z MMA w celu poprawy równowagi metabolicznej (jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba) <p><i>Siła i jakość rekomendacji:</i> w ocenie posłużono się metodologią GRADE</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Clinical Paediatric Dietetics – BDA 2020 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące zaleceń dietetycznych w pediatrii – zaburzenia metabolizmu aminokwasów, kwasica organiczna i zaburzenia cyklu mocznikowego</p> <p>Większość pacjentów z zaburzeniami aminokwasowymi wymaga znacznego ograniczenia naturalnego spożycia białka, a zapewnienie odpowiedniego suplementu l-aminokwasów bez prekursorów jest niezbędne zarówno do zapobiegania niedoborom białka, jak i optymalizacji kontroli metabolicznej. U większości pacjentów substytut białka bez prekursorów będzie dostarczał >75% całkowitego spożycia białka.</p> <p>Acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa</p> <p><u>Postępowanie w ostrej fazie choroby</u></p> <p>Nowo zdiagnozowany pacjent może być bardzo chory, z ciężką kwasicą metaboliczną (ze zwiększoną luką anionową), kwasicą ketonową, kwasicą mleczanową i hiperamonemią na oddziale intensywnej terapii wymagającym wentylacji i pozaustrojowej detoksykacji (w celu usunięcia amoniaku i związków toksycznych). Przyjmowanie białka zostaje wstrzymane, a dożylna glukoza (co najmniej 10%) jest podawana w celu odwrócenia katabolizmu i stanowi kluczową część wstępnego postępowania, aby pomóc ustabilizować stan zdrowia dziecka.</p> <p><u>Farmakoterapia</u></p> <p>Leczenie wybranymi lub wszystkimi z poniższych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> - l-karnityna 100 mg/kg/dzień - sprzęga się z kwasem propionowym tworząc propionylkarnitynę i zwiększa jej wydalanie z moczem. Niższa dawka karnityny może być podawana u pacjentów z MMA, u których pogarsza się czynność nerek i występuje wysokie stężenie propionylkarnityny w osoczu. - Benzoesan sodu - w leczeniu hiperamonemii. - Witamina B12 - dawki farmakologiczne we wstrzyknięciu domięśniowym (IM) są rutynowo podawane pacjentom reagującym na MMA B12. - Wodorowęglan sodu - w celu skorygowania kwasicy w MMA. - Kwas kargluminowy (N-karbamylglutaminian) - w leczeniu hiperamonemii podczas ostrej dekompensacji. Kwas kargluminowy w połączeniu z pochłaniaczami azotu jest bardziej skuteczny w zmniejszaniu stężenia amoniaku w osoczu. Może być również stosowany w leczeniu długoterminowym. - Metronidazol (antybiotyk) - w celu zahamowania produkcji propionianu w jelitach. Zwykle podaje się go z przerwami, ale sposób podawania różni się w zależności od ośrodka. Jego skuteczność kliniczna nigdy nie została udowodniona w randomizowanych badaniach kontrolowanych. Metronidazol nie jest stosowany rutynowo przez wszystkie ośrodki. - Dodatkowe leki są podawane w celu leczenia określonych powikłań, takich jak przewlekła choroba nerek w MMA lub w kardiomiopatii związanej z PA, suplementacja CoQ10. <p><u>Postępowanie dietetyczne</u></p> <p>Głównym celem jest zmniejszenie produkcji toksycznych kwasów organicznych poprzez:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ograniczenie aminokwasów prekursorowych (izoleucyny, waliny, treoniny i metioniny) poprzez ograniczenie spożycia białka z pokarmem; - unikanie postu w celu ograniczenia lipolizy, a tym samym utleniania nieparzystołańcuchowych kwasów tłuszczowych z uwolnieniem propionyl-CoA; - zapewnienie odpowiedniego spożycia kalorii w celu ograniczenia katabolizmu. <p>Żywnienie pozajelitowe powinno być podawane, gdy białko dojelitowe nie jest tolerowane w momencie rozpoznania, w przypadku epizodów zapalenia trzustki i nietolerancji pokarmów dojelitowych.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i> nie podano</p>
Choroba syropu klonowego	
<p>Southeast Regional Genetics Network - Genetic Metabolic Dietitians International (SERN - GMDI) 2021 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Rekomendacje dotyczące postępowania dietetycznego w chorobie syropu klonowego (MSUD)</p> <p>Postanowienia ogólne</p> <p>Terapia żywieniowa pełni kluczową rolę w utrzymaniu 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; • niedopuszczanie do katabolizmu bądź gromadzenia się aminokwasów rozgałęzionych (BCAA: walina, leucyna oraz izoleucyna) i BCKA (ketokwasów rozgałęzionych); • odpowiednia podaż egzogennych białek wolnych od BCAA, jak również energii, płynów oraz waliny i izoleucyny; • podaż leucyny u pacjentów z wyrównanym metabolizmem może pochodzić z pełnowartościowych białek; • pacjenci w poważnym stanie wymagają agresywnego leczenia za pomocą dializy, 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 niedopuszczaniu bądź cofnięciu procesów katabolicznych i promowaniu procesów anabolicznych poprzez: podaż energii (150% normy), podaż białek wolnych od 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, tłuszcze i/lub glukozę) lub żywienia pozajelitowego równocześnie z żywieniem dojelitowym, w przypadku ostrej choroby, kiedy wymagana jest podaż energii [poziom rekomendacji: umiarkowana].</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Rekomendacja III: monitorowanie BCAA, równowagi kwasowo-zasadowej, α-ketokwasów w moczu, stężenia 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>Rekomendacja IV: włączenie interwencji żywieniowych w trakcie przeprowadzania dializ, hemoperfuzji lub podobnych interwencji prowadzących do obniżenia stężenia BCAA w osoczu i usunięcia toksycznych metabolitów [poziom rekomendacji: słaba].</p> <p>Rekomendacja V: suplementacja izoleucyny i waliny, nawet jeżeli ich stężenie mieści się w przedziale 200–400 $\mu\text{mol/L}$, w celu obniżenia podwyższonego stężenia leucyny do wymaganych wartości [poziom rekomendacji: umiarkowana].</p> <p>Rekomendacja VI: ponowne wprowadzenie pełnowartościowego białka (lub kompletnych mieszanek aminokwasowych) w przypadku podwyższonego poziomu leucyny w osoczu przekraczającego górną dopuszczalną granicę – 200 $\mu\text{mol/L}$ dla dzieci ≤ 5 r.ż. oraz 300 $\mu\text{mol/L}$ u osób > 5 r.ż. [poziom rekomendacji: umiarkowana].</p> <p>Rekomendacja VII: rozważenie zastosowania mleka matki (średnie stężenie leucyny 1mg/mL) jako źródła pełnowartościowego białka (i BCAA) w postępowaniu u noworodków z MSUD w przypadku stałego monitorowania klinicznego, laboratoryjnego i wymiarów antropometrycznych noworodka [poziom rekomendacji: konsensus].</p> <p>Rekomendacja VIII: postępowanie w umiarkowanej postaci choroby polega na: redukcji pełnowartościowego białka 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> <p>Poziom rekomendacji: Umiarkowana - grupa robocza uważa, że korzyści przewyższają szkody (lub że szkody wyraźnie przewyższają korzyści w przypadku zalecenia negatywnego), ale jakość dowodów nie jest tak wysoka. W pewnych określonych okolicznościach, zalecenia mogą być oparte na słabszych dowodach, gdy uzyskanie wysokiej jakości dowodów jest niemożliwe, a przewidywane korzyści przeważają nad szkodami. Słaba - jakość dowodów jest podejrzana lub dobrze przeprowadzone badania wykazują niewielką wyraźną przewagę jednego podejścia terapeutycznego nad drugim. Konsensus - opinia eksperta popiera zalecenie wytycznych, mimo że dostępne dowody naukowe nie dają spójnych wyników lub brakuje badań kontrolowanych.</p>
<p>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące zaleceń dietetycznych w pediatrii – wybrane wrodzone wady metabolizmu</p> <p>Choroba syropu klonowego</p> <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w okresie pojawienia się ostrych objawów – intensywna terapia. - hemofiltracja, transfuzja wymienna, dializa w celu obniżenia toksycznych metabolitów. - próba z tiaminą – 10 mg/kg/dobę. - dieta z obniżoną zawartością leucyny, izoleucyny, waliny – należy utrzymać stężenie leucyny na poziomie 100–250, izoleucyny 50–150, a waliny 150–250 $\mu\text{mol/l}$; dzieci z klasyczną postacią tolerują zwykle 400–600 mg/dobę tych aminokwasów łącznie. - diety syntetyczne niskobiałkowe, dieta żelatynowa + niezbędne dodatki (witaminy, minerały, LCPUFA). - rokowanie korzystne, jeśli leczenie rozpoczęto wcześnie i było ono ściśle przestrzegane. <p>W zaleceniach nie odniesiono się bezpośrednio do suplementacji izoleucyny.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</p>
<p>New England Consortium of Metabolic Programs 2020 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i terapii w ostrej fazie MSUD – dekompensacja metaboliczna</p> <p>Zastrzeżenie</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.</p> <p>Leczenie MSUD</p> <p>Rekomendowane działania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyeliminowanie z diety leucyny poprzez zaprzestanie spożywania naturalnego białka; • 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>Spożycie białka</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 $\mu\text{mol/l}$ u niemowląt i dzieci ≤ 5 lat i 300 $\mu\text{mol/l}$ u osób w wieku > 5 lat). Jeśli pacjent nie jest w stanie przyjmować preparatu MSUD doustnie lub przez zgłębnik nosowo-</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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 dekompenacją 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 pogłębianiu 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 powinna 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. 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). Dożylne 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.</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: 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><u>Leczenie czynnika poprzedzającego dekompensację metaboliczną</u></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. • 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><u>Zastosowanie innej wymaganej suplementacji</u></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><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i></p>
<p>Clinical Paediatric Dietetics – BDA 2020 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące zaleceń dietetycznych w pediatrii – zaburzenia metabolizmu aminokwasów, kwasica organiczna i zaburzenia cyklu mocznikowego</p> <p>Większość pacjentów z zaburzeniami aminokwasowymi wymaga znacznego ograniczenia naturalnego spożycia białka, a zapewnienie odpowiedniego suplementu l-aminokwasów bez prekursorów jest niezbędne zarówno do zapobiegania niedoborom białka, jak i optymalizacji kontroli metabolicznej. U większości pacjentów substytut białka bez prekursorów będzie dostarczał >75% całkowitego spożycia białka.</p> <p>Choroba syropu klonowego</p> <p><u>Leczenie:</u></p> <p>W przypadku klasycznej MSUD niezbędne jest leczenie dietetyczne przez całe życie z dietą o niskiej zawartości BCAA (z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu wątroby).</p> <p>Niezbędne jest monitorowanie stanu biochemicznego i klinicznego oraz zapobieganie katabolizmowi poprzez dostarczanie odpowiedniej ilości białka, kalorii i płynów niezawierających BCAA.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Ocenę kamieni milowych w rozwoju oraz wyników neurokognitywnych i neuropsychologicznych należy przeprowadzać w regularnych odstępach czasu, np. w wieku przedszkolnym, podstawowym, gimnazjalnym i starszym.</p> <p>W przypadku fenotypu wrażliwego na tiaminę farmakologiczne dawki tiaminy mogą poprawić kontrolę metaboliczną i tolerancję BCAA. U pacjentów reagujących na tiaminę tolerancja leucyny może się zwiększyć, ale pacjenci prawdopodobnie będą wymagać diety z ograniczeniem BCAA podczas choroby.</p> <p>Podczas każdej wizyty w klinice należy monitorować historię diety i wzrost (masa ciała, długość/wzrost, BMI). Ocenę BMD należy przeprowadzać w okresie dojrzewania. Należy optymalizować spożycie wapnia, witaminy D i naturalnego białka, a także regularnie ćwiczyć, aby zachować zdrowie kości.</p> <p>Fenylomaślan sodu uznano za terapię wspomagającą, zwiększającą aktywność enzymatyczną BCKD i zmniejszającą poziom BCAA we krwi. Dowody są jednak ograniczone.</p> <p><u>Zalecenia dietetyczne:</u></p> <p>Celem jest utrzymanie stężenia BCAA w osoczu w docelowym zakresie leczenia, który nie jest związany z neurotoksycznością (która może powodować encefalopatię i obrzęk mózgu), neurotoksycznością (która może powodować encefalopatię i obrzęk mózgu). Ograniczenie w diecie leucyny, waliny i izoleucyny jest konieczne przy jednoczesnym unikaniu ich niedoboru.</p> <p>Aby zapewnić odpowiednią syntezę białek, spożycie energii powinno odpowiadać szacowanemu średniemu zapotrzebowaniu dla wieku.</p> <p>W przypadku braku apetytu, dodatkowe suplementy energetyczne, takie jak polimer glukozy lub emulsje tłuszczowe, mogą być konieczne w celu zminimalizowania katabolizmu. W kilku przypadkach może być wymagane karmienie przez zgłębnik. Należy unikać długich okresów postu, szczególnie u małych dzieci, ze względu na wzrost poziomu leucyny we krwi.</p> <p>W klasycznym MSUD tolerancja leucyny może wahać się od 400 do 700 mg/dzień u dzieci i jest przydzielana w wymianach 50 mg leucyny (jest to odpowiednik około 0,5 g białka).</p> <p>Niezmiennie konieczna jest dodatkowa suplementacja waliny i izoleucyny. Suplementacja waliny ma niskie powinowactwo do transportera LAT1 bariery krew-mózg i jest szczególnie podatna na konkurencyjne hamowanie przez leucynę. Niedostarczenie odpowiedniej ilości izoleucyny i/lub waliny do syntezy białek podczas ostrej dekompensacji metabolicznej spowalnia tempo spadku stężenia leucyny we krwi. U niemowląt i dzieci sugerowana dawka początkowa 50-100 mg/dobę waliny i/lub izoleucyny powinna być podawana, jeśli izoleucyna i/lub walina są poniżej docelowego zakresu leczenia. Dawka jest następnie dostosowywana do stężenia waliny i izoleucyny w osoczu.</p> <p>Oddzielne suplementy waliny (50 lub 1000 mg) i izoleucyny (50 lub 1000 mg) są dostępne w odmierzonych saszetkach. Do każdej saszetki zawierającej 50 mg waliny/izoleucyny dodawana jest niewielka ilość węglowodanów (CHO) (3,8 g/4 g saszetki). Ten CHO powinien być obliczany w żywieniu niemowląt i ER. Suplementy waliny i izoleucyny powinny być podawane w trzech dawkach w ciągu dnia i dodawane do substytutu aminokwasów BCAAfree substytutu aminokwasów lub mleka niskobiałkowego.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i> nie podano</p>
