



Nutramigen LGG[®] Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Reckitt Benckiser (Poland) SA

Warszawa, 12.07.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.prusko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 4008 6223

| Autorzy | Wykonywane zadania |
|------------|--|
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna. |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Oszacowanie liczebności populacji; ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; ⊗ Opis wyboru komparatorów; ⊗ Opis interwencji; ⊗ Opis komparatorów; ⊗ Opis spodziewanych efektów drowotnych. |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyszukiwanie wytycznych; ⊗ Opis wyboru komparatorów. |

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Reckitt Benckiser (Poland) SA, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Indeks skrótów | 5 |
| Streszczenie | 7 |
| 1. Cel analizy..... | 11 |
| 2. Metodyka..... | 11 |
| 3. Problem zdrowotny | 12 |
| 3.1. Wybór populacji docelowej..... | 12 |
| 3.2. Definicja | 13 |
| 3.3. Etiologia i patogenezę | 13 |
| 3.4. Rozpoznawanie..... | 14 |
| 3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie | 17 |
| 3.5.1. Monitorowanie przebiegu leczenia | 19 |
| 3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą | 19 |
| 3.7. Aktualne postępowanie medyczne | 22 |
| 3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce | 22 |
| 4. Interwencja – Nutramigen LGG® Complete..... | 26 |
| 4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania preparatu Nutramigen LGG® Complete | 34 |
| 4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji..... | 34 |
| 4.1.2. Rekomendacje AOTMiT | 34 |
| 5. Komparatory | 38 |
| 6. Efekty zdrowotne..... | 45 |

| | |
|---|-----------|
| 7. Rodzaj i jakość dowodów | 47 |
| 8. Kierunki analiz | 48 |
| 8.1. Analiza kliniczna..... | 48 |
| 8.1. Analiza ekonomiczna | 50 |
| 8.2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia | 51 |
| 9. Załączniki | 53 |
| 9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniu MZ</i> .. | 53 |
| 10. Spis tabel | 54 |
| 11. Bibliografia..... | 55 |

Indeks skrótów

| Skrót | Rozwinięcie |
|------------|--|
| AAAAI | ang. <i>American Academy of Allergy, Asthma & Immunology</i> – Amerykańska Akademia Alergii, Astmy i Immunologii |
| AAF | ang. <i>amino acid formula</i> – preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów |
| ADRReports | ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków |
| AOTMIT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce |
| APD | analiza problemu decyzyjnego |
| AWMSG | ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych |
| AZS | atopowe zapalenie skóry |
| BHR | ang. <i>Barking and Dagenham, Havering and Redbridge</i> – grupa ekspertów z regionów Barking and Dagenham, Havering i Redbridge |
| BMK | białka mleka krowiego |
| BSACI | ang. <i>British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> – brytyjskie towarzystwo ds. alergii i immunologii klinicznej |
| CADTH | ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| CNFSP | ang. <i>Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics</i> – komitet ds. żywienia będący częścią francuskiego stowarzyszenia pediatrów |
| DBPCFC | ang. <i>double-blind, placebo-controlled food challenge</i> – podwójnie zaślepiena próba prowokacji alergenem |
| EAACI | ang. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i> – Europejska Akademia Alergii i Immunologii Klinicznej |
| EHF | ang. <i>extensively hydrolysed formula</i> – preparat mlekozastępczy o wysokim stopniu hydrolizy |
| EMA | ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków |
| ESPGHAN | ang. <i>European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> – Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci |
| FDA | ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Agencja ds. Żywności i Leków |
| FGIDs | ang. <i>functional gastrointestinal disorders</i> – zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego |
| HAS | fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych |
| HTA | ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych |
| ICUR | ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności |
| IgE | immunoglobulina E |
| LGG | szczep bakterii <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NHS | ang. <i>National Health Service</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia |
| SPT | ang. <i>skin prick test</i> - punktowy test skórny |

| Skrót | Rozwinięcie |
|-----------------|---|
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii |
| PBAC | ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych |
| PDD | ang. <i>prescribed daily dose</i> – przepisywana dawka dobową |
| PICOS | ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka |
| QALY | ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością |
| SMC | ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków |
| UMEMPS/UAPS/EPA | ang. <i>Union of Middle East and Mediterranean Pediatric Societies / Union of Arab Pediatrics Societies / Egyptian Pediatrics Association</i> – unia towarzystwa bliskowschodniego i pediatrycznego towarzystwa śródziemnomorskiego / unia arabskich towarzystw pediatrycznych / egipskie stowarzyszenie pediatryczne |
| URPLWmiPB | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| WHO UMC | centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków |

Streszczenie

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla preparatów mlekozastępczych Nutramigen 1 LGG® Complete, Nutramigen 2 LGG® Complete i Nutramigen 3 LGG® Complete¹ (jedyne hydrolizaty kazeiny wzbogacone szczepem bakterii *Lactobacillus rhamnosus* GG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego (BMK), objawami alergii na BMK lub podejrzeniem alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancją laktozy, nietolerancją sacharozy, a także nadwrażliwością na inne białka (np. białka sojowe) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

¹ w dalszych częściach analizy preparaty te będą określane zbiorczo jako Nutramigen LGG® Complete (o ile nie będzie zachodzić potrzeba określenia każdego z nich odrębnie)

POPULACJA

Populację docelową stanowią niemowlęta i dzieci z alergią na białka mleka krowiego, objawami alergii na białka mleka krowiego lub podejrzeniem alergii na białka mleka krowiego ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancją laktozy, nietolerancją sacharozy, a także nadwrażliwością na inne białka pokarmowe (np. białka sojowe).

Wielkość populacji docelowej oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych będzie wynosiła ok. 40 tys. Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej wraz z odpowiednim opisem zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

Aktualne postępowanie medyczne

U niemowląt z alergią na BMK niekarmionych piersią wybór preparatu mlekozastępczego hipoalergicznego powinien uwzględnić: wiek dziecka, nasilenie objawów alergii (występowanie alergii na inne składniki odżywcze) oraz skład odżywczy preparatu (zapotrzebowanie żywieniowe). Preparat o wysokim stopniu hydrolizy należy dobrać pod względem źródła białka, wielkości peptydów oraz akceptowalności smaku produktu. U niemowląt poniżej 12. miesiąca życia z rozpoznaniem alergii na BMK podaje się preparat mlekozastępczy o wysokim stopniu hydrolizy przez minimum 6 miesięcy lub do ukończenia 9.-12. miesiąca życia, po czym należy zweryfikować tolerancję białka mleka krowiego. Nie ma jednak wystarczających dowodów naukowych wskazujących na optymalny czas trwania diety eliminacyjnej, gdyż zależy on od wielu czynników. Preparaty te są dobrze tolerowane przez większość niemowląt i dzieci. Preparaty mlekozastępcze oparte na mieszaninie aminokwasów nie są preparatami pierwszego wyboru – ich stosowanie zaleca się dopiero w przypadku nietolerancji preparatów mlekozastępczych o wysokim stopniu hydrolizy lub w szczególnych grupach niemowląt. W populacji docelowej rozpatrywanej w niniejsze analizie, zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych klinicznych, zaleca się jako postępowanie pierwszego rzutu stosowanie preparatów mlekozastępczych o wysokim stopniu hydrolizy.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będą preparaty mlekozastępcze Nutramigen 1 LGG® Complete, Nutramigen 2 LGG® Complete i Nutramigen 3 LGG® Complete.

KOMPARATORY

W analizowanej populacji komparatorem dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanym ze środków publicznych są preparaty Bebilon pepti 1 DHA® oraz Bebilon pepti 2 DHA®². Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* oraz z *Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT*.

Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do m.in. takich parametrów jak zakończenie leczenia sukcesem, nabycie tolerancji na alergen, ocena objawów alergii, ocena tolerancji preparatu i reakcji alergicznych, parametry antropometryczne, spożycie preparatu przez dziecko, ocena wypróżnień i ocena bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie nabywania tolerancji na alergen) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

² w dalszych częściach analizy preparaty te będą określane zbiorczo jako Bebilon pepti DHA® (o ile nie będzie zachodzić potrzeba określenia każdego z nich odrębnie)

DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa preparatu Nutramigen LGG® Complete względem wybranego komparatora tj. preparatu Bebilon pepti DHA®.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla preparatu Nutramigen LGG® Complete nie ma bezpośredniego porównania z preparatem Bebilon pepti DHA®. Istnieją natomiast eksperymentalne i obserwacyjne badania z grupą kontrolną, w których oceniano preparat Nutramigen LGG® Complete w porównaniu z innymi preparatami. Zamawiający dostarczył jednak publikację przygotowaną na podstawie brytyjskiego rejestru, w której bezpośrednio porównano preparat Nutramigen LGG® Complete oraz Aptamil pepti® (preparat dostępny w Polsce pod nazwą Bebilon pepti DHA®). W związku z tym, założono, że mogłoby stanowić ono podstawę analizy klinicznej o znaczącej wartości merytorycznej, w przeciwieństwie do potencjalnego porównania pośredniego preparatów Nutramigen LGG® Complete oraz Bebilon pepti DHA®, które obarczone byłoby znaczną niepewnością.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce preparatu Nutramigen LGG® Complete w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii w populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Nutramigen LGG® Complete w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Nutramigen LGG® Complete w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla preparatów mlekozastępczych Nutramigen 1 LGG® Complete, Nutramigen 2 LGG® Complete i Nutramigen 3 LGG® Complete³ (hydrolizaty kazeiny wzbogacone szczepem bakterii *Lactobacillus rhamnosus GG ATC 53103*) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego (BMK), objawami alergii na BMK lub podejrzeniem alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancją laktozy, nietolerancją sacharozy, a także nadwrażliwością na inne białka (np. białka sojowe) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

³ w dalszych częściach analizy preparaty te będą określane zbiorczo jako Nutramigen LGG® Complete (o ile nie będzie zachodzić potrzeba określenia każdego z nich odrębnie)

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Nutramigen 1 LGG® Complete, Nutramigen 2 LGG® Complete i Nutramigen 3 LGG® Complete (hydrolizaty kazeiny wzbogacone LGG) stanowią niemowlęta i dzieci z alergią na BMK, objawami alergii na BMK lub podejrzeniem alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancją laktozy, nietolerancją sacharozy, a także nadwrażliwością na inne białka (np. białka sojowe)⁴.

Wielkość populacji docelowej oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych będzie wynosiła ok. 40 tys. Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej wraz z odpowiednim opisem zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

⁴ preparat Nutramigen LGG® Complete może być stosowany u niemowląt i dzieci z nietolerancją sacharozy, laktozy czy nadwrażliwością na inne białka, w tym białko sojowe, ponieważ nie zawiera tych alergenów w swoim składzie. Ponadto nietolerancja laktozy czy sacharozy oraz nadwrażliwość inne białka, w tym białko sojowe mogą współistnieć z alergią na BMK. Przykładowo, nawet do 60% chorych z alergią na BMK reaguje alergicznie na białko soi, szczególnie w wieku poniżej 6 miesiąca życia [Walsh 2016], a u chorych z enteropatią i biegunką na tle alergii pokarmowej, może dojść do wystąpienia wtórnej nietolerancji laktozy [ESPHAGAN 2012]. Ponadto w tych podgrupach jest obecnie refundowany preparat Nutramigen LGG® (o niezmodyfikowanym składzie), a zatem uprzednio uznano, że stosowanie tego produktu jest zasadne również w tych populacjach. W ramach analizy problemu decyzyjnego skoncentrowano się na najpowszechniejszej alergii, tj. alergii na BMK.

3.2. Definicja

Przedmiotem niniejszej analizy jest alergja pokarmowa (nietolerancja o podłożu immunologicznym) oraz nadwrażliwość i nietolerancja pokarmowa. Nietolerancję pokarmową zalicza się do grupy nadwrażliwości pokarmowych. Nadwrażliwość pokarmowa to niepożądane reakcje organizmu, występujące po spożyciu pokarmów, które nie występują u osób zdrowych. Nietolerancje dzieli się ze względu na ich podłoże, tj. immunologiczne (alergja pokarmowa) oraz nieimmunologiczne (niealergiczna nadwrażliwość pokarmowa, nietolerancja pokarmowa) [Michalczuk 2010].

Alergja pokarmowa jest nieprawidłową reakcją układu immunologicznego na składniki pokarmu. Częstość nadwrażliwości na poszczególne pokarmy zmienia się w zależności od wieku. Przykładowo u niemowląt najczęściej występuje alergja na BMK [Michalczuk 2010].

Alergie pokarmowe dzieli się również na reakcje zależne i niezależne od immunoglobuliny E (IgE) oraz na reakcje o charakterze ostrym (wstrząs anafilaktyczny) lub przewlekłym (biegunka, brak przyrostu masy ciała itp.) [Michalczuk 2010].

3.3. Etiologia i patogeneza

Istotną rolę w alergii pokarmowej odgrywa układ immunologiczny, a szczególnie nabyta odpowiedź immunologiczna. W ramach odpowiedzi adaptacyjnej głównie biorą udział limfocyty B i T, które rozpoznają antygeny. Jeśli antygeny (np. białek pokarmowych) wywołują nadmierną reakcję immunologiczną, wówczas stają się alergenami. Limfocyty związane z alergią pokarmową dzielą się na cytotoksyczne i pomocnicze. Aktywowane alergenem limfocyty przekształcają się w komórki Th1 i Th2. Kiedy aktywowane są komórki Th2, dochodzi do uwalniania cytokin, które pobudzają limfocyty B do produkcji przeciwciał IgE przeciw specyficznemu antygenowi prezentowanemu komórkom T [Krauze 2015, Skypala 2010].

Odpowiedź immunologiczna dzieli się na 4 typy: typ I, dominujący w alergiach pokarmowych (typ wg Gella i Combsa), typ IV nazywany jako IgE-niezależny (komórkowy) oraz typ II i III, które uważa się za niezwiązane z alergią pokarmową [Krauze 2015, Skypala 2010]. Typ I polega na aktywowaniu komórek Th2, co prowadzi do uwalniania cytokin. Te z kolei pobudzają limfocyty B do produkcji przeciwciał IgE przeciw specyficznemu antygenowi prezentowanemu komórkom T. Przeciwciała IgE wiążą się z powierzchnią komórek tucznych i bazofili. W przypadku ponownej ekspozycji na alergen następuje wiązanie się ze specyficznym

przeciwciałem, a gdy na komórce tucznej kilka przeciwciał IgE połączy się z antygenem, ma miejsce jej degranulacja i uwolnienie mediatorów (histaminy, leukotrienów, proteaz i prostaglandyn) odpowiedzialnych za pojawienie się alergii pokarmowej. Typ I nadwrażliwości jest natychmiastowy i ma miejsce w ciągu od kilku minut do 2 godzin od ekspozycji na alergen [Krauze 2015, Skypala 2010].

Typ IV (tzw. odpowiedź komórkowa) ma charakter reakcji opóźnionej i jest związany z udziałem komórek Th1, które aktywują makrofagi, bazofile i limfocyty cytotoksyczne. Objawy pojawiają się po 24-48 godzinach lub nawet po kilku dniach od ekspozycji na alergen [Czarnecka-Operacz 2012, Krauze 2015, Skypala 2010].

Alergen ma jedną lub więcej sekwencji (lub przestrzennych konfiguracji) aminokwasów (epitopów), które rozpoznają je i łączą się z nimi w przeciwciała. Istnieje również zjawisko homologii epitopów, tj. występowanie podobnej sekwencji aminokwasów w różnych alergenach, co umożliwia przeciwciału specyficznemu dla jednego alergenu wiązać się z innym, który ma strukturalnie podobne epitopy. Epitopy homologiczne odpowiadają za powstawanie alergii krzyżowych między różnymi pokarmami (np. reakcje krzyżowe z BMK stwierdza się dla białek mleka koziego, owczego i kobilego). Większość alergenów pokarmowych to białka lub glikoproteiny o masie cząsteczkowej od 3 do 100 tys. Da. Dotychczas zidentyfikowano i udokumentowano ponad 170 produktów spożywczych odpowiedzialnych za alergię pokarmową o natychmiastowych objawach. U dzieci większość alergii pokarmowych powodują produkty będące najwcześniej wprowadzane do diety, np. mleko, jaja, pszenica, soja czy orzechy. Do najczęstszych alergenów u dzieci zalicza się białka mleka krowiego [Czarnecka-Operacz 2012, Czernecki 2002, Skypala 2010].

3.4. Rozpoznawanie

Rozpoznanie powinien rozpocząć dokładny wywiad medyczny oraz badanie fizykalne. Jeśli nie znajduje się innej przyczyny występujących objawów klinicznych, należy rozważyć możliwość alergii. Wywiad w kierunku alergii powinien dotyczyć rodzaju i ilości pokarmu powodującego reakcję alergiczną oraz okresu wystąpienia alergii i czasu jej trwania [ESPGHAN 2012, Skypala 2010].

Jeśli podejrzewana jest alergia na BMK, najczęściej potwierdza się lub wyklucza jej istnienie w czasie próby eliminacji alergenu, a następnie prowokacji alergenem. Test ten, w zależności

od objawów, wykonuje się metodą otwartą lub zaślepioną. Wyjątkiem są dzieci, u których istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych (tj. anafilaksja) [ESPGHAN 2012].

Oznaczanie specyficznych przeciwciał w klasie IgE i punktowe testy skórne

Wstępny etap rozpoznania to wykonanie wystandaryzowanych skórnych testów punktowych, oznaczenie stężenia antygenów swoistych IgE lub natychmiastowych ekspozycyjnych testów pokarmowych [ESPGHAN 2012, Czarnecka-Operacz 2012]. Testy płatkowe oraz oznaczanie stężenia całkowitego IgE nie są obecnie zalecane [ESPGHAN 2012].

Skórne testy punktowe polegają na nałożeniu wystandaryzowanego roztworu alergenu na niezmieloną skórę i nakłuciu skóry lancetem Morrowa Browna, przez które substancja wprowadzona jest do naskórka na głębokość ok. 0,4 mm. Wyniki testu interpretowane są w odniesieniu do próby dodatniej z histaminą i próby ujemnej z 0,9% NaCl. Skórny ekspozycyjny test pokarmowy przeprowadza się przez aplikację pokarmu na skórę chorego. W testach stosuje się pokarmy spożywane przez dziecko na co dzień (alergeny natywne). Po 10, 20 i 30 minutach od ekspozycji dokonuje się odczytów testu. Powstanie bąbla w miejscu aplikacji pokarmu oznacza dodatni wynik testu. Test ten jest bardzo przyjazny dla dziecka, ponieważ nie powoduje stresu i jest niemal bezbolesny. Wyniki tego testu bardzo dobrze korelują z wynikami oznaczeń swoistych dla pokarmów IgE w surowicy krwi oraz z wynikami prowokacji doustnych [Czarnecka-Operacz 2012].

Oznaczanie specyficznych przeciwciał IgE to uzasadniona alternatywa dla punktowych testów skórnych. Wynik testu diagnostycznego oznacza się w surowicy krwi. Nie jest konieczne jednoczesne wykonywanie testów skórnych i oznaczeń IgE [Czarnecka-Operacz 2012, ESPGHAN 2012].

U dzieci z objawami alergii na BMK ze strony układu pokarmowego częściej stwierdza się ujemne wyniki specyficznych przeciwciał w klasie IgE, w porównaniu do dzieci ze skórnymi objawami alergii pokarmowej. Należy jednak pamiętać, że ujemny wynik badania serologicznego nie wyklucza alergii na BMK. Podkreśla się, że dodatnie wyniki specyficznych przeciwciał w klasie IgE w chwili rozpoznania alergii mogą prognozować dłuższe utrzymywanie się objawów nietolerancji, w porównaniu do chorych z ujemnymi wynikami badań [ESPGHAN 2012].

Badanie endoskopowe i histopatologiczne

Przeprowadzenie badania endoskopowego górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego zalecane jest u dzieci z niewyjaśnionymi objawami ze strony układu pokarmowego, zaburzeniem rozwoju lub niedokrwistością z niedoboru żelaza. Należy mieć jednak na uwadze, że zmiany makroskopowe, np. zanik błony śluzowej jelita lub nacieki z eozynofiliów, nie są czułym ani specyficznym objawem alergii na BMK [ESPGHAN 2012].

Diagnostyczna eliminacja białka mleka krowiego

Diagnostyczną eliminację alergenu (z diety niemowlęcia/dziecka lub z diety matki karmiącej) należy przeprowadzić na określony czas, także u dzieci z ujemnym wynikiem specyficznych przeciwciał w klasie IgE. Czas trwania diety zależy od manifestacji klinicznej i powinien być możliwie najkrótszy, ale jednocześnie na tyle długi, aby objawy mogły ustąpić. W praktyce oznacza to 3-5 dni u dzieci z objawami natychmiastowymi alergii i okres 1-2 tygodni u dzieci z reakcją typu opóźnionego. U dzieci z objawami ze strony układu pokarmowego okres ten może się wydłużyć do 2-4 tygodni, aby optymalnie ocenić wpływ diety. [ESPGHAN 2012].

Dłuższe stosowanie diety eliminacyjnej, przy braku poprawy klinicznej po wprowadzeniu diety bezmlecznej, jest niewskazane, a rozpoznanie alergii na BMK wątpliwe. Należy jednak mieć na uwadze, że u niemowląt bez poprawy w czasie stosowania preparatów mlekozastępczych o wysokim stopniu hydrolizy (EHF) lub mleku sojowym, może nastąpić poprawa dopiero po zastosowaniu preparatów mlekozastępczych opartych na mieszaninie aminokwasów (AAF) [ESPGHAN 2012].

Doustna prowokacja BMK

Po wykazaniu istotnej poprawy dzięki zastosowaniu diety eliminacyjnej, rozpoznanie potwierdza się testem prowokacji alergenem przeprowadzonym pod nadzorem medycznym. Złotym standardem jest wykonanie podwójnie zaślepionej próby prowokacji alergenem (DBPCFC), jednak jest to metoda czasochłonna i nieekonomiczna. W związku z tym praktyce stosuje się otwartą procedurę prowokacji [ESPGHAN 2012], a testy DBPCFC służą głównie celom naukowym. Wyklucza się alergię na BMK, jeżeli objawy nie pojawią się w czasie 2 tygodni od rozpoczęcia prowokacji potencjalnym alergenem [Bręborowicz 2015, Czarnecka-Operacz 2012, EMA 2008, ESPGHAN 2012].

W pierwszym roku życia próbę prowokacji przeprowadza się mlekiem modyfikowanym dla niemowląt opartym na białku mleka krowiego. Z kolei u dzieci powyżej 1. roku życia próbę można wykonać świeżym, pasteryzowanym mlekiem. Początkowa dawka powinna być mniejsza od dawki wywołującej objawy, a następnie stopniowo zwiększana do 100 ml. Jeżeli istnieje podejrzenie wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych, prowokację rozpoczyna się od dawek minimalnych (np. 0,1 0,3, 1, 3, 10, 30 i 100 ml w 30-minutowych interwałach czasowych). Jeśli nie zostaną zaobserwowane reakcje niepożądane, kontynuuje się podawanie mleka w warunkach domowych, codziennie przez 2 tygodnie w porcjach po minimum 200 ml na dobę [ESPGHAN 2012].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Poniżej zostały wskazane objawy alergii pokarmowej u niemowląt i małych dzieci (ze szczególnym uwzględnieniem alergii na BMK) w obrębie poszczególnych układów.

- ⊗ **Układ pokarmowy:** biegunka, bóle brzucha, brak przyrostu / utrata masy ciała, dysfagia, krew utajona w kale, kolka jelitowa, niechęć do jedzenia, niedokrwistość z niedoboru żelaza, regurgitacje, wymioty, wysypka wokół odbytu, zaburzenia rozwoju, zaparcie;
- ⊗ **Układ oddechowy:** katar, przewlekły kaszel, świszczący oddech;
- ⊗ **Skóra:** obrzęk powiek lub warg, pokrzywka, rumień, świąd, wyprysk atopowy;
- ⊗ **Reakcje ogólne:** objawy wstrząsu (biegunka, ciężka kwasica metaboliczna, wymioty, zespół zapalenia jelita wywołany białkiem pokarmowym), reakcja anafilaktyczna [ESPGHAN 2012, Krauze 2015, Michalczuk 2010].

Bardzo często do pierwszych objawów klinicznych alergii zalicza się wyprysk atopowy / atopowe zapalenie skóry. U 45% dzieci pierwsze objawy pojawiają się przed 6. miesiącem życia. Często rozległość zmian atopowych uniemożliwia przeprowadzenie testów skórnych u małych dzieci [Nowacki 2013].

U większości niemowląt występują objawy podmiotowe i przedmiotowe w obrębie kilku układów. Objawy skórne ogółem obserwuje się u 5-90% niemowląt, a objawy ze strony przewodu pokarmowego u 25-60% niemowląt. Ryzyko anafilaksji dotyczy 0,8-0,9% chorych z alergią na BMK [ESPGHAN 2012, Fiocchi 2010].

Tolerancja pokarmowa w alergii pokarmowej rozwija się u 50% dzieci pod koniec pierwszego roku życia, u 75% w wieku 3 lat, a u >90% dzieci w wieku 5-6 lat (z wyjątkiem alergii na orzeszki i owoce morza) [ESPGHAN 2012, Michalczuk 2010]. Rokowanie w przypadku alergii na BMK jest zatem pomyślne. Warto jednak zaznaczyć, że nieprawidłowe postępowanie u dzieci z alergią na BMK może mieć długofalowe skutki, takie jak opóźnienie wzrostu i rozwoju [Vandenplas 2007], co u małych dzieci jest niezwykle ważne podczas intensywnego rozwoju umiejętności poruszania się czy komunikacji.