Deficyt OTC	
<p>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące zaleceń dietetycznych w pediatrii – wybrane wrodzone wady metabolizmu Hiperamonemia pierwotna (zaburzenia cyklu mocznikowego, UCD)</p> <p><i>Leczenie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Stale utrzymywanie anabolizmu białkowego przy dość restrykcyjnej diecie niskobiałkowej.</i> • <i>Ograniczenie podaży białka do dolnych granic zalecanych np. przez WHO, przy czym powinno to być białko naturalne zawierające ok. 50% aminokwasów niezbędnych. W razie niepowodzenia można zastąpić połowę białka naturalnego mieszaniną aminokwasów niezbędnych, np. Cyclinex-1 (Abbott), Cyclinex-2 (Abbott), EAA suplement (VitaFlo), Essential Aminoacid Mix (Nutricia), WND-1 (Mead Johnson), WND-2 (Mead Jonson).</i> • <i>Podawanie argininy w dawkach zależnych od defektu: 100–200 mg/kg/dobę w syntetaza karbamylfosforanowa/transkarmylaza ornitynowa lub 600 mg/kg/dobę w liaza arginino-bursztynianowa/syntaza arginino-bursztynianowa.</i> • <i>Usuwanie nadmiaru amoniaku benzoesanem sodu: 250–400 mg/kg/dobę lub fenylomaślanem sodu: 250–500 mg/kg/dobę.</i> • <i>Można rozważyć laktulozę jako wiążącą i usuwającą amoniak powstający w jelitach.</i> <p>W zaleceniach nie odniesiono się bezpośrednio do suplementacji izoleucyny (zalecane wyżej mieszanki aminokwasów niezbędnych zawierają izoleucynę).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i> nie podano</p>
<p>Häberle 2019 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Hiperamonemia pierwotna (zaburzenia cyklu mocznikowego, UCD)</p> <p><u>Leczenie początkowe ostrej fazy hiperamonemii</u></p> <p>Eliminacja białka z diety, podanie glukozy dożylniej z elektrolitami i rozpoczęcie leczenia pierwszego rzutu (leczenie farmakologiczne m.in. L-argininą i benzoesanem sodu oraz podawanie karbamylglutaminianu, karnityny, witaminy B12 i biotyny). Panel rekomenduje rozpoczęcie natychmiastowych działań w celu odwrócenia katabolizmu białek endogennych i promowania detoksykacji amoniakiem.</p> <p>Postępowanie dietetyczne w przypadku nagłej dekompensacji:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W leczeniu ostrej hiperamonemii wysoce zalecane jest osiągnięcie i utrzymanie anabolizmu poprzez podawanie dużych dawek glukozy (\pm insuliny) z odpowiednimi elektrolitami (Na⁺, K⁺). Należy dodać tłuszcze jak najszybciej po wykluczeniu zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych. Przerwa w podawaniu białka/aminokwasów/EAA nie powinna przekraczać 24-48 h (poziom dowodów: średni, rekomendacja: o krytycznym znaczeniu).</p> <p><u>Długoterminowe postępowanie w UCDS (ang. urea cycle disorders)</u></p> <p>Celem powinno być utrzymanie stabilnej kontroli metabolicznej, aby wyeliminować przewlekłe powikłania, uzyskać normalny rozwój i wzrost. W tym celu pacjenci potrzebują kombinacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leków zwiększających usuwanie azotu, • diety niskobiałkowej, • suplementacji argininy i/lub cytruliny, • uzupełnienia niezbędnych składników odżywczych takich jak witaminy i minerały, • suplementacji aminokwasów egzogennych (EAA) u niektórych pacjentów, • awaryjnego schematu leczenia chorób współistniejących. <p><u>Suplementacja EAA</u></p> <p>Suplementacja EAA jest niezbędna, gdy tolerancja białka jest zbyt mała, aby zapewnić adekwatną ilość spożywanego EAA z naturalnej żywności. Jeśli EAA są niezbędne, rozsądne podejście polega na zapewnieniu od 20% do 30% całkowitego spożycia białka (poziom dowodów: średni, rekomendacja: o krytycznym znaczeniu)</p> <p>Wytyczne zalecają taki sam schemat leczenia zarówno w cytrulinemii typu I (ASSD), deficycie OTC, jak i deficycie CPS1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedobory energii i / lub niezbędnych aminokwasów i innych składników odżywczych mogą powodować niestabilność metaboliczną i być przyczyną zaburzeń. Zalecane jest zaangażowanie specjalisty dietytyka metabolicznego w celu zrównoważenia wymagań żywieniowych zgodnie z wytycznymi FAO / WHO / UNU z 2007 r. dotyczącymi zapotrzebowania na białko i energię (jakość dowodów umiarkowana [7 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 12 za wysoką, a jeden za niską]). • Zalecane jest rozważenie suplementacji aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi, jeśli tolerancja na naturalne białka jest bardzo niska i/lub pacjent otrzymuje fenyloalaninę sodu (jakość dowodów umiarkowana [7 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 12 za niską, a jeden za wysoką]). • W przypadku cytrulinemii typu I (ASSD) rekomendowana jest identyfikacja mutacji, która może pomóc w podjęciu decyzji o konieczności leczenia dietytycznego. Niektórzy pacjenci, pomimo iż nie potrzebują diety niskobiałkowej ani terapii lekowej, powinni być obserwowani w ośrodkach szpitalnych, ze względu na możliwe śmiertelne powikłania hiperamonemii (jakość dowodów wysoka [10 z 12 ekspertów uznało za wysoką, 2 z 12 umiarkowaną]). <p>W wytycznych wskazano, że suplementacja egzogennych aminokwasów jest kluczowa, gdy tolerancja białka jest zbyt niska, aby zapewnić adekwatne spożycie egzogennych aminokwasów z naturalnej żywności i suplementów. Jeśli egzogenne aminokwasy są konieczne, rozsądnym podejściem jest przyjęcie, iż powinny one zapewniać od 20% do 30% całkowitego zapotrzebowania na białko. Suplementy egzogennych aminokwasów powinny być bogate w aminokwasy rozgałęzione, ale nie w tryptofan, fenyloalaninę i tyrozynę, które są prekursorami neuroprzekazników serotoniny i dopaminy, których poziom może być wysoki w hiperamonemii. Egzogenne aminokwasy podaje się z posiłkami, w celu maksymalnego wykorzystania. Suplementy rozgałęzionych aminokwasów mogą być podawane jako pojedyncze aminokwasy lub jako kompletna mieszanka.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wymiatacze azotu są podstawą terapii pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD). Zalecane jest indywidualne dawkowanie leków. Należy wziąć pod uwagę potencjalną cytotoksyczność powtarzanych, wysokich dawek benzoesanu sodu i fenyloalaniny sodu (jakość dowodów umiarkowana [6 z 11 ekspertów uznało za umiarkowaną, 4 z 11 za wysoką, a jeden za niską]). • Suplementacja L-argininą i/lub L-cytruliną jest silnie zalecana u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (może nie być wymagana w łagodnych fenotypach). Wszyscy pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego powinni być monitorowani pod kątem poziomu argininy w osoczu (jakość dowodów umiarkowana [6 z 12 ekspertów uznało za umiarkowaną, 5 z 12 za wysoką, a jeden za niską]). <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i> Wysoki (++++); Średni (+++); Niski (++); Bardzo niski (+)</p> <p><i>Siła rekomendacji</i> – zgodnie z punktacją z głosowania podczas panelu (skala 1-9): o krytycznym znaczeniu: 9-7; istotna: 6-4; mało istotna: 3-1</p>
<p>Konsensus ekspertów Bélanger-Quintana 2022</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p>Zalecenia hiszpańsko-portugalskie dotyczące postępowania przy hiperamonemii (również związanej z zaburzeniami cyklu mocznikowego)</p> <p>Postępowanie dietetyczne</p> <p>Postępowanie dietetyczne przy hiperamonemii powinno być zastosowane jak najszybciej. Należy zredukować spożycie białka (przy ciężkiej hiperamonemii zaleca się całkowitą eliminację białka na nie dłużej niż 48h), równie istotne jest zapewnienie odpowiedniej podaży kalorii (zalecane są bezbiałkowe suplementy diety, które muszą być dostosowane do wieku i stanu klinicznego).</p> <p>Wytyczne wskazują, że u pacjentów ze stężeniem amoniaku wynoszącym od 50 do 100 $\mu\text{mol/L}$ (do 150 $\mu\text{mol/L}$ u noworodków), można rozważyć leczenie wyłącznie środkami żywieniowymi.</p> <p>U pacjentów z uszkodzoną wątrobą i powolnym wzrostem poziomu amoniaku można poprawić ich stan poprzez dietę niskobiałkową zawierającą aminokwasy rozgałęzione, a u pacjentów ze schorzeniami metabolicznymi, poprzez użycie specyficznych formuł lub suplementów.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Raina 2020 (międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą postępowania w przypadku hiperamonemii u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego: otrzymujących terapię nerkozastępczą (KRT) i nienerkozastępczą (NKRT).</p> <p>Terapia nienerkozastępcza (NKRT) jest ogólnie wskazana gdy poziom amoniaku w surowicy wynosi > 150 µmol/l. Celem NKRT jest zapewnienie alternatywnego sposobu do oczyszczenia organizmu z amoniaku (czyli dzięki wymiataczom amoniaku np.: benzoesanowi sodu, fenylomaślanowi sodu). Dodatkowo półprodukty cyklu mocznikowego (L-arginina lub L-cytrulina) mogą być suplementowane, aby wspomóc metabolizm amoniaku. Wybór substancji zależy od występującego zaburzenia cyklu mocznikowego.</p> <p>Leczenie hiperamonemii w przypadku terapii nienerkozastępczej (NKRT):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaprzestanie przyjmowania doustnych posiłków i zapewnienie odpowiedniej dawki kalorii (≥ 100 kcal/kg dziennie) za pomocą dożylnego podania glukozy i lipidów (poziom dowodów 4B); • stopniowe ponowne wprowadzanie białka (o 0,25 g/kg dziennie, do 1,5 g/kg dziennie) w ciągu 48 godzin (poziom dowodów 4C); • stosowanie wymiataczy azotu (takich jak: benzoesan sodu i fenyllooctan sodu) i półproduktów cyklu mocznikowego (L-argininy i L-cytruliny) w zalecanych dawkach (poziom dowodów 4C); podawanie dożylnie L-argininy (hydrochloride) w przypadku deficytu transkarbamylazy (OTC) i syntazy karbamylofosforanu (CPS) w dawce 200 mg/kg (u pacjentów < 20 kg mc.) i 4 g/m² (u pacjentów >20 kg mc.). <p>W zaleceniach nie odniesiono się do suplementacji izoleucyny.</p> <p><i>Jakość dowodów: system GRADE</i></p>
<p>Clinical Paediatric Dietetics – BDA 2020 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące zaleceń dietetycznych w pediatrii – zaburzenia metabolizmu aminokwasów, kwasica organiczna i zaburzenia cyklu mocznikowego</p> <p>Większość pacjentów z zaburzeniami aminokwasowymi wymaga znacznego ograniczenia naturalnego spożycia białka, a zapewnienie odpowiedniego suplementu l-aminokwasów bez prekursorów jest niezbędne zarówno do zapobiegania niedoborom białka, jak i optymalizacji kontroli metabolicznej. U większości pacjentów substytut białka bez prekursorów będzie dostarczał >75% całkowitego spożycia białka.</p> <p>Kwasica organiczna i zaburzenia cyklu mocznikowego (w tym deficyt OTC)</p> <p><u>Farmakoterapia</u></p> <p>W przypadku niedoboru OTC podaje się suplementy argininy w ilości 100-200 mg/kg masy ciała/dzień. Celem jest zwiększenie przepływu przez UC i syntezy mocznika oraz utrzymanie normalnego stężenia argininy w osoczu (normalny zakres referencyjny 40-120 µmol/l). Alternatywnie w OTC, w celu zaspokojenia zapotrzebowania na argininę, można podawać suplementy cytruliny, ponieważ jest ona szybko przekształcana w argininę przez nienaruszoną część UC. Cytrulina zawiera również o jeden atom azotu mniej niż arginina, zmniejszając w ten sposób produkcję azotu odpadowego; jest jednak droższa niż arginina.</p> <p><u>Zalecenia dietetyczne</u></p> <p>Celem (w połączeniu z lekami) jest zmniejszenie obciążenia UC azotem i zapobieganie hiperamonemii oraz wynikającym z niej następstwom neurologicznym.</p> <ul style="list-style-type: none"> - suplementacja EAA - jeśli naturalna tolerancja białka jest poniżej bezpiecznego poziomu spożycia białka, przy słabym wzroście i niestabilności metabolicznej; - suplementacja aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) u pacjentów przyjmujących wysokie dawki fenylomaślanu sodu, u których utrzymuje się niski poziom BCAA w osoczu; - zapewnienie odpowiedniego spożycia energii w celu zapewnienia prawidłowego wzrostu i zapobiegania endogennemu katabolizmowi białek; - regularne karmienie i unikanie długotrwałych postów w celu utrzymania dobrej kontroli biochemicznej; stężenie glutaminy i amoniaku w osoczu wzrasta wraz z postem i katabolizmem. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i></p>