Alergia pokarmowa może być czynnikiem predysponującym do rozwoju zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego (FGIDs). W jednym z badań wykazano, że ból brzucha obserwowano częściej u dzieci cierpiących na alergię na BMK niż w grupie zdrowych dzieci. Według autorów tego badania alergia na mleko krowie predysponuje do rozwoju FGIDs u dzieci [Anagnostou 2015].

Oprócz ryzyka rozwinięcia FGIDs w następstwie alergii pokarmowej, często wspomniane w literaturze jest wystąpienie tzw. marszu alergicznego. Określenie „marsz alergiczny” odnosi się do postępu choroby alergiczej, który charakteryzowany jest przez typową sekwencję odpowiedzi przeciwciał IgE oraz objawów klinicznych pojawiających się na wczesnym etapie życia, a utrzymujących się przez lata, a nawet całe dekady, a następnie, w wielu przypadkach ustępujących spontanicznie wraz z wiekiem [Anagnostou 2015].

W marszu alergicznym, atopowe zapalenie skóry jest pierwszym klinicznym objawem odpowiedzi IgE, a jego największą częstość obserwuje się w czasie pierwszych 3 miesięcy życia. Kolejnym etapem jest rozwinięcie alergii pokarmowej w czasie pierwszych 3 lat życia [Anagnostou 2015, Hill 2018]. Objawy AZS we wczesnym dzieciństwie (do 2 lat) stanowią czynnik wyzwalający i prognozujący wystąpienie dalszych dwóch etapów marszu alergicznego w późniejszym dzieciństwie, tj. astmy i alergicznego nieżytu nosa [Gwoździwicz 2018]. Każda z tych przypadłości niesie ze sobą złożoną patofizjologię, obejmującą wiele aspektów układu odpornościowego. Gdy u chorego rozpocznie się marsz alergiczny, trudno jest zatrzymać jego postęp [Hill 2018].

Jak dowiedziono, u około 10,5% chorych obserwuje się klasyczny przebieg marszu alergicznego. U 15,5% chorych zaobserwowano utrzymujące się AZS, u 5,7% świszczenie bez AZS, a u 9,6% alergiczny nieżyt nosa bez AZS. Wyniki te wskazują na fakt, iż marsz alergiczny nie jest obecny u wszystkich chorych z AZS, w szczególności u chorych, u których alergia rozpoczęła się w dorosłym wieku [Hill 2018]. Na tej podstawie można wnioskować, iż

alergia pokarmowa predysponuje do rozwinięcia alergicznego nieżyty nosa oraz astmy, niezależnie od obecności AZS. Sugeruje to dodatkowe ryzyko rozwoju nowych stanów alergicznych wraz z postępem marszu alergicznego [Hill 2018].

Jako konsekwencję alergii na białka mleka krowiego w wieku niemowlęcym opisuje się również rozwój w późniejszych latach życia zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego (marsz alergiczny niezależny od IgE) [Meyer 2019].

Wczesne rozpoznanie marszu alergicznego odgrywa kluczową rolę w identyfikacji związku przyczynowego w chorobach alergicznych, łącząc AZS z alergią pokarmową, a także alergię pokarmową z innymi zaburzeniami atopowymi, pozwalając w ten sposób na wykorzystanie pojawiających się możliwości zapobiegania oraz zastosowania wczesnej interwencji [Meyer 2019].

3.5.1. Monitorowanie przebiegu leczenia

Minimalny czas trwania diety eliminacyjnej zależy od wieku dziecka, nasilenia objawów alergii oraz obecności specyficznych przeciwciał IgE. Próbę prowokacyjną najwcześniej przeprowadza się po 3 miesiącach (w przypadku łagodnych objawów i ujemnego wyniku specyficznych IgE). Leczenie żywieniowe u niemowląt powinno trwać co najmniej 6 miesięcy lub do ukończenia 9.-12. miesiąca życia dziecka. Niemowlęta z ciężką, natychmiastową postacią alergii IgE-zależnej mogą pozostać na diecie eliminacyjnej przez 12-18 miesięcy zanim zostanie przeprowadzony test prowokacji pokarmowej (poprzedzony badaniem specyficznych przeciwciał w klasie IgE) [ESPGHAN 2012]. Dodatni wynik próby prowokacyjnej wskazuje na konieczność prowadzenia diety eliminacyjnej przez kolejne 6-12 miesięcy. Z kolei ujemny wynik testu doustnej prowokacji jest wskazaniem do włączenia do diety produktów zawierających BMK [ESPGHAN 2012].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* przeprowadzono przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego, w szczególności odnoszących się do populacji polskiej.

Epidemiologia

Zgodnie z danymi dostępnymi w literaturze alergia na BMK oraz na białko jaja kurzego należy do najczęstszych alergii pokarmowych u niemowląt i małych dzieci i występuje u 2-3% (w populacji niemowląt). Alergia na BMK dotyczy również niemowląt karmionych wyłącznie mlekiem matki [ESPGHAN 2012]. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 1 140 niemowląt wykazano, iż w populacji brytyjskiej skumulowany wskaźnik zachorowalności na nadwrażliwość pokarmową wynosi 5% w czasie pierwszych 2 lat życia dziecka, w tym 2,4% dotyczyło alergii na BMK [Grimshaw 2016]. Według innych danych alergia na BMK stanowi 38,5% alergii u dzieci, a wskaźnik zachorowalności sięga u niemowląt 5-8%. W populacji niemowląt u 1,9-4,9% rozpoznano alergię na BMK potwierdzoną doustnym testem tolerancji [Fiocchi 2010]. Niemniej w literaturze można odnaleźć szeroki przedział wskaźnika chorobowości na alergię na BMK, tj. od 1,8 do 7,5% niemowląt w czasie pierwszego roku życia [BSACI 2014, Du Toit 2010].

Na podstawie badania przekrojowego przeprowadzonego w latach 2009-2010 w Stanach Zjednoczonych u ponad 38 tysięcy dzieci, u 8% dzieci stwierdzono alergię pokarmową, a złożoną nietolerancję białek pokarmowych u 2,4%. Reakcje alergiczne o ciężkim nasileniu odnotowano u 3% [Sicherer 2018].

W Polsce pierwsze badanie epidemiologiczne dotyczące alergii u niemowląt przeprowadzono w ośrodku białostockim, oceniając częstość występowania nadwrażliwości pokarmowej u niemowląt karmionych sztucznie lub w sposób mieszany na 4,5% (potwierdzone badaniami immunologicznymi). Najczęściej stwierdzono alergię na białka mleka krowiego, jajo, cytrusy. Badania prowadzone w ramach europejskiego programu badawczego EuroPreval pozwoliły oszacować częstość występowania alergii pokarmowej w Polsce wśród dzieci w wieku niemowlęcym na 4,5% oraz na 2,8% między 1 a 3 rokiem życia [Bąk-Romaniszyn 2013]. Większość dzieci (ok. 80%) nabywa tolerancji na alergen ok. 4-5. roku życia [AWA Bebilon Syneo 2018].

Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Ze względu na szerokie rozpowszechnienie chorób alergicznych można je zakwalifikować do grupy chorób społecznych, czyli uznanych za powszechne w takim stopniu, że przestają być zjawiskiem wyłącznie medycznym [Kaczmarski 2009].

U dzieci z chorobą atopową związaną z alergią pokarmową jakość życia może być obniżona ze względu na ograniczenie ruchowe, hamujące rozwój somatyczny, intelektualny czy psychoemocjonalny. Alergia wpływa również na stan emocjonalny rodziców dzieci z alergią, ze względu na zwiększenie stresu i obaw oraz ze względu na ograniczenia i zmiany w codziennej aktywności rodziny. Wspólna dla chorób alergicznych uciążliwość i przewlekłość objawów przyczyniają się do powstawania znacznych kosztów społecznych i ekonomicznych, wpływając na jakość życia chorych i ich rodzin [Howe 2014, Kaczmarski 2009].

W przypadku występowania alergii na BMK matka karmiąca piersią jest zmuszona do prowadzenia restrykcyjnej diety eliminacyjnej. Dla części matek dieta ta może okazać się zbyt uciążliwa, co może skutkować decyzją o odstawieniu dziecka od piersi. W takich przypadkach powstaje szereg utrudnień ekonomicznych, takich jak dodatkowe koszty związane ze sztucznym karmieniem niemowlęcia, tj. preparaty mlekozastępcze, butelki, podgrzewacze), a także długofalowych konsekwencji zdrowotnych u dziecka, wynikających z przedwczesnego przerwania karmienia piersią.

Zwraca się uwagę na fakt, że mleko matki karmiącej jest dostępne na żądanie i nie generuje kosztów. Z kolei koszty stosowania preparatów mlekozastępczych są wysokie i mają znaczący wpływ na budżet domowy (zwłaszcza preparaty specjalistyczne o wysokim stopniu hydrolizy czy preparaty aminokwasowe). W rodzinach o niższym dochodzie istotne jest wsparcie finansowe związane z zakupem preparatów mlekozastępczych [UNICEF 2018, Lancashire NHS 2017, BSACI 2014].

Przede wszystkim alergja wpływa jednak na jakość życia dzieci. U większości niemowląt występują objawy w obrębie kilku układów. W przypadku ciężkiej alergii objawy te są bardzo uciążliwe, tj. przewlekłe biegunki, kolka czy objawy skórne. Ponadto alergja często wiąże się z występowaniem świądu, który jest szczególnie dokuczliwy dla niemowląt i uniemożliwia spokojny sen. Równoczesna manifestacja tak wielu objawów znacznie obniża jakość życia oraz komfort niemowlaka. Objawy te wpływają również na jakość snu, płaczliwość i rozdrażnienie dziecka, a te z kolei bezpośrednio przekładają się na opiekunów niemowlęcia.

Oprócz dyskomfortu, jaki wiąże się z istniejącą alergią pokarmową, istnieją także inne problemy rozpowszechnione wśród tej grupy chorych. Jak ukazują dane epidemiologiczne, zarówno alergja pokarmowa, jak i astma są szeroko rozpowszechnione, co więcej, ich przypadków wciąż przybywa. Wszystko to pozwala wysunąć wniosek, że pomiędzy tymi dwiema przypadkościami istnieje związek. Okazało się, że u dzieci, u których rozwinęła się

alergia pokarmowa, istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia astmy. Nadwrażliwość na alergeny pokarmowe we wczesnym dzieciństwie jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia nadwrażliwości na alergeny wdychane oraz rozwój astmy w późniejszych etapach życia. Ponadto alergia pokarmowa powoduje cięższy przebieg astmy, z czym wiążą się częstsze hospitalizacje oraz jest czynnikiem powodującym jej destabilizację. Z kolei astma stanowi poważny czynnik ryzyka reakcji alergicznych na żywność o ciężkim nasileniu [Krogulska 2015].

U chorych z astmą 5-krotnie częściej występują nieprawidłowe reakcje związane z pokarmem w porównaniu z ogólną populacją. Szacuje się, że od 2% do 73% chorych z astmą może być dotkniętych zaostrzeniami choroby wywołanymi przez żywność. [Krogulska 2015].

Konieczne jest szczegółowe monitorowanie dzieci z alergią pokarmową, ponieważ badania potwierdzają, że w przypadku dzieci unikających jakiegokolwiek formy mleka krowiego z powodu alergii, zaobserwowano niższy wzrost oraz mniejszą masę ciała w porównaniu względem dzieci odżywianych normalnie [Mehta 2014].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania dietetycznego w populacji docelowej przedstawiono w poniższym rozdziale (rozdział 3.7.1). Wskazano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące postępowania dietetycznego u dzieci z alergią na białko mleka krowiego⁵. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych odnaleziono 8 dokumentów,

⁵ Nie przedstawiano szczegółowych zaleceń dla nietolerancji laktozy, sacharozy czy soi, ponieważ leczenie zarówno nietolerancji, jak i alergii pokarmowej polega głównie na wyeliminowaniu z diety dziecka produktu spożywczego odpowiedzialnego za występowanie objawów chorobowych. Eliminacja produktu trwa od 6 do 12 miesięcy (w przypadku nietolerancji pokarmowej ten czas może być krótszy), zależnie od nasilenia objawów. Po tym czasie pod kontrolą lekarza stopniowo i w małych ilościach ponownie wprowadza się produkt do diety dziecka [Michalczuk 2010].

wydanych przez zagraniczne organizacje⁶, opisujących aktualne standardy postępowania. Uwzględniono jedynie najbardziej aktualne dokumenty (od 2012 roku).

W odnalezionych wytycznych wskazuje się karmienie piersią jako najlepszą formę żywienia niemowląt. Populacja docelowa obejmuje jednak niemowlęta i dzieci, które nie są karmione piersią, w związku z czym nie przedstawiano zaleceń w populacji karmionej mlekiem matki.