Skróty: BDA – British Dietetic Association; BCAA – aminokwasy rozgałęzione (ang. branched-chain amino acid), BCKA – ketokwasy o rozgałęzionym łańcuchu; EAA – aminokwasy egzogenne (ang. essential amino acids); GMDI – Genetic Metabolic Dietitians International; KRT – terapia nerkozastępcza, MMA – acyduria metylomalonowa; MSUD – choroba syropu klonowego (ang. maple syrup urine disease); PA – acyduria propionowa; NKRT - terapia nienerkozastępcza; OTC – transkarbamylaza ornityny; SERN - Southeast Regional Genetics Network; UCD – zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. urea cycle disorders)

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Isoleucine 50 (odżywka aminokwasowa w postaci izoleucyny w proszku na bazie węglowodanów) w leczeniu choroby syropu klonowego, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej, deficytu OTC u pacjentów pediatrycznych i dorosłych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dn. 03.01.2024 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono informację na stronie www.pbs.gov.au zawierającej wykaz leków refundowanych przez rząd Australii, iż w marcu 2009 roku PBAC zarekomendował umieszczenie izoleucyny (Isoleucine 1000, w postaci proszku 4g x 30 saszetek) na wykazie leków refundowanych w leczeniu choroby syropu klonowego pod warunkiem ustalenia odpowiedniej ceny produktu⁷. Wg danych z września 2023 Isoleucine 50 i Isoleucine 1000 znajdują się na wykazie leków refundowanych w Australii (przepisywanych wg nazwy handlowej)⁸.

Nie odnaleziono innych rekomendacji refundacyjnych dla wnioskowanego produktu.

⁷ https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-03/a_positive_recommendations

⁸ <https://www.health.gov.au/sites/default/files/2023-09/list-of-excluded-medicinal-items-active-ingredient-prescribing.pdf>

8. Alternatywne technologie medyczne

W zleceniu MZ z 20 listopada 2023 r. dotyczącym zbadania zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Isoleucine 50, proszek doustny we wskazaniach: choroba syropu klonowego, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa, deficyt OTC u pacjentów pediatrycznych i dorosłych, powołano się na opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej prof. nadzw. dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej z października 2021 r. Według załączonej do zlecenia MZ opinii: *Nie ma jednocześnie alternatywnych technologii dla suplementacji Isoleucine 50 i Valine 50, bo okresowe stosowanie tylko tych pojedynczych aminokwasów zapewnia utrzymanie ich właściwego stężenia w osoczu w leczeniu przewlekłym oraz podczas dekompensacji metabolicznej w celu zmniejszenia stężenia leucyny w osoczu. Konsekwencją tak uzyskanej równowagi metabolicznej jest właściwy rozwój pacjenta i zapobieganie powikłaniom choroby syropu klonowego, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej czy deficytu OTC.*

Według zlecenia dla pacjentów z ocenianymi wskazaniami sprowadzono następując śsspż/produkty lecznicze:

- choroba syropu klonowego: Valine, preparaty MSUD, SOS 25;
- acyduria metylomalonowa: Valine, FruitiVits, Basecal, preparaty MMA/PA, XMTVI Maxamum, Milupa Basic-P, Cobalin H, Megamilbedoce;
- acyduria propionowa: Valine, FruitiVits, preparaty MMA/PA, Milupa Basic-P, XMTVI Maxamum;
- deficyt OTC: Arginine, Citrulline, Milupa Basic-P, preparaty UCD, FruitiVits, EAA Supplement.

Zgodnie z opinią prof. nadzw. dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej z grudnia 2023 r., wykonanej na potrzeby niniejszego raportu (rozdz. 5), w ocenianych jednostkach chorobowych stosuje się:

- choroba syropu klonowego: Milupa Basic-p, L-Valine, MSUD Anamix Infant;
- acyduria metylomalonowa: EAA, Milupa Basic-p, IMTV Anamix Infant, IMTV-AM1/2/3, L-Valine;
- acyduria propionowa: EAA, Milupa Basic-p, IMTV Anamix Infant, IMTV-AM1/2/3, L-Valine;
- deficyt OTC: EAA, UCD Anamix Infant, Benzoesan sodu, Ravicti.

Większość wskazanych przez Panią Profesor środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego to preparaty złożone o innym celu terapeutycznym niż Isoleucine 50.

Milupa Basic-p to preparat złożony z węglowodanów, witamin i składników mineralnych, nie zawierający białka, który jest wskazany w leczeniu żywieniowym niemowląt i dzieci z zaburzeniami metabolizmu aminokwasów i białka, niedożywieniem energetycznym oraz niedoborem składników mineralnych i pierwiastków śladowych. MSUD Anamix Infant nie zawiera leucyny, izoleucyny i waliny, stanowi zbilansowaną mieszankę innych niezbędnych i nieistotnych aminokwasów, węglowodanów, tłuszczu witamin, minerałów, pierwiastków śladowych oraz błonnika i jest stosowany w postępowaniu dietetycznym u niemowląt od urodzenia do ukończenia 1. roku życia oraz u dzieci w wieku do 3 lat jako uzupełnienie diety. UCD Anamix Infant to mieszanka aminokwasów egzogennych (uzupełniona aminokwasami rozgałęzionymi i tryptofanem), węglowodanów, lipidów, witamin, minerałów i pierwiastków śladowych stosowana do postępowania dietetycznego u niemowląt od urodzenia do ukończenia 1. roku życia oraz u dzieci w wieku do 3 lat jako uzupełnienie diety, w przypadku zaburzeń cyklu mocznikowego, zespołu HHH (hiperornitynemii/hiperamonemia-homocytrullinuria) oraz zaniku girlandowego.

Valine, Arginine i Citrulline to inne aminokwasy niż oceniana izoleucyna. Benzoesan sodu ma zastosowanie w leczeniu hiperamonemii. Ravicti to glicerol fenylomaślanu w formie płynu doustnego wskazanego do stosowania przewlekłego jako terapia wspomagająca u osób dorosłych i dzieci w wieku 2 miesięcy i powyżej z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym karbamoiltransferazy ornitynowej (OTC). Należy również wrócić uwagę, że w większości wspomniane preparaty są dedykowane niemowlętom i małym dzieciom, natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy zarówno całej populacji pediatrycznej jak i pacjentów dorosłych.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na potrzebę leczenia dietetycznego - dietę niskobiałkową z obniżoną zawartością leucyny, izoleucyny, waliny, a w razie potrzeby suplementację aminokwasów rozgałęzionych, w tym izoleucyny. Należy monitorować poziom izoleucyny we krwi, aby zachować jej odpowiednie stężenie.

W dotychczasowych ocenach Agencji z 2014 r. dotyczących śsspż Isoleucine 50 (oraz Valine 50) we wskazaniach acyduria metylomalonowa⁹ i choroba syropu klonowego¹⁰ nie zdefiniowano komparatorów dla ocenianych technologii.

W związku z powyższym należy uznać, że w przypadku ocenianych wskazań nie istnieje alternatywna technologia medyczna o tym samym celu terapeutycznym, co śsspż Isoleucine 50, tj. wyrównaniu niedoboru pojedynczego aminokwasu – izoleucyny.

⁹ [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/193/RPT/AOTM-BP-431-5_6\(B\)2014.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/193/RPT/AOTM-BP-431-5_6(B)2014.pdf)

¹⁰ [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/194/RPT/AOTM-BP-431-56\(A\)_2013.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/194/RPT/AOTM-BP-431-56(A)_2013.pdf)

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 3-4.01.2024 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 9. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci pediatryczni i dorośli z - chorobą syropu klonowego - acydurią metylomalonową - acydurią propionową - deficytem OTC	-
Interwencja	isoleucine	-
Komparator	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Nie określano	-
Typ badań	Przeglądy systematyczne, meta-analizy, rekomendacje, badania RCT, badania nRCT, badania obserwacyjne (dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA)	-
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski. Badanie dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono:

- przegląd systematyczny Van Vliet 2014 dotyczący stosowania suplementacji pojedynczymi aminokwasami, w tym izoleucyną, u pacjentów z aminoacydopatiami, m.in. acydurią metylomalonową (MMA), acydurią propionową (PA), chorobą syropu klonowego (MSUD);
- prospektywne badanie obserwacyjne Goyanes 2019 dotyczące stosowania izoleucyny u pacjentów z MSUD;
- retrospektywne badanie obserwacyjne Bernstein 2020 dotyczące stosowania izoleucyny u pacjentów z MMA
- retrospektywne badanie obserwacyjne opisane w publikacjach Mobarak 2021 i Saleemani 2021, dotyczące stosowania izoleucyny u pacjentów z PA;
- badanie przekrojowe (cross-sectional study) Molema 2019 oceniające leczenie dietetyczne i suplementację aminokwasami w acyduriach organicznych (w tym MMA i PA) i zaburzeniach cyklu mocznikowego (w tym deficyt OTC), w oparciu o dane z wielośrodkowego rejestru europejskiego E-IMD (The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases).

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego

Van Vliet 2014

W przeglądzie systematycznym Van Vliet 2014 przedstawiono wnioski z odnalezionych w bazach EMBASE i Pubmed badań i publikacji dotyczących leczenia aminoacydopatii aminokwasami pojedynczymi (SAA) pacjentów z: acydurią metylomalonową, acydurią propionową, acydurią izowalerianową, acydurią glutarową typu 1, fenyloketonurią, chorobą syropu klonowego, tyrozyneią typu 1, niedoborem aminotransferazy ornitynowej, niedoborem metylotransferazy guanidynooctanowej, homocystynurią, zespołem hiperamonemii, hiperornitynemii i homocytrulinurii, nietolerancją białka lizynowego oraz hiperglicynie nieketotycznej. W przeglądzie nie odniesiono się do pacjentów z niedoborem transkarbamylazy ornitynowej (OTC). Poniżej przedstawiono jedynie wnioski odnoszące się do wskazań ocenianych w niniejszym raporcie.

Do przeglądu włączono 35 publikacji opublikowanych przed 10 czerwca 2013 roku. Włączano tylko badania z jasno określonymi schematami aminokwasów wykorzystanymi do leczenia. W publikacji przedstawiono jedynie ogólne wnioski z odnalezionych badań, nie podając szczegółowych informacji nt. liczebności i charakterystyki populacji w poszczególnych badaniach czy czasu obserwacji lub trwania terapii.

Acyduria metylomalonowa (MMA)

Wg autorów przeglądu w przypadku MMA suplementacja izoleucyną (48–340 mg/d) i waliną w celu zapobiegania niedoborom niezbędnych aminokwasów i towarzyszącym zmianom skórnyom stała się rutynową praktyką kliniczną w wielu ośrodkach, co do której nie odnotowuje się poważniejszych działań niepożądanych. Trudnością jest jednak określenie optymalnego leczenia dietetycznego, ponieważ problemem jest zarówno podwyższone stężenie szkodliwych aminokwasów prekursorowych, jak i nadmierne ograniczenie tego stężenia (wg autorów publikacji Yannicelli 2006).

Acyduria propionowa (PA)

Leczenie dietetyczne PA jest bardzo podobne do leczenia stosowanego w MMA. Najczęściej sugerowaną strategią leczenia poprzez suplementację SAA, jest suplementacja izoleucyną i waliną, porównywalna z zastosowaniem opisanym dla MMA, ponieważ w przypadku PA również często obserwuje się niedobory zarówno izoleucyny, jak i waliny. Ponadto w publikacji Scholl-Bürgi 2012 wykazano, że stężenie izoleucyny i waliny we krwi, w przeciwieństwie do prawie wszystkich innych aminokwasów, nie koreluje z wiekiem.

Innym proponowanym w literaturze leczeniem PA była suplementacja glicyną. W publikacji Roe 1982 wykazano, że pomimo iż wydalanie z moczem propionylglicyny i tyglicyny rzeczywiście wzrosło po suplementacji glicyną (dwie dawki po 200 mg/kg), było to powikłane hiperamonemią tętniczną. Stwierdzono zatem, że suplementacja glicyną nie jest pożądana w leczeniu PA.

Choroba syropu klonowego (MSUD)

Postępowanie dietetyczne w przypadku MSUD ma na celu ograniczenie spożycia aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach (BCAA) i zapobieganie endogennemu katabolizmowi białek. Formuła aminokwasów stosowanych w leczeniu MSUD została zaprojektowana tak, aby nie zawierała BCAA. Jednakże sugerowana jest ograniczona suplementacja izoleucyny i waliny zarówno w leczeniu przewlekłym, jak i leczeniu stanów nagłych.

Wg publikacji Riazii 2004 szacunkowe średnie zapotrzebowanie na izoleucynę u pacjentów z MSUD wynosi 14,6 mg/kg/dzień, a przewlekły niedobór izoleucyny może powodować wykwity skórne przypominające enteropatyczne zapalenie skóry. Natomiast wg publikacji Morton 2002 oraz Strauss 2010 w ośrodkach, w których suplementacja izoleucyny i waliny oraz regularne monitorowanie stężenia BCAA we krwi stała się rutynową praktyką kliniczną, nie odnotowano żadnych zespołów o charakterze enteropatycznym zapalenia skóry.

Wg autorów przeglądu Vliet 2014 odnaleziono wytyczne postępowania w przypadku MSUD zwracającą szczególną uwagę na suplementację izoleucyną i waliną zarówno w leczeniu przewlekłym, jak i ostrym i kładą nacisk na regularne monitorowanie BCAA we krwi. W leczeniu przewlekłym suplementację izoleucyną należy ukierunkować na uzyskanie stosunku leucyny/izoleucyny we krwi na poziomie 2. Stwierdzono, że w tym celu należy utrzymać średnią suplementację izoleucyny w ciągu pierwszych 3 lat życia na poziomie od 4,4 mg/kg/d do 5,5 mg/kg/d. Natomiast podczas leczenia katabolicznego (hamowaniu szkodliwych reakcji katabolicznych mięśni) suplementację izoleucyną i waliną należy zwiększyć do 15-30 mg/kg/d, natomiast leczenie kataboliczne w szpitalu powinno obejmować dożylnie podawanie izoleucyny i waliny w dawce 20–120 mg/kg/d (wg publikacji Strauss 2010).

Autorzy przeglądu zwracają uwagę, że na podstawie obecnie dostępnych dowodów nie można wykluczyć toksyczności mózgowej spowodowanej (przewlekłe) podwyższonym stężeniem izoleucyny i/lub waliny we krwi, a nie ustalono jeszcze bezpiecznych górnych limitów dla tych substancji.

Goyanes 2019

Prospektywne, obserwacyjne, jednośrodkowe (w Santiago de Compostela, Hiszpanii) badanie, w którym wzięło udział 4 pacjentów w wieku 3-16 lat, cierpiących na chorobę syropu klonowego (MSUD). W trakcie leczenia pacjenci otrzymywali różne dawki izoleucyny (od 50 mg 3x/tyg. do 200 mg/dzień) w zależności od wyjściowego poziomu aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) we krwi.

Badanie trwało łącznie 6 miesięcy i zostało podzielone na dwa 3-miesięczne etapy: w pierwszym pacjenci otrzymywali izoleucynę w postaci doustnych kapsułek, a w drugim – w postaci plastrów do żucia. Oprócz izoleucyny pacjenci stosowali ograniczenia dietetyczne zgodnie z hiszpańskimi protokołami leczenia MSUD. Głównym celem badania było utrzymanie stężenia leucyny poniżej 300 μM (mikromoli) oraz poziomu izoleucyny pomiędzy 200 a 400 μM (nie mniejszego niż poziom leucyny).

Wszyscy pacjenci ukończyli badanie. W jego trakcie u jednego z pacjentów konieczne było zwiększenie dawki (ze 100 mg do 150 mg dziennie) ze względu na dekompensację metaboliczną spowodowaną przeziębieniem.

U wszystkich pacjentów poziom izoleucyny mieścił się w zakresie od 50 do 400 μM niezależnie od sposobu przyjmowania izoleucyny. Średnia i mediana wartości tego poziomu uzyskanego dla plastrów do żucia wyniosły odpowiednio 214,77 μM i 205,83 μM , a dla kapsułek - 181,64 μM i 175,34 μM . Wartości uzyskane w przypadku kapsułek nie mieściły się w docelowym zakresie (200–400 μM).

Bernstein 2020

W publikacji opisano retrospektywnie zebrane (w okresie od stycznia 2012 r. do października 2017 r.) dane pięciu pacjentów w wieku 31 dni lub starszych (średnia wieku 11,8 lat), z acydurią metylomalonową (MMA) z Kliniki Dziedzicznych Chorób Metabolicznych Szpitala Dziecięcego w Kolorado (USA), u których zastosowano suplementację izoleucyną (ILE) i walina (VAL) połączoną z dietą (na początku badania 80% pacjentów otrzymywało suplementację VAL w średniej dawce 50 mg/dzień, a 100% suplementację ILE w średniej dawce 550 mg/dzień). Kryteria wykluczenia obejmowały dzieci i dorosłych z innymi kwasami organicznymi, dzieci i dorośli z MMA bez kontroli laboratoryjnej oraz pacjenci, którzy nie byli regularnie monitorowani na Uniwersytecie w Kolorado.

Zmiany diety u pacjentów następowały średnio co 6,6 miesiąca (0–15 miesięcy), przy średniej liczbie zmian równej 3,8. Średnie wyjściowe całkowite spożycie białka u badanych pacjentów wyniosło 198% zalecanej dawki dziennej przed zmianą diety (z tego naturalne spożycie białka stanowiło 107%, podczas gdy białko z żywności medycznej niezawierającej prekursorów stanowiło 91%). Po ostatecznej zmianie diety średnie całkowite spożycie białka obniżyło się do 141% zalecanej dawki dziennej.

Wraz ze zmniejszeniem spożycia żywności medycznej i zmniejszeniem średniego całkowitego spożycia białka, tylko jeden pacjent kontynuował suplementację ILE po dacie zakończenia przeglądu danych. Wraz ze zmianą diety i indywidualną suplementacją aminokwasów, poza treoniną, nie stwierdzono statystycznie istotnych zmian w stężeniu aminokwasów w osoczu (wyniki przedstawiono w tabeli poniżej).

	Baseline <i>n</i> = 5	Final Diet <i>n</i> = 5	<i>p</i> -Value *	Reference Range **
Plasma Valine (μM)	109 (25.0)	92 (17.7)	<i>p</i> = 0.385	74–321
Plasma Isoleucine (μM)	38 (16.6)	27 (7.1)	<i>p</i> = 0.226	22–107
Plasma Leucine (μM)	128 (69.3)	63 (14.3)	<i>p</i> = 0.113	49–216
Plasma Methionine (μM)	20 (4.5)	23 (1.9)	<i>p</i> = 0.179	7–47
Plasma Threonine (μM)	93 (35.1)	148 (50.4)	<i>p</i> = 0.011	35–226

Data presented as the mean (SD). * *p* < 0.05, ** plasma amino acid reference ranges of the Children's Hospital Colorado Biochemical Laboratory.

Mobarak 2021, Saleemani 2021

Publikacje obejmują wyniki długoterminowego retrospektywnego, badania obserwacyjnego dotyczącego postępowania dietetycznego u czterech pacjentów pediatrycznych z acydurią propionową (2 pary rodzeństwa,

trzy dziewczynki i jeden chłopiec) z okresu 2000-2018¹¹ r. Populacja obejmowała pacjentów pediatrycznych od urodzenia do 18 r.ż¹². Brak informacji na temat czasu obserwacji pacjentów. (1 z pacjentów zmarł z powodu kardiomiopatii i zastoinowej niewydolności serca w wieku 9¹³ lat, 3 z 4 pacjentów w wieku 18 lat zostało przeniesionych do kliniki metabolicznej dla dorosłych¹⁴) U starszego rodzeństwa choroba została potwierdzona w oparciu o obraz kliniczny, natomiast u młodszego rodzeństwa diagnoza oparta została o badania przesiewowe. Celem badania było opisanie spożycia białka i kaloryczności diety oraz ich wpływu na długoterminowe wyniki wzrostu czterech pacjentów z acydurią propionową. Uczestnicy badania charakteryzowali się słabymi wynikami w rozwoju i trwale obniżonym wskaźnikiem wzrostu oraz podwyższonym wskaźnikiem masy ciała (BMI).

Wszyscy pacjenci byli poddani długotrwałemu leczeniu dietetycznemu z ograniczeniem spożycia naturalnego białka i uzupełnieniem diety odpowiednią mieszanką pozbawioną szkodliwych aminokwasów (VAL, ILE, THR, MET). U pacjentów suplementowano wapń, żelazo i inne pierwiastki śladowe oraz witaminy zgodnie z wytycznymi. Wszyscy pacjenci otrzymywali suplementację L-karnityną (100 mg/kg/dzień) doustnie i stosowano cykliczną terapię metronidazolem. Leczenie dostosowywano w zależności od wieku, masy ciała, monitorowanie stanu zdrowia i biochemii. W publikacjach nie znaleziono informacji na temat podawania pacjentom isoleucyny i jej dawki.