U niemowląt poniżej 12. miesiąca życia z rozpoznaniem alergii na BMK podaje się preparat mlekozastępczy o wysokim stopniu hydrolizy przez minimum 6 miesięcy lub do ukończenia 9.-12. miesiąca życia (lub przez 12-18 miesięcy w przypadku ciężkiej postaci alergii IgE-zależnej). Nie ma jednak wystarczających dowodów naukowych wskazujących na optymalny czas trwania diety eliminacyjnej. Zależy on bowiem od wielu czynników, m.in. od wieku dziecka, nasilenia objawów alergii oraz obecności specyficznych przeciwciał IgE. Przyjmuje się, że wykonanie doustnej próby prowokacji powinno mieć miejsce najwcześniej po 3 miesiącach od rozpoczęcia stosowania diety eliminacyjnej (łagodne objawy, specyficzne IgE-ujemne), a najpóźniej po 12 miesiącach (nasilone objawy lub specyficzne IgE obecne). Nie powinno się w sposób nieuzasadniony przedłużać diety eliminacyjnej (ESPGHAN 2012).

Wybór preparatu mlekozastępczego hipoalergicznego⁷ powinien uwzględnić: wiek dziecka, nasilenie objawów alergii (występowanie alergii na inne składniki odżywcze) oraz skład odżywczy preparatu (zapotrzebowanie żywieniowe). Preparat o wysokim stopniu hydrolizy należy dobrać pod względem: źródła białka, wielkości peptydów oraz akceptowalności smaku produktu (BSACI 2014, ESPGHAN 2012).

Zgodnie z informacjami we wszystkich odnalezionych dokumentach preparaty EHF są dobrze tolerowane przez większość niemowląt i dzieci. Natomiast w niewielkiej grupie dzieci reagujących alergicznie na preparaty o wysokim stopniu hydrolizy zaleca się preparaty AAF. Preparaty AAF nie są preparatami pierwszego wyboru – ich stosowanie zaleca się dopiero w przypadku nietolerancji preparatów EHF lub w szczególnych grupach niemowląt (złożona nietolerancja białek pokarmowych, reakcje anafilaktyczne itp.), w związku z czym nie przedstawiano dla nich szczegółowych wytycznych.

⁶ oraz tłumaczenie na j. polski wytycznych ESPGHAN z 2012 (nie uwzględniano anglojęzycznej wersji)

⁷ preparaty hipoalergiczne to preparaty spełniające kryterium 90-procentowej tolerancji klinicznej (z 95% przedziałem ufności) u niemowląt z rozpoznaniem alergii na BMK. Powyższy warunek spełniają wyłącznie preparaty EHF oraz AAF (BSACI 2014, UMEMPS/UAPS/EPA 2014). Preparaty o EHF zawierają peptydy o masie cząsteczkowej mniejszej niż 3000 Da (ESPGHAN 2012).

Potencjalnie u dzieci powyżej 6. miesiąca życia można rozważyć podanie preparatów sojowych, jednak ze względu na możliwość występowania krzyżowej reakcji alergicznej z BMK, obecność fitoestrogenów oraz właściwości żywieniowych soi, zmianę preparatu na sojowy należy rozważyć indywidualnie. Nie zaleca się napojów pochodzących ze zbóż (tzw. mleko ryżowe) lub mlek od innych gatunków zwierząt (mleko kozy, owiec). W związku z tym nie przedstawiano szczegółowych zaleceń również dla tych preparatów.

W populacji docelowej rozpatrywanej w niniejsze analizie, zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych klinicznych, zaleca się stosowanie preparatów EHF.

Wybór preparatu może zależeć od objawów, rekomendacje natomiast nie różnicują efektywności hydrolizatów białek o wysokim stopniu hydrolizy (zwłaszcza tych pochodzących z białek mleka krowiego), zaznaczając jednak, że preparat mlekozastępczy powinien mieć skuteczność kliniczną potwierdzona u 90% chorych z CI 95%. Lekarz kieruje się w wyborze preparatu wiekiem dziecka oraz od dostępnością preparatu (w tym dostępnością refundowaną). W wytycznych wymieniane są takie preparaty jak: Similac Alimentum®, Aptamil pepti® (na rynku polskim dostępny jako Bebilon pepti DHA®), SMA Althera™, Nutramigen®, Pregestimil Lipil®, Pregestimil®, Pepti Junior®, MCT Pepdite®, Pepdite®).

Szczegółowy opis wytycznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 1
Opracowanie wytycznych klinicznych

| Organizacja i rok wydania wytycznych ⁸ | Zalecenia |
|---|---|
| Lancashire NHS 2017 | <p><u>Preparaty EHF</u> – odpowiednie dla większości niemowląt z alergią na BMK (90%). Preparaty dostępne na rynku brytyjskim: Similac Alimentum®, Aptamil pepti 1™, Aptamil pepti 2™, SMA Althera™.</p> <p>W zależności od rodzaju odpowiedzi organizmu preparaty EHF zaleca się, jeśli występują</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ łagodne lub umiarkowane objawy IgE-niezależne; ⊗ łagodne lub umiarkowane objawy IgE-zależne – preparaty EHF (pierwszy wybór). |
| BHR NHS 2016 | <p><u>Preparaty EHF</u> – postępowanie z wyboru u dzieci z alergią na BMK, gdy dziecko nie jest karmione piersią. Wymieniane są preparaty: pierwsza linia (Similac Alimentum®, Nutramigen 1®, Nutramigen 2®), preparaty zawierające laktozę (Aptamil pepti 1™, Aptamil</p> |

⁸ NHS – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia; BHR – grupa ekspertów z regionu Barking and Dagenham, Havering i Redbridge; AAAAI – Amerykańska Akademia Alergii, Astmy i Immunologii; BSACI – brytyjskie towarzystwo ds. alergii i immunologii klinicznej; EAACI – Europejska Akademia Alergii i Immunologii Klinicznej; CNFSP – komitet ds. żywienia będący częścią francuskiego stowarzyszenia pediatrów, UMEMPS/UAPS/EPA – unia towarzystwa bliskowschodniego pediatrycznego towarzystwa śródziemnomorskiego / unia arabskich towarzystw pediatrycznych / egipskie stowarzyszenie pediatryczne; ESPGHAN – Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci

| Organizacja i rok wydania wytycznych ⁸ | Zalecenia |
|---|---|
| | pepti 2™, SMA Althera™), preparaty zawierające trójglicerydy średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (Pregestimi Lipil®, Pepti Junior®). |
| AAAAI 2014 | U większości niemowląt z zespołem zapalenia jelita wywołanym białkami pokarmowymi jako dobrze tolerowane wskazuje się <u>preparaty EHF</u> . |
| BSACI 2014 | W przypadku rozpoznanej alergii na BMK zaleca się preparaty hipoalergiczne. <u>Preparaty EHF</u> – preparaty z wyboru w postępowaniu dietetycznym u dzieci z alergią na BMK. Wymieniono preparaty: Aptamil pepti 1™, Aptamil pepti 2™, Nutramigen 1®, Nutramigen 2®, MCT Peptide®, Peptide®, Pepti Junior®, Pregestimil®, Similac Alimentum®. |
| EAACI 2014 | <u>Preparaty EHF</u> – preparaty pierwszego wyboru u dzieci i niemowląt z alergią na BMK (siła dowodów: I, poziom rekomendacji: A). |
| CNFSP 2012 | <u>Preparaty EHF</u> – dostępne w wielu krajach europejskich (z wyjątkiem Nutrilon Pepti® – o nazwie Galliagène® we Francji (Nutricia Advanced Medical Nutrition, Strombeek-Bever, Belgia)) są bezlaktozowe, a część białkowa składa się z hydrolizatów kazeiny mleka krowiego: Nutramigen® i Pregestimil® (Mead Johnson, Evansville, IN, USA), Allernova® (United Pharmaceuticals, Paryż, Francja) i Nutriben CMPA® (Madryt, Hiszpania) lub hydrolizatów serwatki z mleka krowiego: Pepti-Junior® (Lactalis Nutrition Santé, Laval, Francja), Alfaré® i Althéra® oraz Nutrilon Pepti®. |
| UMEMPS/ UAPS/EPA 2014 | <u>Preparaty EHF</u> – preparaty pierwszego wyboru u dzieci i niemowląt z alergią na BMK, z wyjątkiem dzieci z objawami o ciężkim nasileniu. |
| ESPGHAN 2012 | <u>Preparaty EHF</u> – preparaty dobrze tolerowane u dzieci i niemowląt z alergią na BMK. |

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia

EAACI 2014:

Siła dowodów:

I – przeglądy systematyczne, metaanalizy, randomizowane kontrolowane badania kliniczne;

Poziomy rekomendacji:

A – rekomendacja oparta na dowodach o sile I;

4. Interwencja – Nutramigen LGG® Complete

Linia Nutramigen LGG® (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG), obecnie objęta refundacją, istnieje na rynku od wielu lat i jest obecna w wielu krajach europejskich. Produkty Nutramigen 1 LGG® i Nutramigen 2 LGG® zostały wprowadzone do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej w 2012 roku, natomiast Nutramigen 3 LGG® w 2017 roku z [GIS 2019], na zasadach wprowadzania do obrotu środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zgodnych z obowiązującą *Ustawą z dnia 25 sierpnia 2006 roku o bezpieczeństwie żywności i żywienia* [Ustawa 2006]. Produkty te są zgodne z wymogami regulacyjnymi i przepisami ustanowionymi w Dyrektywie Komisji 1999/21/WE w sprawie dietetycznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego oraz Dyrektywy Komisji 2006/141/WE w sprawie preparatów do początkowego żywienia niemowląt i preparatów do dalszego żywienia niemowląt oraz Dyrektywą Zmieniającą 1999/21/WE.

Ze względu na nowe przepisy, formuła linii Nutramigen LGG® została dostosowana do wymogów dotyczących składu i informacji określonych w rozporządzeniu (UE) 609/2013 w sprawie żywności przeznaczonej dla niemowląt i małych dzieci oraz żywności specjalnego przeznaczenia medycznego i środków spożywczych zastępujących całodzienną dietę, do kontroli masy ciała, oraz Rozporządzeń Delegowanych Komisji (UE) 2016/127 and 2016/128.

Nowa linia – Nutramigen LGG® Complete, zastępująca linię Nutramigen LGG®, jest zatem efektem zmiany formuły wymaganej przez Rozporządzenia Delegowane, w wyniku których nastąpiła modyfikacja w zakresie gęstości energetycznej (zmieniająca PDD). Linia spełnia wymogi dotyczące składu określone w części A załącznika I do Rozporządzeń Delegowanych Komisji 2016/128 w odniesieniu do zawartości witamin i minerałów oraz w Załączniku I do Rozporządzeń Delegowanych Komisji 2016/127 w sprawie zawartości makroelementów. Ponadto źródła składników odżywczych dla witamin i minerałów są zgodne z unijnym wykazem substancji, które mogą być dodawane do żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, ustanowionym w załączniku do Rozporządzenia 609/2013. Zachowano natomiast wszelkie parametry składu wpływające na efektywność kliniczną (tj. hydrolizat kazeiny i zawartość LGG).

Etykiety zostały przystosowane nie tylko do zmian składu w preparatach, ale także do zmiany miejsca produkcji (osobna linia technologiczna w fabryce w Stanach Zjednoczonych). Dostosowano oznakowanie produktów celem zapewnienia zgodności z wymogami

dotyczącymi informacji o żywności. Zmiana składu i przeniesienie produkcji linii Nutramigen LGG® Complete nie zmieniają zamierzonego zastosowania ani oczekiwanej skuteczności preparatów, ponieważ, jak wcześniej wspomniano, źródło i poziom hydrolizatu kazeiny oraz *Lactobacillus rhamnosus GG* pozostały bez zmian.

Linia Nutramigen LGG® Complete to żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, zawierająca hydrolizat kazeiny oraz *Lactobacillus rhamnosus GG*. Produkty Nutramigen 1 LGG® Complete, Nutramigen 2 LGG® Complete i Nutramigen 3 LGG® Complete dostępne są w puszkach o pojemności 400 g. Podmiotem prowadzącym obrót jest firma Reckitt Benckiser (Poland) SA [Nutramigen 1 LGG® Complete, Nutramigen 2 LGG® Complete, Nutramigen 3 LGG® Complete].

Szczep *Lactobacillus rhamnosus GG* jest najlepiej ocenionym probiotykiem. Działa antybakteryjnie i przeciwzapalnie oraz przyczynia się do uzyskania tolerancji pokarmowej. Udowodniono jego skuteczność w zapobieganiu bieguncie infekcyjnej, poantybiotykowej i szpitalnej. Probiotyk ten ma także wpływ na zapobieganie martwiczemu zapaleniu jelit u wcześniaków [Jańczewska 2018].