Autorzy badania Saleemani 2021 wskazali, że spożycie energii w badanej populacji mieściło się w zakresie od 80% do 120% referencyjnych wartości i było uzależnione od wieku dziecka. W okresach choroby pacjenci otrzymywali mieszanki, dostarczające 120% szacowanego zapotrzebowania energetycznego i 50% do 100% regularnie przepisanej dawki nienaruszonego białka (ang. intact protein), a brakującą ilość nienaruszonego białka zastąpiono odpowiednią suplementacją. W badaniu Mobarak 2021 podano, że całkowite spożycie białka przez pacjentów przekraczało zalecane wartości i charakteryzowało się wysokimi wskaźnikami spożycia Leu/Val i Leu/Ile w diecie. Pomimo odpowiedniego całkowitego spożycia białka, pacjenci mieli przewlekłe niski poziom Ile i Val w osoczu oraz wysoki stosunek Leu/Val i Leu/Ile w osoczu, co można przypisać wysokiemu spożyciu Leu.

Ograniczone spożycie nienaruszonego białka w połączeniu z obfitym stosowaniem mieszanek medycznych mogło mieć wpływ na poprawę ogólnego stanu zdrowia pacjentów.

Molema 2019

Badanie przekrojowe (cross-sectional study) oceniające leczenie dietetyczne i suplementację aminokwasami w acyduriach organicznych i zaburzeniach cyklu mocznikowego, w oparciu o dane z wielośrodkowego rejestru europejskiego E-IMD (The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases). Analizą objęto 271 pacjentów z acydurią metylomalonową (MMA) lub acydurią propionową (PA) oraz 361 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD), w tym niedoborem transkarbamyazy ornitynowej (OTC-D). Pacjenci otrzymywali odpowiednie mieszanki aminokwasów (amino acid mixtures, AAM) i suplementację pojedynczymi aminokwasami (single amino acid, SAA), tj. L-waliny i L-izoleucyną, dawkowanie dostosowane indywidualnie.

U większości pacjentów z MMA i PA zaobserwowano bardzo niski poziom L-waliny i L-izoleucyny. Głównie dotyczyło to pacjentów objawowych, którzy otrzymywali mieszanki aminokwasów przeznaczone dla pacjentów z acyduriami organicznymi (AAM-OAD), niezawierające L-waliny i L-izoleucyny, natomiast mediana dziennej podaży białka była zgodna z zapotrzebowaniem dietetycznym (RDA).

Zdaniem autorów badania występują duże różnice w postępowaniu dietetycznym u pacjentów z acyduriami organicznymi (OAD) i pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD). Podaż naturalnego białka była zbliżona do dziennego zapotrzebowania, natomiast u pacjentów z MMA i PA, którzy przyjmowali mieszanki aminokwasów (amino acid mixtures, AAM) zaobserwowano bardzo niski poziom aminokwasów rozgałęzionych (branched-chain amino acids, BCAA), tj. L-izoleucyny, L-leucyn i L-waliny, a także nieprawidłowy stosunek tych aminokwasów. Pacjenci z UCD z ryzykiem niskiego poziomu BCAA w osoczu krwi wydają się odnosić korzyści ze stosowania AAMs-UCD połączonego z suplementacją BCAA.

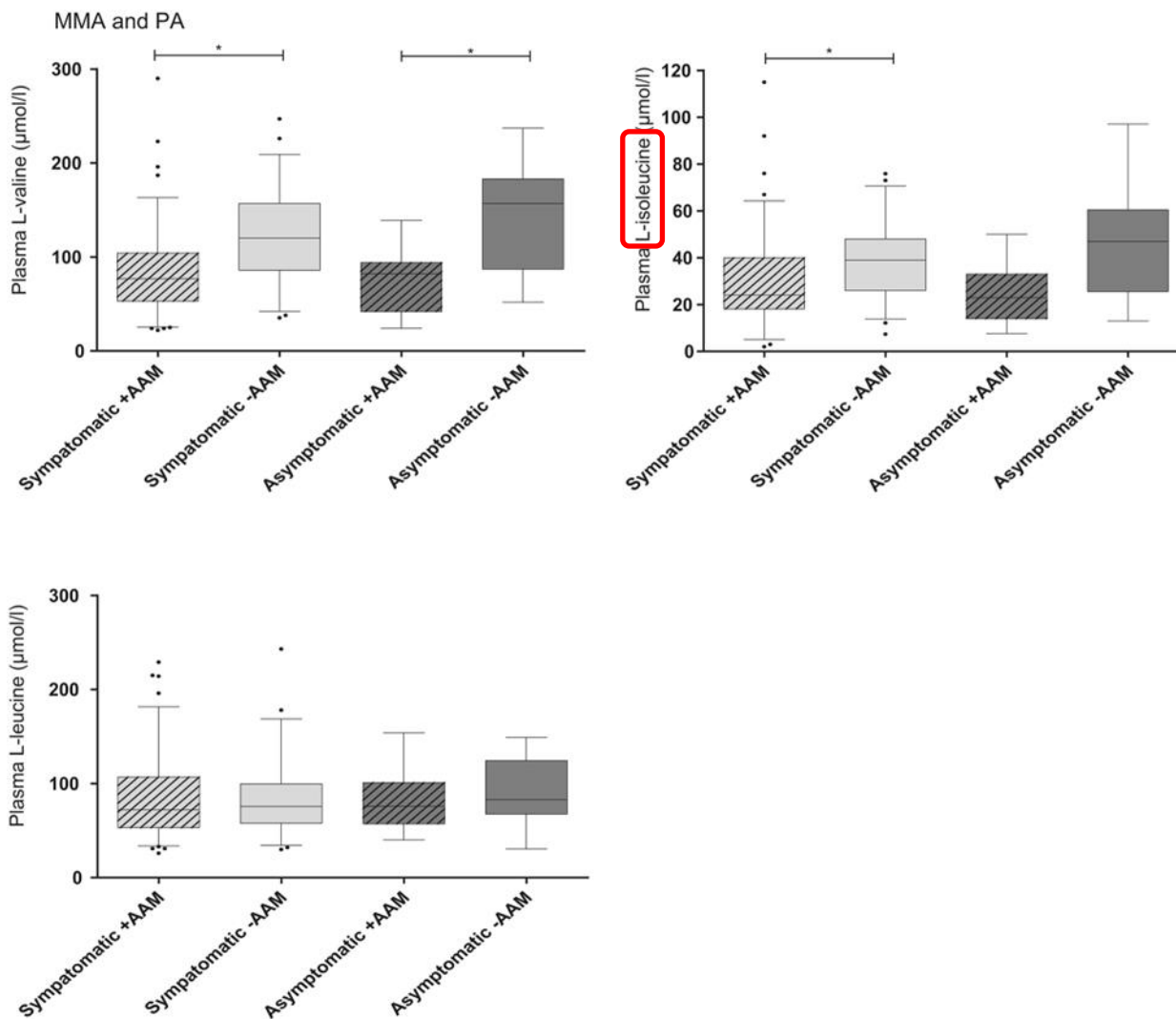
W celu poprawy opieki nad pacjentami konieczne wydaje się precyzyjne dopasowanie poziomu BCAA do indywidualnych pacjentów. BCAA są niezbędne dla utrzymania procesów anabolicznych, a obniżenie ich poziomu w osoczu krwi może zwiastować ostry kryzys metaboliczny. Ponadto BCAA są niezbędne do wspierania prawidłowego wzrostu i rozwoju.

¹¹ W publikacji Saleemani i 2021 podano lata: 1999-2018.

¹² Informacja odnaleziona w publikacji Saleemani 2021.

¹³ W publikacji Saleemani 2021 podano, że pacjent miał 10 lat.

¹⁴ Informacja z publikacji Saleemani 2021



Rysunek 1. Poziom L-waliny, L-izoleucyny oraz L-leucyny w osoczu pacjentów z acydurią metylomalonową (MMA) i acydurią propionową (PA).

Szarymi polami oznaczono pacjentów z objawami, czarnymi polami oznaczono pacjentów bez objawów. Pola z ukośnymi paskami oznaczają pacjentów, którzy stosowali mieszaninę aminokwasów (AAM), pola bez pasków oznaczają pacjentów niestosujących AAM. Wartości referencyjne zależne od wieku

9.3. Ograniczenia badań i analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań wysokiej jakości (RCT) z uwagi na rzadkie występowanie chorób objętych wnioskowanym wskazaniem. Ponadto odnalezione badania w większości dotyczą niewielkich grup pacjentów, głównie populacji pediatrycznej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny Van Vliet 2014, w którym przedstawiono wnioski z badań i publikacji dotyczących leczenia aminoacydopatii aminokwasami pojedynczymi (SAA) pacjentów z: acydurią metylomalonową, acydurią propionową, chorobą syropu klonowego. W przeglądzie nie odniesiono się do pacjentów z niedoborem transkarbamylazy ornitynowej (OTC).

Należy zwrócić uwagę, że na wynikach przeglądu Van Vliet 2014 oparto także analizę kliniczną w poprzednich raportach z 2014 r. dotyczących Isoleucine 50 we wskazaniach: choroba syropu klonowego oraz acyduria metylomalonowa. Wyniki przeglądu stanowiły wówczas jedyne źródło danych potwierdzające zasadność suplementowania izoleucyną i walina pacjentów z MSUD i MMA. Według przeglądu Van Vliet 2014 u pacjentów z MMA zalecana jest dieta z ograniczeniem podaży białka jednak z równoczesną suplementacją izoleucyny i waliny. Izoleucyna i walina stosowana jest w celu zahamowania wzrostu stężenia leucyny w mózgu i występowania w skutek tego encefalopatii. Stosowanie suplementacji izoleucyną i walina u pacjentów z MMA obniżało częstotliwość zapalenia skóry. Dla pacjentów z MSUD zalecana jest dieta z ograniczeniem podaży

BCAA jednak z równoczesną suplementacją izoleucyny i waliny. Izoleucyna i walina stosowana jest w celu zahamowania wzrostu stężenia leucyny w mózgu i występowania w skutek tego encefalopatii. Stosowanie suplementacji izoleucyną i waliną u pacjentów z MSUD obniżało częstotliwość zapalenia skóry.

W niniejszym raporcie wśród wnioskowanych wskazań znalazła się także acyduria propionowa (PA), której leczenie dietetyczne jest bardzo podobne do leczenia stosowanego w MMA. Wyniki dotyczące tej części wnioskowanej populacji, również przedstawiono w ramach Przeglądu Van Vliet 2014. Najczęściej sugerowaną strategią leczenia jest suplementacja izoleucyną i waliną, z uwagi na częste niedobory zarówno izoleucyny, jak i waliny. W publikacji Scholl-Bürgi 2012 wykazano, że stężenie izoleucyny i waliny we krwi, w przeciwieństwie do prawie wszystkich innych aminokwasów, nie koreluje z wiekiem.

Ponadto w ramach pracy nad raportem odnaleziono 4 dodatkowe badania opublikowane po 2019 r. Prospektywne badanie Goyanes 2019, w którym wzięło udział 4 pacjentów w wieku 3-16 lat, cierpiących na chorobę syropu klonowego (MSUD), posłużyło jako źródło informacji na temat stosowania różnych dawek izoleucyny (od 50 mg 3x/tyg. do 200 mg/dzień) i różnych form podania w zależności od wyjściowego poziomu aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) we krwi. Przeanalizowano także wyniki 3 badań retrospektywnych: Bernstein 2020, Mobarak 2021 oraz Saleemani 2021. Wyniki publikacji Bernstein 2020 obejmowały populację pediatryczną z acydurią metylomalonową (MMA), natomiast publikacje Mobarak 2021 i Saleemani 2021 dotyczyły wyników dla czterech pacjentów pediatrycznych ze zdiagnozowaną acydurią propionową. W badaniu Bernstein 2020 wraz ze zmianą diety i indywidualną suplementacją aminokwasów, poza treoniną, nie stwierdzono statystycznie istotnych zmian w stężeniu aminokwasów w osoczu. Natomiast w przypadku pacjentów z acydurią propionową wykazano, że ograniczone spożycie nienaruszonego białka w połączeniu z obfitym stosowaniem mieszanek medycznych może mieć wpływ na poprawę ogólnego stanu zdrowia pacjentów.

Jedynym odnalezionym badaniem obejmującym dużą liczbę pacjentów, to badanie przekrojowe (cross-sectional study) Molema 2019, oceniające leczenie dietetyczne i suplementację aminokwasami w acyduriach organicznych i zaburzeniach cyklu mocznikowego, w oparciu o dane z wielośrodkowego rejestru europejskiego E-IMD (The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases). Analizą objęto 271 pacjentów z acydurią metylomalonową (MMA) lub acydurią propionową (PA) oraz 361 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD), w tym niedoborem transkarbamylazy ornitynowej (OTC-D). Pacjenci otrzymywali odpowiednie mieszanki aminokwasów (amino acid mixtures, AAM) i suplementację pojedynczymi aminokwasami (single amino acid, SAA), tj. L-waliną i L-izoleucyną, dawkowanie dostosowane indywidualnie.

Zdaniem autorów badania występują duże różnice w postępowaniu dietetycznym u pacjentów z acyduriami organicznymi (OAD) i pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD). Podaż naturalnego białka była zbliżona do dziennego zapotrzebowania, natomiast u pacjentów z MMA i PA, którzy przyjmowali mieszanki aminokwasów (amino acid mixtures, AAM) zaobserwowano bardzo niski poziom aminokwasów rozgałęzionych (branched-chain amino acids, BCAA), tj. L-izoleucyny, L-leucyn i L-waliny, a także nieprawidłowy stosunek tych aminokwasów. Pacjenci z UCD z ryzykiem niskiego poziomu BCAA w osoczu krwi wydają się odnosić korzyści ze stosowania AAMs-UCD połączonego z suplementacją BCAA.

W celu poprawy opieki nad pacjentami konieczne wydaje się precyzyjne dopasowanie poziomu BCAA do indywidualnych pacjentów. BCAA są niezbędne dla utrzymania procesów anabolicznych, a obniżenie ich poziomu w osoczu krwi może zwiastować ostry kryzys metaboliczny. Ponadto BCAA są niezbędne do wspierania prawidłowego wzrostu i rozwoju.

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

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.1199.2023.2.KS z dnia 20.11.2023 r.) śsspż Isoleucine 50 sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.). Łączna kwota zgód na refundację produktu Isoleucine 50 w okresie styczeń – listopad 2023 r. wyniosła ok. 311 tys. zł. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.2.

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

Na podstawie danych udostępnionych przez MZ oraz zapisów ustawy o refundacji określono koszt, jaki ponosi płatnik publiczny za każde opakowanie śsspż Isoleucine 50 zrefundowane w procedurze importu docelowego.

W zleceniu MZ podano informację, iż szacunkowa cena netto sprzedaży Isoleucine 50 do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 433,77 zł za jedno opakowanie zawierające 30 saszetek.

Tabela 10. Koszt jednego opakowania Isoleucine 50

	CHB (cena sprzedaży do aptek)* [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Isoleucine 50 (30 saszetek)	433,77	457,11	ryczałt	3,20	453,91
Źródło	Ministerstwo Zdrowia	Ustawa o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7	Ustawa o refundacji: art. 39 ust. 1	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1, art. 15 ust. 9

CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności

* zlecenie MZ: „cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową”

W oparciu o dane przedstawione w zleceniu MZ (rozdz. 2.2) oszacowano, że średnia liczba opakowań Isoleucine 50 przypadających na jednego pacjenta, zrefundowanych w okresie styczeń-listopad 2023, wyniosła: 30 opakowań w przypadku choroby syropu klonowego, 12 opakowań w przypadku acydurii metylomalonowej, 32 opakowania w przypadku acydurii propionowej, 3 opakowania w przypadku deficytu OTC. Przy założeniu codziennego przewlekłego stosowania, daje to 1-3 opakowania miesięcznie w przypadku trzech pierwszych jednostek chorobowych, co oznacza dawkę 1-3 saszetki dziennie (jedno opakowanie zawiera 30 saszetek). W przypadku deficytu OTC refundacja dotyczyła tylko jednego pacjenta, a z liczby zrefundowanych opakowań wynika, że śsspż Isoleucine 50 nie był stosowany przewlekle.

Szacunkowy roczny koszt dla płatnika publicznego stosowania śsspż Isoleucine 50 u jednego pacjenta to ok. 5 523 zł przy założeniu dawkowania 1 saszetka dziennie przez 12 miesięcy, 16 568 zł przy dawkowaniu 3 saszetki dziennie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Szacowany wpływ na budżet płatnika publicznego

Wariant obliczeń		Populacja	Czas trwania terapii	Koszt dla płatnika [PLN]	Koszt dla pacjenta [PLN]
Koszt refundacji śsspż Isoleucine 50	1 saszetka dziennie	1	12 m-cy	5 522,57	38,93
	3 saszetki dziennie			16 567,72	116,80
	1 saszetka dziennie	27		149 109,44	1 051,20
	3 saszetki dziennie			447 328,31	3 153,60

Przy założeniu, że populacja docelowa wyniesie 27 pacjentów (wg danych ze zlecenia MZ), roczne wydatki płatnika publicznego na refundację wnioskowanego leku mogą wynieść od ok. 149,1 tys. zł (przy założeniu dawkowania 1 saszetka dziennie przez 12 miesięcy) do ok. 447,3 tys. zł (przy dawkowaniu 3 saszetki dziennie).

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać niepewności odnośnie:

- wielkości przyjętej populacji docelowej (oszacowanie oparto o dane ze zlecenia MZ, które dotyczą okresu styczeń-listopad 2023 roku, zatem nie są to dane za pełny rok);
- przyjętego dawkowania, które jest ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta i dla danej jednostki chorobowej;
- przyjętego czasu trwania leczenia, które także jest ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta; w obliczeniach przyjęto wariant zakładający leczenie przewlekłe (codzienne stosowanie przez 12 miesięcy), natomiast zgodnie ze stanowiskiem eksperckim (rozdz. 5), u części pacjentów czas stosowania izoleucyny może wynosić kilka dni.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 20 listopada 2023 r. znak PLD.45340.1199.2023.2.KSz (data wpływu do AOTMiT: 20.11.2023 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. 2023, poz. 826 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz):

- Isoleucine 50, proszek doustny

we wskazaniach: choroba syropu klonowego, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa, deficyt OTC u pacjentów pediatrycznych i dorosłych

Do pisma zlecającego MZ nr PLD.45340.1199.2023.2.KSz dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację Isoleucine 50 wraz z kwotą refundacji w podziale na wskazania w okresie styczeń – listopad 2023 r.

Problem zdrowotny

Choroba zespołu klonowego (ang. *maple syrup urine disease, MSUD*) to rzadka autosomalna typu recesywnego wada lub niedobór enzymu odpowiedzialnego za oksydację aminokwasów rozgałęzionych – leucyny, izoleucyny i waliny. W rezultacie dochodzi do gromadzenia się tych aminokwasów wraz z odpowiadającymi im α -ketokwasami we krwi, w płynie mózgoworodzeniowym i w moczu. W Polsce szacuje się, że częstość występowania choroby syropu klonowego szacuje się na około 1:100 000 – 1:200 000. Leczenie oparte jest na diecie z ograniczeniem aminokwasów rozgałęzionych z monitorowaniem ich stężeń. Dzieci nieleczone umierają zwykle pod koniec pierwszego roku życia.

Acyduria metylomalonowa (MMA - *Methylmalonic Aciduria*) wywołana jest niedoborem enzymu mutazy metylomalonylo-koenzymu A, odpowiedzialnego za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów. Najczęściej jest to defekt aktywacji witaminy B12 do postaci enzymu lub defekt enzymatyczny metylomalonylokarbonylomytazy CoA konwertującej metylomalonylo-CoA do sukcylo-CoA. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Częstość występowania acydurii metylomalonowej w Europie szacuje się pomiędzy 1:48 000, a 1:61 000 urodzeń. Leczenie opiera się o dietę z ograniczeniem prekursorów kwasu propionowego, tj. izoleucyny, metioniny, treoniny i waliny. wit. B12 w postaciach kobalaminozależnych. Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby. Rokowania są ogólnie słabe pomimo pozornie skutecznej terapii dietą niskobiałkową i karnityną, z wyjątkiem form MMA reagujących na witaminę B12 (głównie MMA cblA), które, jeśli zostaną zdiagnozowane i leczone w odpowiednim czasie mają lepsze rokowania.

Acyduria propionowa (ang. *propionic acidemia, PA*), zwana także kwasicą propionową, jest to organiczna kwasica spowodowana przez niedobór aktywności karboksylazy propionylo-koenzymu A. Enzym ten jest potrzebny podczas przemiany m.in. niektórych aminokwasów i cholesterolu. Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii. Częstość występowania choroby szacuje się na około występowania 1:50 000 – 1:100 000. Leczenie oparte jest na diecie z ograniczeniem prekursorów kwasu propionowego, tj. izoleucyny, metioniny, treoniny i waliny. Suplementacja karnityny. Wczesne wykrycie i leczenie prowadzi do spadku śmiertelności w pierwszym roku życia i zwiększa przeżycie we wczesnym dzieciństwie.

Niedobór transkarbamyazy ornitynowej (OTCD) jest zaburzeniem metabolizmu cyklu mocznikowego i detoksykacji amoniaku. Stan nieprawidłowy polegający na podwyższeniu poziomu amoniaku we krwi, czyli ponad 80 $\mu\text{mol/l}$, a u noworodków ponad 110 $\mu\text{mol/l}$. OTCD jest najczęstszym wrodzonym defektem cyklu mocznikowego (hiperamonemią pierwotną) i występuje z częstością od 1/56 500 do 1/133 000 urodzeń. Celem leczenia pacjentów z UCD jest normalizacja poziomu amoniaku oraz stężenia aminokwasów w osoczu krwi. Podstawowe postępowanie medyczne obejmuje interwencje dietetyczne oraz farmakoterapię. Rokowanie zależy od ciężkości przebiegu; w przypadkach wczesnych, w razie braku leczenia jest niekorzystne. W postaciach późnych często występują trwałe uszkodzenia układu nerwowego, głównie niepełnosprawność intelektualna z ryzykiem zgonu w czasie zaostrzenia choroby.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Odnaleziono 8 dokumentów wytycznych: Zalecenia dietetyczne w pedatrii 2020 (Polska) dotyczące kwasicy propionowej, metylomalonowej, zaburzeń cyklu mocznikowego oraz choroby syropu klonowego), Konsensus międzynarodowego zespołu ekspertów z 2021 r. (Forny 2021) dotyczący acydurii metylomalonowej i propionowej,

wytyczne New England Consortium of Metabolic Programs 2020 (USA) oraz brytyjskie wytyczne Southeast Regional Genetics Network - Genetic Metabolic Dietitians International (SERN – GMDI) 2021 dot. choroby syropu klonowego, zalecenia hiszpańsko-portugalskiego konsensusu ekspertów Bélanger-Quintana 2022 dotyczące hiperamonemii, międzynarodowe rekomendacje Raina 2020 dotyczące postępowania w przypadku hiperamonemii u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego: otrzymujących terapię nerkozastępczą i nienerkozastępczą, wytyczne europejskie Häberle 2019 dot. zaburzeń cyklu mocznikowego oraz wytyczne Clinical Paediatric Dietetics – BDA z 2020 r. dotyczące zaleceń dietetycznych w pediatrii w przypadku występowania kwasicy propionowej, metylomalonowej, zaburzeń cyklu mocznikowego oraz choroby syropu klonowego.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają przestrzeganie diety niskobiałkowej.

Zalecenia dotyczące acydurii organicznych zwracają uwagę m.in. na potrzebę stosowania diety ubogobiałkowej (Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020, Forny 2021, BDA 2020) i ewentualnie suplementów aminokwasów (Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020, BDA 2020). Stosowanie mieszanek aminokwasów wolnych od aminokwasów prekursorowych (precursor free amino acids, PFAAs), mających niską zawartość waliny i izoleucyny przy wysokiej zawartości leucyny, może spowodować niski poziom waliny i izoleucyny w osoczu krwi oraz jatrogenne niedobory aminokwasów, niekorzystnie wpływające na wzrost pacjentów. Należy regularnie monitorować poziom aminokwasów we krwi w celu dostosowania postępowania dietetycznego (Forny 2021).