Tabela 2.
Charakterystyka preparatów Nutramigen 1 LGG® Complete, Nutramigen 2 LGG® Complete i Nutramigen 3 LGG® Complete

| Nazwa preparatu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--------|---------------------|-----|-------------------------------|------|---|--|--------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--------|----------|--|---------------------|-----|-------------------------------|------|
| Nutramigen 1 LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) | | Nutramigen 2 LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Skład preparatu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Składniki: Syrop glukozowy, oleje roślinne (oleina palmowa, olej kokosowy, olej sojowy, olej słonecznikowy wysokooleinowy), hydrolizat kazeiny o wysokim stopniu hydrolizy (z mleka), modyfikowana skrobia kukurydziana, sole wapniowe kwasu cytrynowego, sole potasowe kwasu ortofosforowego, sole wapniowe kwasu ortofosforowego, olej otrzymywany z <i>Mortierella alpina</i>, chlorek potasu, sole magnezowe kwasu ortofosforowego, olej otrzymywany z mikroalg <i>Schizochytrium sp.</i>, chlorek choliny, chlorek sodu, cystyna, inozytol, kwas L-askorbinowy, L-tyrozyna, L-tryptofan, tauryna, siarczan żelaza(II), żywe kultury <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> (0,02%), L-karnityna, octan DL-alfa-tokoferylu, siarczan cynku, 6-palmitynian-L-askorbylu, nikotynamid, palmitynian retinyłu, D-pantotenian wapnia, siarczan miedzi (II), chlorowodorek tiaminy, ryboflawina, chlorowodorek pirydoksyny, siarczan manganu, jodek sodu, kwas foliowy (kwas pteroilomonoglutaminowy) molibdenian (VI) sodu, filochinon (fitomenadion), chlorek chromu(III), selenian(IV) sodu, D-biotyna, cholekalcyferol, cyjanokobalamina.</p> | | <p>Składniki: Syrop glukozowy, oleje roślinne (oleina palmowa, olej kokosowy, olej sojowy, olej słonecznikowy wysokooleinowy), hydrolizat kazeiny o wysokim stopniu hydrolizy (z mleka), fruktoza, modyfikowana skrobia kukurydziana, sole wapniowe kwasu cytrynowego, sole potasowe kwasu cytrynowego, sole wapniowe kwasu ortofosforowego, sole magnezowe kwasu ortofosforowego, chlorek potasu, olej otrzymywany z <i>Mortierella alpina</i>, olej otrzymywany z mikroalg <i>Schizochytrium sp.</i>, chlorek choliny, sole sodowe kwasu cytrynowego, L-tyrozyna, inozytol, kwas L-askorbinowy, L-tryptofan, siarczan żelaza (II), tauryna, żywe kultury <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> (0,02%), siarczan cynku, L-karnityna, nikotynamid, octan DL-alfa-tokoferylu, 6-palmitynian-L-askorbylu, D-pantotenian wapnia, palmitynian retinyłu, siarczan miedzi (II), chlorowodorek pirydoksyny, ryboflawina, chlorowodorek tiaminy, siarczan manganu, jodek sodu, kwas foliowy (kwas pteroilomonoglutaminowy), chlorek chromu (III), filochinon (fitomenadion), molibdenian(VI) sodu, selenian(IV) sodu, D-biotyna, cholekalcyferol, cyjanokobalamina.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Składniki odżywcze</th> <th>Zawartość w 100 ml gotowego produktu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wartość energetyczna [kJ/kcal]</td> <td>284/68</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Tłuszcze</td> </tr> <tr> <td>Tłuszcze ogółem [g]</td> <td>3,4</td> </tr> <tr> <td>Kwasy tłuszczowe nasycone [g]</td> <td>1,35</td> </tr> </tbody> </table> | | Składniki odżywcze | Zawartość w 100 ml gotowego produktu | Wartość energetyczna [kJ/kcal] | 284/68 | Tłuszcze | | Tłuszcze ogółem [g] | 3,4 | Kwasy tłuszczowe nasycone [g] | 1,35 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Składniki odżywcze</th> <th>Zawartość w 100 ml gotowego produktu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wartość energetyczna [kJ/kcal]</td> <td>285/68</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Tłuszcze</td> </tr> <tr> <td>Tłuszcze ogółem [g]</td> <td>3,4</td> </tr> <tr> <td>Kwasy tłuszczowe nasycone [g]</td> <td>1,41</td> </tr> </tbody> </table> | | Składniki odżywcze | Zawartość w 100 ml gotowego produktu | Wartość energetyczna [kJ/kcal] | 285/68 | Tłuszcze | | Tłuszcze ogółem [g] | 3,4 | Kwasy tłuszczowe nasycone [g] | 1,41 |
| Składniki odżywcze | Zawartość w 100 ml gotowego produktu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wartość energetyczna [kJ/kcal] | 284/68 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tłuszcze | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tłuszcze ogółem [g] | 3,4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kwasy tłuszczowe nasycone [g] | 1,35 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Składniki odżywcze | Zawartość w 100 ml gotowego produktu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wartość energetyczna [kJ/kcal] | 285/68 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tłuszcze | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tłuszcze ogółem [g] | 3,4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kwasy tłuszczowe nasycone [g] | 1,41 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Składniki odżywcze</th> <th>Zawartość w 100 ml gotowego produktu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wartość energetyczna [kJ/kcal]</td> <td>283/68</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Tłuszcze</td> </tr> <tr> <td>Tłuszcze ogółem [g]</td> <td>3,4</td> </tr> </tbody> </table> | | Składniki odżywcze | Zawartość w 100 ml gotowego produktu | Wartość energetyczna [kJ/kcal] | 283/68 | Tłuszcze | | Tłuszcze ogółem [g] | 3,4 | | | | | | | | | | | | |
| Składniki odżywcze | Zawartość w 100 ml gotowego produktu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wartość energetyczna [kJ/kcal] | 283/68 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tłuszcze | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tłuszcze ogółem [g] | 3,4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Nazwa preparatu | | | | | |
|---|-------|---|-------|---|-------|
| Nutramigen 1 LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) | | Nutramigen 2 LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) | | Nutramigen 3 LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) | |
| Kwas linolowy [g] | 0,54 | Kwas linolowy [g] | 0,54 | Kwasy tłuszczowe nasycone [g] | 1,41 |
| Kwas α-linolenowy [mg] | 47 | Kwas α-linolenowy [mg] | 47 | Kwas linolowy [g] | 0,54 |
| Kwas arachidonowy [mg] | 19,5 | Kwas arachidonowy [mg] | 19,5 | Kwas α-linolenowy [mg] | 47 |
| Kwas dokozaheksaenowy [mg] | 15,5 | Kwas dokozaheksaenowy [mg] | 15,5 | Kwas dokozaheksaenowy [mg] | 15,5 |
| Węglowodany | | Węglowodany | | Węglowodany | |
| Węglowodany ogółem [g] | 7,4 | Węglowodany ogółem [g] | 7,7 | Węglowodany ogółem [g] | 7,7 |
| Cukry [g] | 0,77 | Cukry [g] | 3,5 | Cukry [g] | 3,5 |
| Białko [g] | 1,88 | Białko [g] | 1,68 | Białko [g] | 1,55 |
| Sól [g] | 0,08 | Sól [g] | 0,06 | Sól [g] | 0,06 |
| Witaminy | | Witaminy | | Witaminy | |
| Witamina A [μg] | 61 | Witamina A [μg] | 65 | Witamina A, RE [μg] | 65 |
| Witamina D [μg] | 1,68 | Witamina D [μg] | 1,68 | Witamina D [μg] | 1,68 |
| Witamina E, α -tokoferol [mg] | 0,61 | Witamina E, α -tokoferol | 0,67 | Witamina E [mg] | 1,04 |
| Witamina K [μg] | 8,7 | Witamina K [μg] | 5,4 | Witamina K [μg] | 5,4 |
| Witamina C [mg] | 8,1 | Witamina C [mg] | 7,4 | Witamina C [mg] | 7,4 |
| Tiamina [mg] | 0,054 | Tiamina [mg] | 0,065 | Tiamina [mg] | 0,067 |
| Ryboflawina [mg] | 0,061 | Ryboflawina [mg] | 0,084 | Ryboflawina [mg] | 0,121 |
| Niacyna [mg] | 0,67 | Niacyna [mg] | 1,04 | Niacyna [mg] | 1,06 |
| Witamina B ₆ [mg] | 0,04 | Witamina B ₆ [mg] | 0,087 | Witamina B ₆ [mg] | 0,101 |
| Foliany, DFE [μg] | 18,2 | Foliany, DFE [μg] | 13,5 | Witamina B ₆ [mg] | 0,101 |
| Kwas foliowy [μg] | 10,8 | Kwas foliowy [μg] | 8,1 | Kwas foliowy [μg] | 14,8 |
| Witamina B ₁₂ [μg] | 0,2 | Witamina B ₁₂ [μg] | 0,141 | Witamina B ₁₂ [μg] | 0,141 |
| Biotyna [μg] | 2 | Biotyna [μg] | 1,41 | Biotyna [μg] | 2,4 |

| Nazwa preparatu | | | | | |
|---|-------|---|------|---|------|
| Nutramigen 1 LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) | | Nutramigen 2 LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) | | Nutramigen 3 LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) | |
| Kwas pantotenowy [mg] | 0,34 | Kwas pantotenowy [mg] | 0,5 | Kwas pantotenowy [mg] | 0,52 |
| Składniki mineralne | | Składniki mineralne | | Składniki mineralne | |
| Sód [mg] | 32 | Sód [mg] | 24 | Sód [mg] | 24 |
| Potas [mg] | 82 | Potas [mg] | 94 | Potas [mg] | 94 |
| Chlorki [mg] | 65 | Chlorki [mg] | 47 | Chlorki [mg] | 47 |
| Wapń [mg] | 76 | Wapń [mg] | 81 | Wapń [mg] | 101 |
| Fosfor [mg] | 52 | Fosfor [mg] | 47 | Fosfor [mg] | 47 |
| Magnez [mg] | 5 | Magnez [mg] | 8,1 | Magnez [mg] | 8,1 |
| Żelazo [mg] | 1,21 | Żelazo [mg] | 1,08 | Żelazo [mg] | 1,08 |
| Cynk [mg] | 0,47 | Cynk [mg] | 0,74 | Cynk [mg] | 0,74 |
| Miedź [mg] | 0,05 | Miedź [mg] | 0,05 | Miedź [mg] | 0,05 |
| Mangan [mg] | 0,017 | Mangan [mg] | 0,02 | Mangan [mg] | 0,04 |
| Selen [µg] | 2,4 | Selen [µg] | 2,4 | Selen [µg] | 2,7 |
| Chrom [µg] | 1,48 | Chrom [µg] | 2 | Chrom [µg] | 2 |
| Molibden [µg] | 3,8 | Molibden [µg] | 2,1 | Molibden [µg] | 2,8 |
| Jod [µg] | 15,5 | Jod [µg] | 15,5 | Jod [µg] | 15,5 |
| Cholina [mg] | 22 | Cholina [mg] | 16,1 | Cholina [mg] | 16,1 |
| Inozytol [mg] | 11,4 | Inozytol [mg] | 11,4 | Osmolarność [mOsm/l] | 351 |
| L-karnityna [mg] | 1,68 | L-karnityna [mg] | 1,48 | | |
| Tauryna [mg] | 4 | Tauryna [mg] | 4 | | |
| Osmolarność [mOsm/l] | 270 | Osmolarność [mOsm/l] | 351 | | |
| Wskazanie z etykiety | | | | | |

| Nazwa preparatu | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------------|--------------------------------|-----------|---|--|--------------------------------|-----------------------|---|------------------------------|---|--|--|--|--|
| Nutramigen 1 LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) | | | | | Nutramigen 2 LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) | | | | | Nutramigen 3 LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) | | | | |
| <p>Postępowanie dietetyczne u niemowląt od urodzenia do 6. miesiąca życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w alergii na białka mleka krowiego; ⊗ w innych alergiach pokarmowych, np. alergii na białko sojowe ⊗ w postępowaniu diagnostycznym w alergii na białka pokarmowe; ⊗ w nietolerancji laktozy i wtórnej nietolerancji sacharozy; ⊗ w dodatnim wywiadzie rodzinnym w kierunku chorób alergicznych; ⊗ w objawach związanych z alergią pokarmową, tj.: <ul style="list-style-type: none"> - objawy skórne (AZS⁹, wyprysk, wysypka, pokrzywka); - zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunki, kolka); - objawy ze strony układu oddechowego (nieżyt nosa, astma). | | | | | <p>Postępowanie dietetyczne u niemowląt od 6 miesiąca życia i dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w alergii na białka mleka krowiego; ⊗ w innych alergiach pokarmowych, np. alergii na białko sojowe ⊗ w postępowaniu diagnostycznym w alergii na białka pokarmowe; ⊗ w nietolerancji laktozy i wtórnej nietolerancji sacharozy; ⊗ w dodatnim wywiadzie rodzinnym w kierunku chorób alergicznych; ⊗ w objawach związanych z alergią pokarmową, tj.: <ul style="list-style-type: none"> - objawy skórne (AZS, wyprysk, wysypka, pokrzywka) - zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunki, kolka) - objawy ze strony układu oddechowego (nieżyt nosa, astma). | | | | | <p>Postępowanie dietetyczne u dzieci powyżej 1. roku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w alergii na białka mleka krowiego w innych alergiach pokarmowych, np. alergii na białko sojowe w postępowaniu diagnostycznym; ⊗ w alergii na białka pokarmowe; ⊗ w nietolerancji laktozy i wtórnej nietolerancji sacharozy w dodatnim wywiadzie rodzinnym w kierunku chorób alergicznych; ⊗ w objawach związanych z alergią pokarmową, tj.: <ul style="list-style-type: none"> - objawy skórne (AZS, wyprysk, wysypka, pokrzywka) - zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunki, kolka) - objawy ze strony układu oddechowego (nieżyt nosa, astma). | | | | |
| Dawkowanie i sposób przyjmowania | | | | | | | | | | | | | | |
| O ile lekarz nie zaleci inaczej: | | | | | O ile lekarz nie zaleci inaczej: | | | | | O ile lekarz nie zaleci inaczej: | | | | |
| Wiek niemowlęcia | Przybliżona masa ciała | Liczba karmień butelką na dobę | Woda (ml) | Liczba miarek na 1 porcję ¹⁰ | Wiek niemowlęcia | Liczba karmień butelką na dobę | Woda (ml) na 1 porcję | Liczba miarek na 1 porcję ¹¹ | Średnia objętość porcji (ml) | | | | | |
| 0-2 tyg. | <3-3,5 kg | 6 | 90 | 3 | 6-12 mies. | 2-3 | 210 | 7 | 230 | | | | | |
| 2-4 tyg. | 3,5-4 kg | 5-6 | 120 | 4 | | | | | | | | | | |