W przypadku choroby syropu klonowego zaleca się wyeliminowanie z diety leucyny poprzez zaprzestanie spożywania naturalnego białka oraz zapewnienie właściwego nawodnienia oraz prawidłowej ilości kalorii za pomocą suplementów (New England Consortium of Metabolic Programs 2020, Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020, SERN-GMDI 2021). Ponadto wytyczne (BDA 2020, NECMP 2020 oraz SERN-GMDI 2021) rekomendują suplementację walina i izoleucyną. Wytyczne BDA 2020 podkreślają, że niedostarczenie odpowiedniej ilości izoleucyny i/lub waliny do syntezy białek podczas ostrej dekompensacji metabolicznej spowalnia tempo spadku stężenia leucyny we krwi do wymaganych wartości.

Wytyczne dot. zaburzeń cyklu mocznikowego zwracają uwagę m.in. na potrzebę stosowania (obok leczenia farmakologicznego) restrykcyjnej diety niskobiałkowej i rozważenia suplementacji aminokwasów (Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020, Häberle 2019, BDA 2020). Według europejskich wytycznych Häberle 2019 i brytyjskich BDA 2020 należy rozważyć suplementację aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi (należy do nich m.in. izoleucyna, niewymieniona w wytycznych z nazwy), jeśli tolerancja na naturalne białka jest bardzo niska i/lub pacjent otrzymuje fenylomaślan sodu. Suplementy rozgałęzionych aminokwasów mogą być podawane jako pojedyncze aminokwasy lub jako kompletna mieszanka suplementacji aminokwasami egzogennymi, zwłaszcza aminokwasami rozgałęzionymi (Häberle 2019). W polskich Zaleceniach dietetycznych w pediatrii 2020 nie odniesiono się bezpośrednio do suplementacji izoleucyny, ale zalecane są mieszanki aminokwasów niezbędnych, które zawierają m.in. izoleucynę.

Wytyczne Bélanger-Quintana 2022 i Raina 2020 zwracają uwagę, że w przypadku hiperamonemii (związanej m.in. z zaburzeniami cyklu mocznikowego) istotna jest redukcja białka w diecie i odpowiednia podaż kalorii, a w przypadku bardzo wysokiego poziomu amoniaku można rozważyć leczenie wyłącznie środkami żywieniowymi. U pacjentów z uszkodzoną wątrobą i powolnym wzrostem poziomu amoniaku można poprawić ich stan poprzez dietę niskobiałkową zawierającą aminokwasy rozgałęzione, a u pacjentów ze schorzeniami metabolicznymi, poprzez użycie specyficznych formuł lub suplementów (Bélanger-Quintana 2022).

Według załączonej do zlecenie MZ opinii prof. Sykut-Cegielskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, z października 2021 roku: *Nie ma jednocześnie alternatywnych technologii dla suplementacji Isoleucine 50 i Valine 50, bo okresowe stosowanie tylko tych pojedynczych aminokwasów zapewnia utrzymanie ich właściwego stężenia w osoczu w leczeniu przewlekłym oraz podczas dekompensacji metabolicznej w celu zmniejszenia stężenia leucyny w osoczu. Konsekwencją tak uzyskanej równowagi metabolicznej jest właściwy rozwój pacjenta i zapobieganie powikłaniom choroby syropu klonowego, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej czy deficytu OTC*.

W związku z powyższym należy uznać, że w przypadku ocenianych wskazań nie istnieje alternatywna technologia medyczna o tym samym celu terapeutycznym, co śsspż Isoleucine 50, tj. wyrównaniu niedoboru pojedynczego aminokwasu – izoleucyny.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono informację, iż w marcu 2009 roku australijski PBAC zarekomendował umieszczenie izoleucyny (Isoleucine 1000, w postaci proszku 4g x 30 saszetek) na wykazie leków refundowanych w leczeniu choroby syropu klonowego pod warunkiem ustalenia odpowiedniej ceny produktu. Wg danych

z września 2023 Isoleucine 50 i Isoleucine 1000 znajdują się na wykazie leków refundowanych w Australii (przepisywanych wg nazwy handlowej).

Nie odnaleziono innych rekomendacji refundacyjnych dla ocenianego śsspż.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono:

- przegląd systematyczny Van Vliet 2014 dotyczący stosowania suplementacji pojedynczymi aminokwasami, w tym izoleucyną, u pacjentów z aminoacydopatią, m.in. acydurią metylomalonową (MMA), acydurią propionową (PA), chorobą syropu klonowego (MSUD);
- prospektywne badanie obserwacyjne Goyanes 2019 dotyczące stosowania izoleucyny u pacjentów z MSUD;
- retrospektywne badanie obserwacyjne Bernstein 2020 dotyczące stosowania izoleucyny u pacjentów z MMA
- retrospektywne badanie obserwacyjne opisane w publikacjach Mobarak 2021 i Saleemani 2021, dotyczące stosowania izoleucyny u pacjentów z PA;
- badanie przekrojowe (cross-sectional study) Molema 2019 oceniające leczenie dietetyczne i suplementację aminokwasami w acyduriach organicznych (w tym MMA i PA) i zaburzeniach cyklu mocznikowego (w tym deficyt OTC), w oparciu o dane z wielośrodkowego rejestru europejskiego E-IMD (The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases).

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań wysokiej jakości (RCT) z uwagi na rzadkie występowanie chorób objętych wnioskowanym wskazaniem. Ponadto odnalezione badania w większości dotyczą niewielkich grup pacjentów, głównie populacji pediatrycznej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny Van Vliet 2014, w którym przedstawiono wnioski z badań i publikacji dotyczących leczenia aminoacydopatii aminokwasami pojedynczymi (SAA) pacjentów z: acydurią metylomalonową, acydurią propionową, chorobą syropu klonowego. W przeglądzie nie odniesiono się do pacjentów z niedoborem transkarbamylazy ornitynowej (OTC).

Należy zwrócić uwagę, że na wynikach przeglądu Van Vliet 2014 oparto także analizę kliniczną w poprzednich raportach z 2014 r. dotyczących Isoleucine 50 we wskazaniach: choroba syropu klonowego oraz acyduria metylomalonowa. Wyniki przeglądu stanowiły wówczas jedyne źródło danych potwierdzające zasadność suplementowania izoleucyną i waliną pacjentów z MSUD i MMA. Według przeglądu Van Vliet 2014 u pacjentów z MMA zalecana jest dieta z ograniczeniem podaży białka jednak z równoczesną suplementacją izoleucyny i waliny. Izoleucyna i walina stosowana jest w celu zahamowania wzrostu stężenia leucyny w mózgu i występowania w skutek tego encefalopatii. Stosowanie suplementacji izoleucyną i waliną u pacjentów z MMA obniżało częstotliwość zapalenia skóry. Dla pacjentów z MSUD zalecana jest dieta z ograniczeniem podaży BCAA jednak z równoczesną suplementacją izoleucyny i waliny. Izoleucyna i walina stosowana jest w celu zahamowania wzrostu stężenia leucyny w mózgu i występowania w skutek tego encefalopatii. Stosowanie suplementacji izoleucyną i waliną u pacjentów z MSUD obniżało częstotliwość zapalenia skóry.

W niniejszym raporcie wśród wnioskowanych wskazań znalazła się także acyduria propionowa (PA), której leczenie dietetyczne jest bardzo podobne do leczenia stosowanego w MMA. Wyniki dotyczące tej części wnioskowanej populacji, również przedstawiono w ramach Przeglądu Van Vliet 2014. Najczęściej sugerowaną strategią leczenia jest suplementacja izoleucyną i waliną, z uwagi na częste niedobory zarówno izoleucyny, jak i waliny. W publikacji Scholl-Bürgi 2012 wykazano, że stężenie izoleucyny i waliny we krwi, w przeciwieństwie do prawie wszystkich innych aminokwasów, nie koreluje z wiekiem.

Ponadto w ramach pracy nad raportem odnaleziono 4 dodatkowe badania opublikowane po 2019 r. Prospektywne badanie Goyanes 2019, w którym wzięło udział 4 pacjentów w wieku 3-16 lat, cierpiących na chorobę syropu klonowego (MSUD), posłużyło jako źródło informacji na temat stosowania różnych dawek izoleucyny (od 50 mg 3x/tyg. do 200 mg/dzień) i różnych form podania w zależności od wyjściowego poziomu aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) we krwi. Przeanalizowano także wyniki 3 badań retrospektywnych: Bernstein 2020, Mobarak 2021 oraz Saleemani 2021. Wyniki publikacji Bernstein 2020 obejmowały populację pediatryczną z acydurią metylomalonową (MMA), natomiast publikacje Mobarak 2021 i Saleemani 2021 dotyczyły wyników dla czterech pacjentów pediatrycznych ze zdiagnozowaną acydurią propionową. W badaniu Bernstein 2020 wraz ze zmianą diety i indywidualną suplementacją aminokwasów, poza treoniną, nie stwierdzono statystycznie istotnych zmian w stężeniu aminokwasów w osoczu. Natomiast w przypadku pacjentów z acydurią propionową wykazano, że ograniczone spożycie nienaruszonego białka w połączeniu z obfitym stosowaniem mieszanek medycznych może mieć wpływ na poprawę ogólnego stanu zdrowia pacjentów.

Jedynym odnalezionym badaniem obejmującym dużą liczbę pacjentów, to badanie przekrojowe (cross-sectional study) Molema 2019, oceniające leczenie dietetyczne i suplementację aminokwasami w acyduriach organicznych i zaburzeniach cyklu mocznikowego, w oparciu o dane z wielośrodkowego rejestru europejskiego E-IMD (The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases). Analizą objęto 271 pacjentów z acydurią metylomalonową (MMA) lub acydurią propionową (PA) oraz 361 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD), w tym niedoborem transkarbamyazy ornitynowej (OTC-D). Pacjenci otrzymywali odpowiednie mieszanki aminokwasów (amino acid mixtures, AAM) i suplementację pojedynczymi aminokwasami (single amino acid, SAA), tj. L-walinią i L-izoleucyną, dawkowanie dostosowane indywidualnie.

Zdaniem autorów badania występują duże różnice w postępowaniu dietetycznym u pacjentów z acyduriami organicznymi (OAD) i pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD). Podaż naturalnego białka była zbliżona do dziennego zapotrzebowania, natomiast u pacjentów z MMA i PA, którzy przyjmowali mieszanki aminokwasów (amino acid mixtures, AAM) zaobserwowano bardzo niski poziom aminokwasów rozgałęzionych (branched-chain amino acids, BCAA), tj. L-izoleucyny, L-leucyny i L-waliny, a także nieprawidłowy stosunek tych aminokwasów. Pacjenci z UCD z ryzykiem niskiego poziomu BCAA w osoczu krwi wydają się odnosić korzyści ze stosowania AAMs-UCD połączonego z suplementacją BCAA.

W celu poprawy opieki nad pacjentami konieczne wydaje się precyzyjne dopasowanie poziomu BCAA do indywidualnych pacjentów. BCAA są niezbędne dla utrzymania procesów anabolicznych, a obniżenie ich poziomu w osoczu krwi może zwiastować ostry kryzys metaboliczny. Ponadto BCAA są niezbędne do wspierania prawidłowego wzrostu i rozwoju.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.1199.2023.2.KS z dnia 20.11.2023 r.) śsspż Isoleucine 50 sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.). Łączna kwota zgód na refundację produktu Isoleucine 50 w okresie styczeń – listopad 2023 r. wyniosła ok. 311 tys. zł.

W zleceniu MZ podano informację, iż szacunkowa cena netto sprzedaży Isoleucine 50 do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 433,77 zł za jedno opakowanie zawierające 30 saşetek.

Szacunkowy roczny koszt dla płatnika publicznego stosowania śsspż Isoleucine 50 u jednego pacjenta to ok. 5 523 zł przy założeniu dawkowania 1 saşetka dziennie przez 12 miesięcy, 16 568 zł przy dawkowaniu 3 saşetki dziennie.

Przy założeniu, że populacja docelowa wyniesie 27 pacjentów (wg danych ze zlecenia MZ), roczne wydatki płatnika publicznego na refundację wnioskowanego leku mogą wynieść od ok. 149,1 tys. zł (przy założeniu dawkowania 1 saşetka dziennie przez 12 miesięcy) do ok. 447,3 tys. zł (przy dawkowaniu 3 saşetki dziennie).

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać niepewności odnośnie:

- wielkości przyjętej populacji docelowej (oszacowanie oparto o dane ze zlecenia MZ, które dotyczą okresu styczeń-listopad 2023 roku, zatem nie są to dane za pełny rok);
- przyjętego dawkowania, które jest ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta i dla danej jednostki chorobowej;
- przyjętego czasu trwania leczenia, które także jest ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta; w obliczeniach przyjęto wariant zakładający leczenie przewlekłe (codzienne stosowanie przez 12 miesięcy), natomiast zgodnie ze stanowiskiem eksperckim, u części pacjentów czas stosowania izoleucyny może wynosić kilka dni

Opinie ekspertów

Według załączonej do zlecenia MZ opinii prof. Sykut-Cegielskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, z października 2021 roku *„Zastosowanie powyższych preparatów [Isoleucine 50 i Valine 50] w leczeniu choroby syropu klonowego, acydurii metylomalonowej i acydurii propionowej, a także w deficycie OTC jest zgodne z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi, dlatego też zasadna jest ich refundacja ze środków publicznych.*

Według opinii prof. Sykut-Cegielskiej uzyskanej przez Agencję w grudniu 2023 roku ze stosowania ocenianej technologii najbardziej skorzystają: *Pacjenci, u których stwierdzono niedobór izoleucyny, zagrażający wystąpieniem konsekwencji klinicznych, a u których nie jest wskazane zwiększenie podaży całkowitego białka naturalnego.* Według ekspert objęcie refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego nie wiąże się z ryzykiem nadużyć bądź niewłaściwego zastosowania. Pani Profesor wskazała natomiast na: *Uciążliwość procedury sprowadzania preparatu na wniosek o import docelowy. Ryzyko przerwy w utrzymaniu ciągłości zalecanego leczenia dietetycznego.*

12. Źródła

Przeglądy systematyczne	
Van Vliet 2014	van Vliet D, Derks TG, van Rijn M, de Groot MJ, MacDonald A, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. Single amino acid supplementation in aminoacidopathies: a systematic review. Orphanet J Rare Dis. 2014 Jan 13;9:7. doi: 10.1186/1750-1172-9-7. PMID: 24422943; PMCID: PMC3895659. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24422943/
Badania	
Bernstein 2020	Bernstein LE, et al. Impact on Isoleucine and Valine Supplementation When Decreasing Use of Medical Food in the Nutritional Management of Methylmalonic Acidemia. Nutrients. 2020 Feb 13;12(2):473. doi: 10.3390/nu12020473. PMID: 32069872; PMCID: PMC7071216. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32069872/
Goyanes 2019	Goyanes A, et al. Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients. Int J Pharm. 2019 Aug 15;567:118497. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118497. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31279771. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31279771/
Mobarak 2021	A. Mobarak, et al. Long term follow-up of the dietary intake in propionic acidemia, Molecular Genetics and Metabolism Reports, Volume 27, 2021,100757, ISSN 2214-4269, https://doi.org/10.1016/j.ymqmr.2021.100757
Molema 2019	Molema F, et al. Additional individual contributors from E-IMD. Evaluation of dietary treatment and amino acid supplementation in organic acidurias and urea-cycle disorders: On the basis of information from a European multicenter registry. J Inher Metab Dis. 2019 Nov;42(6):1162-1175. doi: 10.1002/jimd.12066. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30734935. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30734935/
Saleemani 2021	Saleemani H, et al. Dietary management and growth outcomes in children with propionic acidemia: A natural history study. JIMD Rep. 2021 Jun 14;61(1):67-75. doi: 10.1002/jimd.12234. PMID: 34485020; PMCID: PMC8411103. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34485020/
Rekomendacje kliniczne	
Belanger-Quintana 2022	Belanger-Quintana A. et al., Recommendations for the Diagnosis and Therapeutic Management of Hyperammonaemia in Paediatric and Adult Patients, Nutrients 2022, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9269083/ (dostęp: 17.08.2022)
Clinical Paediatric Dietetics – BDA 2020	VANESSA. SHAW, M. B. E., & RD, F. (2020). Clinical paediatric dietetics, Fifth Edition. Wiley-Blackwell. Chapter 28 Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidaemias and Urea Cycle Disorders, Classical Homocystinuria p. 541-551. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119467205
Forny 2021	Forny P, Hörster F, Ballhausen D et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision, Journal of Inherited Metabolic Disease, 2021, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jimd.12370
Häberle 2019	Häberle J. et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision, Wiley, 2019 https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-7-32
Raina 2020	Raina R. et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy, Nat Rev Nephrol. 2020 Aug;16(8):471- 482. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366888/ (dostęp: 17.08.2022)
SERN GMDI 2021	Southeast Regional Genetics Network. MSUD Nutrition Management Guidelines. SERN 2017 https://managementguidelines.net/guidelines.php
USA 2020	New England Consortium of Metabolic Programs, MSUD Acute Care Materials – Reviewed 2020 https://www.newenglandconsortium.org/msud
Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020	Albrecht P, Pituch-Zdanowska A, Bandura A. Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenia dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych. 2020 https://www.dietywpedii.pl/
Rekomendacje refundacyjne	
PBAC 2009	https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-03/a_positive_recommendations
Pozostałe	
AOTM-BP-431-5,6(A)/2014	Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, Valine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, we wskazaniu: choroba syropu klonowego. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-BP-431-5,6(A)/2014. Warszawa, 20 lutego, 2014 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/194/RPT/AOTM-BP-431-56(A)_2013.pdf
AOTM-BP-431-5,6(B)/2014	Valine 50 (Dieta eliminacyjna), saszetki á 4g, Isoleucine 50 (Dieta eliminacyjna) saszetki á 4g, we wskazaniu: acyduria metylmalonowa. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Raport Nr: AOTM-BP-431-5,6(B)/2014. Warszawa, marzec 2014 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/193/RPT/AOTM-BP-431-5_6(B)2014.pdf

Lista chorób rzadkich	https://choroby rzadkie.gov.pl/pl/lista-chorob-rzadkich
ORPHA: 511	https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?data_id=708&lng=en
ORPHA: 664	https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?data_id=168&lng=en
OT.4311.2.2019	Basic-p we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu II, zespół hipoglikemia-hiperamonemia – Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/022/RPT/OT.4311.2.2019_Basic-p_RPT_BIP.pdf
Rządowy Program 2019-2026	Rządowy program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2026. https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2026

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych dotycząca stosowania izoleucyny u pacjentów z MSUD, MMA, PA, deficytem OTC (data wyszukiwania: 3.01.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Maple Syrup Urine Disease[MeSH Terms]	1208
#2	Maple Syrup Urine Disease	1567
#3	(Maple Syrup Urine Disease[MeSH Terms]) OR (Maple Syrup Urine Disease)	1567
#4	methylmalonic acidemia[Supplementary Concept]	387
#5	methylmalonic acidemia	952
#6	(methylmalonic acidemia[Supplementary Concept]) OR (methylmalonic acidemia)	952
#7	Propionic Acidemia[MeSH Terms]	317
#8	Propionic Acidemia	762
#9	(Propionic Acidemia[MeSH Terms]) OR (Propionic Acidemia)	762
#10	Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms]	986
#11	Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease	1018
#12	(Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms]) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease)	1018
#13	Isoleucine[MeSH Terms]	5978
#14	Isoleucine	17822
#15	(Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine)	17822
#16	((Maple Syrup Urine Disease[MeSH Terms]) OR (Maple Syrup Urine Disease)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine))	308
#17	((methylmalonic acidemia[Supplementary Concept]) OR (methylmalonic acidemia)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine))	29
#18	((Propionic Acidemia[MeSH Terms]) OR (Propionic Acidemia)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine))	45
#19	((Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms]) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine))	6
#20	(((((Maple Syrup Urine Disease[MeSH Terms]) OR (Maple Syrup Urine Disease)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine))) OR (((methylmalonic acidemia[Supplementary Concept]) OR (methylmalonic acidemia)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine)))) OR (((Propionic Acidemia[MeSH Terms]) OR (Propionic Acidemia)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine)))) OR (((Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms]) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine))))	367
#21	aminoacidopath*[Title/Abstract]	205
#22	(((((Maple Syrup Urine Disease[MeSH Terms]) OR (Maple Syrup Urine Disease)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine))) OR (((methylmalonic acidemia[Supplementary Concept]) OR (methylmalonic acidemia)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine)))) OR (((Propionic Acidemia[MeSH Terms]) OR (Propionic Acidemia)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine)))) OR (((Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms]) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine)))) OR (aminoacidopath*[Title/Abstract])	564
#23	(((((Maple Syrup Urine Disease[MeSH Terms]) OR (Maple Syrup Urine Disease)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine))) OR (((methylmalonic acidemia[Supplementary Concept]) OR (methylmalonic acidemia)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine)))) OR (((Propionic Acidemia[MeSH Terms]) OR (Propionic Acidemia)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine)))) OR (((Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms]) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine)))) OR (aminoacidopath*[Title/Abstract]) Filters: English	477

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#24	(((((Maple Syrup Urine Disease[MeSH Terms]) OR (Maple Syrup Urine Disease)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine))) OR (((methylmalonic acidemia[Supplementary Concept]) OR (methylmalonic acidemia)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine)))) OR (((Propionic Acidemia[MeSH Terms]) OR (Propionic Acidemia)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine)))) OR (((Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms]) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine)))) OR (aminoacidopath*[Title/Abstract]) Filters: Polish	3
#25	(((((Maple Syrup Urine Disease[MeSH Terms]) OR (Maple Syrup Urine Disease)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine))) OR (((methylmalonic acidemia[Supplementary Concept]) OR (methylmalonic acidemia)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine)))) OR (((Propionic Acidemia[MeSH Terms]) OR (Propionic Acidemia)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine)))) OR (((Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms]) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine)))) OR (aminoacidopath*[Title/Abstract]) AND (english[Filter])) OR ((((((Maple Syrup Urine Disease[MeSH Terms]) OR (Maple Syrup Urine Disease)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine))) OR (((methylmalonic acidemia[Supplementary Concept]) OR (methylmalonic acidemia)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine)))) OR (((Propionic Acidemia[MeSH Terms]) OR (Propionic Acidemia)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine)))) OR (((Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease[MeSH Terms]) OR (Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease)) AND ((Isoleucine[MeSH Terms]) OR (Isoleucine)))) OR (aminoacidopath*[Title/Abstract]) AND (polish[Filter])) Sort by: Publication Date	480

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych dotycząca stosowania izoleucyny u pacjentów z MSUD, MMA, PA, deficytem OTC (data wyszukiwania: 4.01.2024 r.)

Nr		
1	exp Maple Syrup Urine Disease/	2182
2	Maple Syrup Urine Disease.af.	2364
3	1 or 2	2364
4	exp methylmalonic acidemia/	1483
5	methylmalonic acidemia.af.	1819
6	4 or 5	1819
7	exp Propionic Acidemia/	1447
8	Propionic Acidemia.af.	1577
9	7 or 8	1577
10	exp Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease/	1055
11	Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease.af.	18
12	10 or 11	1068
13	exp Isoleucine/	21737
14	Isoleucine.af.	30949
15	(Isoleucine or Isoleucine).af.	30949
16	3 and 15	512
17	6 and 15	75
18	9 and 15	100
19	10 and 15	24
20	16 or 17 or 18 or 19	649
21	limit 20 to (english or polish)	612
22	limit 21 to human	493

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych i wtórnych dotycząca stosowania izoleucyny u pacjentów z MSUD, MMA, PA, deficytem OTC (data wyszukiwania: 4.01.2024 r.)

Nr		
1	MeSH descriptor: [Maple Syrup Urine Disease] explode all trees	5
2	(Maple Syrup Urine Disease) (Word variations have been searched)	12

Nr		
3	#1 OR #2	12
4	(methylmalonic acidemia) (Word variations have been searched)	17
5	MeSH descriptor: [Propionic Acidemia] explode all trees	8
6	(Propionic Acidemia) (Word variations have been searched)	16
7	#5 OR #6	16
8	MeSH descriptor: [Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease] explode all trees	9
9	(Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease) (Word variations have been searched)	11
10	#8 OR #9	11
11	MeSH descriptor: [Isoleucine] explode all trees	53
12	(Isoleucine) (Word variations have been searched)	506
13	#11 OR #12	506
14	#3 AND #13	3
15	#4 AND #13	2
16	#7 AND #13	2
17	#10 AND #13	0
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	5