⁹ atopowe zapalenie skóry

¹⁰ 1 płaska miarka (4,5 g proszku) na każde 30 ml wody

¹¹ 1 płaska miarka (4,5 g proszku) na każde 30 ml wody

| Nazwa preparatu | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------|---|-----|---|---|---|-----|---|-----|---|--|-----------------------|--|------------------------------|
| Nutramigen 1 LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) | | | | | Nutramigen 2 LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) | | | | | Nutramigen 3 LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) | | | | |
| 1-2 mies. | 4-5 kg | 5 | 150 | 5 | powyżej 1. r.ż. | 2 | 210 | 7 | 230 | Wiek dziecka | Liczba karmień butelką lub kubkiem na dobę | Woda (ml) na 1 porcję | Liczba płaskich miarek na 1 porcję ¹² | Średnia objętość porcji (ml) |
| 2-4 mies. | 5-6,5 kg | 4 | 180 | 6 | | | | | | powyżej 1. r.ż. | 2 | 210 | 7 | 230 |
| 4.-6. mies. | >6,5 kg | 4 | 210 | 7 | | | | | | | | | | |
| Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana | | | | | | | | | | | | | | |
| Refundacja w ramach listy A2 Obwieszczenia MZ, tj. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym | | | | | | | | | | | | | | |
| Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii | | | | | | | | | | | | | | |
| Preparat należy stosować pod kontrolą lekarza. | | | | | | | | | | | | | | |
| Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi | | | | | | | | | | | | | | |
| Właściwa higiena, przygotowanie, rozcieńczanie, użycie oraz przechowywanie są ważne podczas przygotowywania porcji do karmienia w butelce. Nie podgrzewać pokarmu w kuchenke mikrofalowej, gdyż może to doprowadzić do poważnych poparzeń. Preparaty w proszku przeznaczone do żywienia niemowląt nie są sterylne i nie powinny bez nadzoru lekarza być stosowane do karmienia wcześniaków i niemowląt z zaburzeniami odporności. Zawsze pytaj lekarza, który preparat jest właściwy dla twojego dziecka. Nieprzestrzeganie tych instrukcji może wyrządzić ogromną szkodę dziecku. Podanie doustne. Nie podawać dożylnie. | | | | | | | | | | | | | | |
| Niezbędne monitorowanie stosowania technologii | | | | | | | | | | | | | | |
| Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (szczegóły w rozdziale 3.7.1). | | | | | | | | | | | | | | |
| Finansowanie ze środków publicznych w Polsce | | | | | | | | | | | | | | |

¹² 1 płaska miarka (4,5 g proszku) na każde 30 ml wody

| Nazwa preparatu | | |
|---|---|---|
| Nutramigen 1 LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) | Nutramigen 2 LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) | Nutramigen 3 LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) |
| <p>Nie. Obecnie refundowane są preparaty Nutramigen 1 LGG®, Nutramigen 2 LGG® oraz Nutramigen 3 LGG® o innym składzie: refundacja w ramach listy A2 Obwieszczenia MZ, tj. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (poziom odpłatności 30%) we wskazaniu: alergia na białko mleka krowiego, objawy związane z alergią pokarmową związane z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, nietolerancja laktozy związana z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, wtórna nietolerancja sacharozy związana z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, inne alergie związane z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, alergia na białko sojowe z nadwrażliwością na białka mleka krowiego.</p> <p>Nowa linia, o nazwie Nutramigen LGG® Complete, jest efektem zmiany formułacji w zakresie wymaganym Rozporządzeniami Delegowanymi, w wyniku których nastąpiła zmiana w zakresie gęstości energetycznej (zmieniająca przepisywaną dawkę dobową, PDD), natomiast zachowano wszelkie parametry składu wpływające na efektywność kliniczną (hydrolizat kazeiny, zawartość LGG). Ponadto etykiety zostały przystosowane do zmian składu w preparatach, zmiany miejsca produkcji (osobna linia technologiczna w fabryce w Stanach Zjednoczonych). Zmiana składu i przeniesienie produkcji linii Nutramigen LGG® Complete nie zmieniają zamierzonego zastosowania ani oczekiwanej skuteczności preparatów, ponieważ źródło i poziom hydrolizatu kazeiny oraz <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG pozostały bez zmian. Oba preparaty wykazują pod względem skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego te same właściwości.</p> | | |

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania preparatu Nutramigen LGG® Complete

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu Nutramigen LGG® Complete¹³ do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na BMK, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- ⊗ AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- ⊗ CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- ⊗ HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- ⊗ NICE (oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- ⊗ PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- ⊗ SMC (Szkockie Konsorcjum ds. Leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

Nie odnaleziono żadnej opublikowanej rekomendacji finansowej wydanej przez zagraniczną organizację dla preparatu Nutramigen LGG® Complete do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na BMK.

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁴ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania preparatu Nutramigen LGG® Complete. Łącznie odnaleziono 3 dokumenty.

| Terapia | Typ dokumentu, organ AOTMiT | Rok wydania |
|-------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Nutramigen 1 LGG® | Rekomendacja Prezesa AOTMiT | 2012 [Rekomendacja AOTMiT 2012a] |
| Nutramigen 2 LGG® | Rekomendacja Prezesa AOTMiT | 2012 [Rekomendacja AOTMiT 2012b] |

¹³ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

¹⁴ W tym również stanowiska i opinie

| Terapia | Typ dokumentu, organ AOTMiT | Rok wydania |
|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| Nutramigen LGG 1® i Nutramigen LGG 2® | Opinia Rady Przejrzystości 2012 | 2012 [Opinia AOTMiT 2012] |

W 2012 roku Prezes AOTMiT wydał 2 pozytywne rekomendacje dla preparatów Nutramigen 1 LGG® i Nutramigen 2 LGG® stosowanych we wskazaniu: alergia na białko mleka krowiego, inne alergie pokarmowe, objawy związane z alergią pokarmową, nietolerancja laktozy, wtórna nietolerancja sacharozy i dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób alergicznych.

W Opinii Rady Przejrzystości wydanej w 2012 roku ws. zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierających hydrolizat kazeiny m.in. preparatu Nutramigen 1 LGG® i Nutramigen 2 LGG® we wskazaniu refundacyjnym: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe wskazano, iż Rada uważa za stosowne stworzenie dodatkowej grupy limitowej obejmującej m.in. preparat Nutramigen 1 LGG® i Nutramigen 2 LGG®, przy zachowaniu dotychczasowych grup limitowych dla pozostałych preparatów. W uzasadnieniu Rada wskazała, iż wymienione preparaty zawierające hydrolizaty kazeiny są jedynymi dostępnymi na rynku, niezbędnymi dla żywienia dzieci we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe, i aktualnie niedostępnymi dla wielu chorych. Utworzenie odrębnej grupy limitowej zwiększy dostępność tych produktów¹⁵.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

¹⁵ Obecnie Nutramigen LGG® znajduje się w grupie limitowej 217.8: Diety eliminacyjne mlekozastępcze – hydrolizaty białek mleka

Tabela 3.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT dla preparatu Nutramigen LGG®

| Terapia | Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Rekomendacja |
|-------------------|--|---------------------|--|---|
| Nutramigen 1 LGG® | Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2012a | Pozytywna | Alergia na białko mleka krowiego, inne alergii pokarmowe, objawy związane z alergią pokarmową, nietolerancja laktozy, wtórna nietolerancja sacharozy, dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób alergicznych | <p>Rekomendacja: „Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen 1 LGG®, 400g w puszcze, preparat złożony, przeznaczonego do początkowego żywienia niemowląt, gdy nie są one karmione piersią. Jednocześnie sugeruje stosowanie przedmiotowego środka spożywczego we wskazaniach: alergia na białko mleka krowiego, objawy związane z alergią pokarmową związane z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, nietolerancja laktozy związana z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, wtórna nietolerancja sacharozy związana z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, inne alergii związane z nadwrażliwością na białka mleka krowiego.”</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości, proponując umieszczenie preparatu Nutramigen 1 LGG® na wykazach refundacyjnych w grupie limitowej 217.1 z poziomem odpłatności 30% oraz wprowadzenie podziału ryzyka w mechanizmie payback.”</p> |
| Nutramigen 2 LGG® | Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2012b | Pozytywna | Alergia na białko mleka krowiego, inne alergii pokarmowe, objawy związane z alergią pokarmową, nietolerancja laktozy, wtórna nietolerancja sacharozy, dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób alergicznych | <p>Rekomendacja: „Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen 2 LGG®, 400g w puszcze, preparat złożony, przeznaczonego do początkowego żywienia niemowląt i dzieci od 6 miesiąca życia, niekarmionych piersią. Jednocześnie sugeruje stosowanie przedmiotowego środka spożywczego we wskazaniach: alergia na białko mleka krowiego, objawy związane z alergią pokarmową związane z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, nietolerancja laktozy związana z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, wtórna nietolerancja sacharozy związana z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, inne alergii związane z nadwrażliwością na białka mleka krowiego.”</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości, proponując umieszczenie preparatu Nutramigen 2 LGG® na wykazach refundacyjnych w grupie limitowej 217.2 z poziomem odpłatności 30% oraz wprowadzenie podziału ryzyka w mechanizmie payback.”</p> |
| Nutramigen LGG 1® | Opinia Rady Przejrzystości 2012 | Pozytywna | Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, | <p>Opinia: „Rada, odnosząc się do zlecenia Ministra Zdrowia o wydanie opinii ws. zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierających hydrolizat kazeiny – Nutramigen 1 i 2®, Nutramigen LGG 1 i 2®, hydrolizat białka serwatkowego – Babilon</p> |

| Terapia | Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Rekomendacja |
|---------------------|--|---------------------|---|---|
| I Nutramigen LGG 2® | | | alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe | <p>pepti 1 i 2®; izolat białka soi – Humana SL®, Isomil®, Isomil 2®, Bebilon sojowy 2® we wskazaniu refundacyjnym: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe, uważa za stosowe stworzenie dodatkowej grupy limitowej obejmującej Nutramigen 1 i 2®, Nutramigen LGG 1 i 2®, przy zachowaniu dotychczasowych grup limitowych dla pozostałych preparatów (217.1 i 217.2).”</p> <p>Uzasadnienie: „Wymienione preparaty zawierające hydrolizaty kazeiny są jedynymi dostępnymi na rynku, niezbędnymi dla żywienia dzieci we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe, i aktualnie niedostępnymi dla wielu pacjentów. Utworzenie odrębnej grupy limitowej zwiększy dostępność do produktów.”</p> |

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [Wytyczne AOTMiT] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań] oraz z „wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa o refundacji] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego (rozdział 3.7.1) stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla preparatu Nutramigen LGG® Complete w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną powinny być inne preparaty EHF. Poza obecnie refundowanym preparatem Nutramigen LGG®¹⁶ (o niezmodyfikowanym składzie¹⁷), w ramach tej samej grupy limitowej (217.8, Diety eliminacyjne mlekozastępcze – hydrolizaty białek mleka), w Polsce refundowane są wyłącznie preparaty hipoalergiczne zawierające hydrolizat białka serwatkowego, tj. Babilon

¹⁶ preparat Nutramigen LGG® będzie produkowany i wprowadzany do obrotu do 22.02.2020, w związku z wejściem w życie przepisów określonych w Rozporządzeniu delegowanym Komisji (UE) 2016/128

¹⁷ Nowa linia, o nazwie Nutramigen LGG® Complete, jest efektem zmiany formulacji w zakresie wymaganym Rozporządzeniami Delegowanymi, w wyniku których nastąpiła zmiana w zakresie gęstości energetycznej (zmieniająca PDD). Ponadto etykiety zostały przystosowane do zmian składu w preparatach, zmiany miejsca produkcji (osobna linia technologiczna w fabryce w Stanach Zjednoczonych). Zmiana składu i przeniesienie produkcji linii Nutramigen LGG® Complete nie zmieniają zamierzonego zastosowania ani oczekiwanej skuteczności preparatów, ponieważ źródło i poziom hydrolizatu kazeiny oraz *Lactobacillus rhamnosus* GG pozostały bez zmian. Oba preparaty wykazują zatem pod względem skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego te same właściwości. Preparat obecnie refundowany nie może zatem stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii

pepti 1 DHA® oraz Bebilon pepti 2 DHA® (w zależności od wieku)¹⁸. Ponadto z wyjątkiem preparatu Nutramigen LGG®, nie są dostępne inne hydrolizaty kazeiny (ani preparaty mlekozastępcze ogółem) wzbogacone o LGG. Zakres wskazań objętych refundacją dla produktów Bebilon pepti 1 DHA® i Bebilon pepti 2 DHA® to: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergii pokarmowe i biegunki przewlekłe. Należy mieć jednak na uwadze, że preparaty te mają zastosowanie u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego i nie są wskazane u chorych z nietolerancją laktozy.

W Polsce, w ramach innych grup limitowych, u niemowląt i dzieci m.in. z alergią na BMK refundowane są również preparaty sojowe oraz mieszanki elementarne. Pierwsze z nich nie są jednak rekomendowane przez wytyczne (zalecane jedynie w indywidualnych przypadkach i dopiero po 6. miesiącu życia niemowlęcia), a dodatkowo nie rozwiązują problemu w populacji z nadwrażliwością na soję, która ponadto może współwystępować wraz z alergią na BMK. Z kolei mieszanki elementarne (preparaty AAF) zalecane są w przypadku nietolerancji preparatów EHF lub ciężkich objawów alergicznych, a ich wysoka cena sprawia, że stosowane są dopiero w przypadku braku poprawy po zastosowaniu EHF lub we wskazaniu do zastosowania diety elementarnej (objawy alarmujące, ciężka, wielopokarmowa alergja).

W związku z powyższym uznano, że jedynymi komparatorami dla preparatów Nutramigen 1 LGG® Complete, Nutramigen 2 LGG® Complete i Nutramigen 3 LGG® Complete są preparaty Bebilon pepti 1 DHA® oraz Bebilon pepti 2 DHA®. Należy jednak mieć na uwadze, że ze względu na swoje właściwości, preparaty te nie są równoważne z preparatem Nutramigen LGG® Complete i nie we wszystkich przypadkach mogą być stosowane zamiennie. Mimo to, różne rodzaje hydrolizatów białka mleka traktowane są w standardach postępowania równoważnie, z przyjęciem założenia wykazania efektywności klinicznej u 90% chorych z alergią na białko mleka krowiego.

Dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon pepti 1 DHA® i Bebilon pepti 2 DHA® zostały wprowadzone do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej w 2013 roku [GIS 2019], na zasadach wprowadzania do obrotu środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zgodnych z obowiązującą *Ustawą z dnia 25 sierpnia 2006 roku o bezpieczeństwie żywności i żywienia* [Ustawa 2006].

¹⁸ pierwszy produkt wskazany jest od urodzenia do ukończenia 6. miesiąca życia, drugi produkt po ukończeniu 6. miesiąca życia, w dalszych częściach analizy preparaty te będą określane zbiorczo jako Bebilon pepti DHA® (o ile nie będzie zachodzić potrzeba określenia każdego z nich odrębnie)

Produkty Bebilon pepti 1 DHA® i Bebilon pepti 2 DHA® to hipoalergiczne dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego oparte na białku poddanym hydrolizie znacznego stopnia. Dostępne są w puszkach o pojemności 400 g. Podmiotem prowadzącym obrót jest firma NUTRICIA POLSKA Sp. z o.o. Warszawa [Bebilon pepti 1 DHA 2019, Bebilon pepti 2 DHA 2019].

Produkty z linii Bebilon Pepti DHA® zostały objęte refundacją 1 listopada 2018 r. z wyższą ceną niż przed tą datą, zastępując jednocześnie produkt o gramaturze 450 g. Modyfikację producent tłumaczył przeniesieniem linii produkcyjnej oraz procesem dostosowywania produktu do Rozporządzenia UE nr 2016/128 (żywności specjalnego przeznaczenia medycznego oraz informacji na jej temat). Wskazał jednocześnie, że złożył wnioski refundacyjne na produkty w nowych opakowaniach, jednak analizy farmakoekonomiczne, będące częścią procesu refundacyjnego, nie są widoczne wśród zleceń AOTMiT. Należy zatem przypuszczać, że decyzja o refundacji została podjęta w trybie skróconym. Wydaje się więc, że objęcie refundacją nowych linii produktów dopasowanych do wprowadzanych w życie wymogów UE jest naturalnym procesem [Farmacja 2018].

Należy także zauważyć, że objęte refundacją nowe (400 g) prezentacje Bebilon Pepti DHA nie są jednak zgodne z wymogami Rozporządzenia UE nr 2016/128 i pozostały zgodne pod względem składu i kategorii ustawowej w 100% z poprzednio refundowanymi produktami Bebilon Pepti 1 i 2 DHA® i wprowadzone do obrotu jako dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Tabela 4.
Charakterystyka preparatów Babilon pepti 1 DHA® i Babilon pepti 2 DHA®

| Nazwa preparatu | |
|--|---|
| Babilon pepti 1 DHA® (hydrolizat białka serwatkowego) | Babilon pepti 2 DHA® (hydrolizat białka serwatkowego) |
| Skład preparatu | |
| <p>Składniki: koncentrat hydrolizowanego białka serwatkowego z mleka, maltodekstryna, oleje roślinne (palmowy, rzepakowy, kokosowy, słonecznikowy, z <i>Mortierella alpina</i>), galaktooligosacharydy z mleka 8,82%, emulgator: mono- i diglicerydy kwasów tłuszczowych estryfikowane kwasem cytrynowym, fruktooligosacharydy 0,62%, fosforan wapnia, olej rybi, chlorek potasu, cytrynian sodu, chlorek magnezu, węglan wapnia, chlorek choline, kwas L-askorbinowy, tauryna, L-askorbinian sodu, siarczan żelazawy, inozytol, siarczan cynku, sól sodowa 5'-monofosforanu urydyny, 5'-monofosforan cytydyny, octan DL-alfa-tokoferolu, 5'-monofosforan adenozyne, sól sodowa 5'-monofosforanu inozyne, L-karnityna, nikotynamid, D-pantotenian wapnia, sól sodowa 5'-monofosforanu guanozyne, D-biotyna, siarczan miedzi, kwas foliowy, palmitynian retinyłu, DL-alfa-tokoferol, cyjanokobalamina, chlorowodorek tiaminy, ryboflawina, cholekalcyferol, chlorowodorek pirydoksyny, siarczan manganu, jodek potasu, fitomenadion, selenin sodu.</p> | |
| <p>Składniki: maltodekstryna, koncentrat hydrolizowanego białka serwatkowego z mleka, oleje roślinne (palmowy, rzepakowy, kokosowy, słonecznikowy, z <i>Mortierella alpina</i>), galaktooligosacharydy z mleka 8,46%, fosforan wapnia, emulgator: mono- i diglicerydy kwasów tłuszczowych estryfikowane kwasem cytrynowym, fruktooligosacharydy 0,6%, olej rybi, chlorek potasu, chlorek sodu, wodorofosforan magnezu, węglan wapnia, chlorek choline, cytrynian sodu, kwas L-askorbinowy, tauryna, L-askorbinian sodu, siarczan żelazawy, inozytol, octan DL-alfa-tokoferolu, siarczan cynku, sól sodowa 5'-monofosforanu urydyny, 5'-monofosforan cytydyny, L-karnityna, 5'-monofosforan adenozyne, sól sodowa 5'-monofosforanu inozyne, nikotynamid, D-pantotenian wapnia, sól sodowa 5'-monofosforanu guanozyne, D-biotyna, siarczan miedzi, kwas foliowy, palmitynian retinyłu, DL-alfatokoferol, ryboflawina, cyjanokobalamina, chlorowodorek tiaminy, cholekalcyferol, chlorowodorek pirydoksyny, jodek potasu, siarczan manganu, fitomenadion, selenin sodu.</p> | |
| Składniki odżywcze | Zawartość w 100 ml gotowego produktu |
| Wartość energetyczna [kJ/kcal] | 280/67 |
| Tłuszcze | |
| Tłuszcze ogółem [g] (44% kcal) | 3,5 |
| Kwasy nasycone [g] | 1,6 |
| Kwasy jednonienasycone [g] | 1,3 |
| Kwasy wielonienasycone [g] | 0,6 |
| Węglowodany | |
| Węglowodany ogółem [g] | 7 |
| Cukry [g] | 3,4 |
| Błonnik [g] | 0,6 |
| Składniki odżywcze | Zawartość w 100 ml gotowego produktu |
| Wartość energetyczna [kJ/kcal] | 285/68 |
| Tłuszcze | |
| Tłuszcze ogółem [g] (44% kcal) | 3,1 |
| Kwasy nasycone [g] | 1,4 |
| Kwasy jednonienasycone [g] | 1,2 |
| Kwasy wielonienasycone [g] | 0,5 |
| Węglowodany | |
| Węglowodany ogółem [g] | 8,1 |
| Cukry [g] | 3,6 |
| Błonnik [g] | 0,6 |

| | | | |
|-------------------------------|------|-------------------------------|------|
| Białko [g] | 1,6 | Białko [g] | 1,6 |
| Sól | 0,05 | Sól | 0,06 |
| Witaminy | | Witaminy | |
| Witamina A [µg] | 53 | Witamina A [µg] | 59 |
| Witamina D [µg] | 1,3 | Witamina D [µg] | 1,4 |
| Witamina E [mg] | 1,2 | Witamina E [mg] | 1,3 |
| Witamina K [µg] | 4,7 | Witamina K [µg] | 5 |
| Witamina C [mg] | 9,1 | Witamina C [mg] | 9,2 |
| Tiamina [mg] | 0,05 | Tiamina [mg] | 0,05 |
| Ryboflawina [mg] | 0,1 | Ryboflawina [mg] | 0,11 |
| Niacyna [mg] | 0,43 | Niacyna [mg] | 0,44 |
| Witamina B ₆ [mg] | 0,04 | Witamina B ₆ [mg] | 0,04 |
| Kwas foliowy [µg] | 9 | Kwas foliowy [µg] | 8,4 |
| Witamina B ₁₂ [µg] | 0,18 | Witamina B ₁₂ [µg] | 0,18 |
| Biotyna [µg] | 2,2 | Biotyna [µg] | 2,1 |
| Kwas pantotenowy [mg] | 0,33 | Kwas pantotenowy [mg] | 0,34 |
| Składniki mineralne | | Składniki mineralne | |
| Sód [mg] | 20 | Sód [mg] | 25 |
| Potas [mg] | 81 | Potas [mg] | 78 |
| Chlorek [mg] | 40 | Chlorek [mg] | 42 |
| Wapń [mg] | 47 | Wapń [mg] | 63 |
| Fosfor [mg] | 26 | Fosfor [mg] | 37 |
| Magnez [mg] | 5,3 | Magnez [mg] | 5,5 |
| Żelazo [mg] | 0,53 | Żelazo [mg] | 1 |
| Cynk [mg] | 0,5 | Cynk [mg] | 0,51 |
| Miedź [mg] | 0,04 | Miedź [mg] | 0,04 |
| Mangan [mg] | 0,01 | Mangan [mg] | 0,01 |

| | | | |
|---|-----|---|-----|
| Selen [µg] | 1,5 | Selen [µg] | 1,2 |
| Jod [µg] | 12 | Jod [µg] | 12 |
| Inne | | Inne | |
| Nukleotydy [mg] | 3,2 | Nukleotydy [mg] | 3,2 |
| Laktoza [g] | 2,9 | Laktoza [g] | 2,9 |
| L-karnityna [mg] | 1 | L-karnityna [mg] | 1,2 |
| Cholina [mg] | 10 | Cholina [mg] | 10 |
| Inozytol [mg] | 3,3 | Kwas dokozaheksaenowy [mg] | 9 |
| Tauryna [mg] | 5,2 | Osmolarność [mOsmol/l] | 260 |
| Kwas dokozaheksaenowy [mg] | 11 | | |
| Osmolarność [mOsmol/l] | 250 | | |
| Wskazanie z etykiety | | | |
| <p>Postępowanie dietetyczne w alergii na białka mleka krowiego, w diecie eliminacyjnej w diagnostyce alergii na białka mleka krowiego, w objawach związanych z alergią na białka mleka krowiego, tj. objawy skórne (AZS, pokrzywka), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (kolka, zaburzenia konsystencji stolca) u niemowląt od urodzenia do ukończenia 6. miesiąca życia, gdy nie są karmione piersią.</p> | | <p>Postępowanie dietetyczne w alergii na białka mleka krowiego, w diecie eliminacyjnej w diagnostyce alergii na białka mleka krowiego, w objawach związanych z alergią na białka mleka krowiego, tj. objawy skórne (AZS, pokrzywka), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (kolka, zaburzenia konsystencji stolca) u niemowląt powyżej 6. miesiąca życia, dzieci i dorosłych.</p> | |
| Dawkowanie i sposób przyjmowania | | | |

| O ile lekarz nie zaleci inaczej: | | | | O ile lekarz nie zaleci inaczej: | | | |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|--|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| Wiek niemowlęcia | Liczba porcji na dobę | Woda (ml) na 1 porcję | Liczba płaskich miarek na 1 porcję ¹⁹ | Wiek niemowlęcia | Liczba porcji na dobę | Woda (ml) na 1 porcję | Liczba płaskich miarek na 1 porcję ²⁰ |
| 0-2 tygodnie | 6 | 90 | 3 | 6-12 miesięcy | 2-3 | 210 | 7 |
| 2-4 tygodnie | 5-6 | 120 | 4 | powyżej 1. r.ż. | 2 | 210 | 7 |
| 4-8 tygodni | 5 | 150 | 5 | powyżej 2. r.ż. | 2 | 210 | 7 |
| 8-16 tygodni | 4-5 | 180 | 6 | | | | |
| 4.-6. miesiąc życia | 4 | 210 | 7 | | | | |

Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii

Preparat należy stosować pod nadzorem lekarza i wg jego zaleceń.

Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi

Niewłaściwe przygotowanie i przechowywanie może stanowić zagrożenie dla zdrowia dziecka. Produkt powinien być przygotowany zawsze bezpośrednio przed spożyciem i wykorzystany w ciągu 2 godzin po przygotowaniu. Nigdy nie należy używać ponownie niewykorzystanej części pokarmu. Nie należy gotować ani podgrzewać produktu w kuchenkach mikrofalowych ze względu na zagrożenie oparzeniem. Nigdy nie należy dodawać dodatkowych miarek proszku do przygotowanego produktu. Należy zwrócić uwagę na higienę pierwszych ząbków, szczególnie przed snem. Ważne jest, aby po skończonym posiłku dziecko nie przetrzymywało w buzi smoczka z resztkami pokarmu. Produkt nie jest przeznaczony do stosowania pozajelitowego.

Niezbędne monitorowanie stosowania technologii

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (szczegóły w rozdziale 3.7.1)

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce

Tak, refundacja w ramach listy A2 Obwieszczenia MZ, tj. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (poziom odpłatności 30%) we wskazaniu: Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe

¹⁹ 1 płaska miarka = 4,5 g proszku

²⁰ 1 płaska miarka = 4,5 g proszku

6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [AOTMiT 2016] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Punkty końcowe istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa w postępowaniu dietetycznym w populacji docelowej zidentyfikowano na podstawie danych przedstawionych w wytycznych klinicznych, które analizowano w rozdziale 3.7.1, oraz przeglądu literatury. Zgodnie z wytycznymi podstawowym celem leczenia alergii czy nietolerancji jest wyciszenie jej objawów, odpowiedni wzrost dziecka oraz prawidłowy rozwój umysłowy i fizyczny. W celu określenia skuteczności terapii niezbędne jest monitorowanie jej objawów oraz ocena nabywania tolerancji na alergen.

W związku z tym, konieczne jest monitorowanie i ocena m.in. takich parametrów jak:

- ⊗ zmiana preparatu lub rezygnacja z preparatu (oznaczająca np. brak akceptacji smaku preparatu);
- ⊗ leczenie zakończone sukcesem;
- ⊗ objawy alergii (w tym oceny na skalach oceniających objawy alergiczne);
- ⊗ czas stosowania preparatu;
- ⊗ stosowanie leków łagodzących objawy alergii;
- ⊗ nabycie tolerancji na alergen;
- ⊗ wyniki testów alergicznych;
- ⊗ parametry antropometryczne;
- ⊗ obecność krwi utajonej w kale;

- ⊗ częstość wypróżnień;
- ⊗ stężenie kalprotektyny;
- ⊗ spożycie i akceptacja preparatu;
- ⊗ stężenie maślanów w kale;
- ⊗ flora bakteryjna;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na długość nabywania tolerancji na alergen) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [Higgins 2011].*

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu

bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo preparatu Nutramigen LGG® Complete z preparatem Bebilon pepti DHA® w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci z alergią na BMK.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym poniżej:

- ⊗ **populacja:** niemowlęta i dzieci z alergią na białka mleka krowiego, objawami alergii na białka mleka krowiego lub podejrzeniem alergii na białka mleka krowiego ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancją laktozy, nietolerancją sacharozy, a także nadwrażliwością na inne białka (np. białka sojowe);
- ⊗ **interwencja:** Nutramigen LGG® Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony *Lactobacillus rhamnosus* GG).
- ⊗ **komparatory:**
 - ⊗ **Bebilon pepti 1 DHA®** (hydrolizat białka serwatkowego);
 - ⊗ **Bebilon pepti 2 DHA®** (hydrolizat białka serwatkowego);
 - ⊗ **dowolny** w przypadku opracowań wtórnych.
 - ⊗ **brak** w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.
- ⊗ **punkty końcowe:** punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: zmiana preparatu lub rezygnacja z preparatu, leczenie zakończone sukcesem, objawy alergii (w tym oceny na skalach oceniających objawy alergiczne), czas stosowania preparatu, stosowanie leków łagodzących objawy alergii,

nabycie tolerancji na alergen, wyniki testów alergicznych, parametry antropometryczne, obecność krwi utajonej w kale, częstość wypróżnień, stężenie kalprotektyny, spożycie i akceptacja preparatu, stężenie maślanów w kale, flora bakteryjna i profil bezpieczeństwa.

⊕ **metodyka:**

- ⊗ **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).
- ⊗ **badania eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- ⊗ **badania obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- ⊗ **badania jednoramienne** (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla preparatu Nutramigen LGG® Complete nie ma bezpośredniego porównania z preparatem Bebilon pepti DHA®. Istnieją natomiast eksperymentalne i obserwacyjne badania z grupą kontrolną, w których oceniano preparat Nutramigen LGG® w porównaniu z innymi preparatami (np. preparatem Nutramigen® bez szczepu LGG). Zamawiający dostarczył jednak publikację, przygotowaną na podstawie brytyjskiego rejestru, w której bezpośrednio porównano preparat Nutramigen LGG® oraz Aptamil pepti® (odpowiednik preparatu Bebilon pepti®). W związku z tym, przy dostępności dowodów o dobrej jakości dla bezpośredniego porównania ocenianej interwencji z komparatorem, założono, że w ramach analizy klinicznej nie zostanie przeprowadzone porównanie pośrednie preparatów Nutramigen LGG® Complete oraz Bebilon pepti DHA®, które obarczone byłoby znaczną niepewnością²¹.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (Europejska Agencja Leków),

²¹ istnieje znaczne prawdopodobieństwo, że porównanie takie nie mogłoby zostać przeprowadzone ze względu na brak homogeniczności w zakresie metodyki badań lub populacji uczestniczących w tych badaniach

europajska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków²² (ADRReports), FDA (Agencja ds. Żywności i Leków), WHO UMC²³, oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych). Należy mieć jednak na uwadze, że preparat Nutramigen LGG® Complete nie jest lekiem, dlatego z dużym prawdopodobieństwem takie dane nie zostaną odnalezione we wskazanych powyżej źródłach. W tej sytuacji dodatkowa analiza bezpieczeństwa przedstawiona zostanie w zależności od dostępności odpowiednich danych.

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

8.1. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce preparatu Nutramigen LGG® Complete w populacji docelowej, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności preparatu Nutramigen LGG® Complete w porównaniu z preparatem Bebilon pepti DHA®.

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w *Analizie klinicznej*, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych

²² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

²³ centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali) zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

porównywanych terapii w jednostkach (QALY, liczba lat życia skorygowana jego jakością), w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych zostanie wykonany model deterministyczny. Uzyskane wyniki opłacalności zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

8.2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Nutramigen LGG® Complete w populacji docelowej, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której preparat Nutramigen LGG® Complete nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych. W scenariuszu nowym diety syntetyczne wciąż pozostaną dostępną opcją. Ustalony zostanie podział rynku pomiędzy preparatem Nutramigen LGG® Complete a preparatem Bebilon pepti DHA®.

Koszty wynikające z zastosowania diet w poszczególnych scenariuszach zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Nutramigen LGG® Complete w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Tabela 5.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

| Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | | |
|---|--|--|
| Nr | Zadanie | Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 1. | Opis problemu zdrowotnego | Tak, rozdział 3 |
| 2. | Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji | Tak, podrozdział 3.6 |
| 3. | Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania | Tak, rozdział 5 |

10. Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tabela 1 Opracowanie wytycznych klinicznych | 24 |
| Tabela 2. Charakterystyka preparatów Nutramigen 1 LGG® Complete, Nutramigen 2 LGG® Complete i Nutramigen 3 LGG® Complete | 28 |
| Tabela 3. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT dla preparatu Nutramigen LGG® | 36 |
| Tabela 4. Charakterystyka preparatów Bebilon pepti 1 DHA® i Bebilon pepti 2 DHA® | 41 |
| Tabela 5. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i> | 53 |

11. Bibliografia

| Odwołanie | Opis bibliograficzny |
|----------------------------------|--|
| Metodyka | |
| AOTMiT 2016 | Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa 2016 |
| GIS 2019 | <i>Rejestr produktów specjalnego przeznaczenia żywieniowego Departamentu Żywności Prozdrowotnej Głównego Inspektoratu Sanitarnego</i> , http://rejestrzp.gis.gov.pl/index.php (data dostępu: 14.05.2019 r.) |
| Higgins 2011 | Higgins J.P.T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0</i> , The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org |
| Obwieszczenie MZ | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2019 r. |
| Rozporządzenie MZ | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu |
| Ustawa 2011 | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696 |
| Ustawa 2006 | <i>Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia</i> , Dz.U. z 2010 r. Nr 136, Poz.914, z późn. Zm. |
| Problem zdrowotny | |
| Anagnostou 2015 | Anagnostou K., Meyer R., Fox A., Shah N., <i>The rapidly changing world of food allergy in children</i> , F1000Prime Reports 2015, 7:35 (1-8) |
| AWA Bebilon Syneo 2018 | Agencja Oceny Technologii Medycznych, <i>Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, Bebilon pepti 1 i 2 Syneo we wskazaniu: Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergię pokarmowe i biegunki przewlekłe</i> , Analiza weryfikacyjna nr: OT.4330.9.2018., 2018 |
| Bąk-Romaniszyn 2013 | Bąk-Romaniszyn L. (red.), <i>Choroby społeczne i cywilizacyjne – wybrane zagadnienia</i> , Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 2013 |
| Bebilon pepti 1 DHA 2019 | Etykieta produktu Bebilon pepti 1 DHA® (data dostępu: 14.05.2019 r.) |
| Bebilon pepti 2 DHA 2019 | Etykieta produktu Bebilon pepti 2 DHA® (data dostępu: 14.05.2019 r.) |
| Bręborowicz 2015 | Bręborowicz A., Sobkowiak P., <i>Postępowanie diagnostyczne w alergii na białka mleka krowiego u dzieci</i> , Alergia Astma Immunologia 2015, 20 (1): 17-23 |
| Czarnecka-Operacz 2012 | Czarnecka-Operacz M., Sadowska-Potocka A., <i>Alergia pokarmowa a choroby skóry u niemowląt i małych dzieci</i> , Pediatr Med. Rodz 2012, 8 (1): 56-61 |
| Du Toit 2010 | Du Toit G., Meyer R., Shan N. i in., <i>Identifying and managing cow's milk protein allergy</i> , Arch Dis Child Educ Pract Ed 2010, 95: 134-144 |
| Dyrektywa Komisji UE 2006/141/We | <i>Dyrektywa Komisji 2006/141/WE z dnia 22 grudnia 2006 r. w sprawie preparatów do początkowego żywienia niemowląt i preparatów do dalszego żywienia niemowląt oraz zmieniająca dyrektywę 1999/21/WE</i> , Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej |

| Odwołanie | Opis bibliograficzny |
|---|---|
| EMA 2008 | European Medicines Agency, Committee for medical products for human use (CHMP); <i>Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases</i> , London, 20 November 2008 |
| Farmacja 2019 | https://farmacja.pl/zmiany-w-refundacji-mleka-bebilon-farmaceuci-oburzeni-producent-tlumaczy/ (data dostępu 08.07.2019 r.) |
| Fiocchi 2010 | Fiocchi A., Brozek J., Schunemann H. i in., <i>World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines</i> , WAO Journal 2021: 10, 1-125 |
| Grimshaw 2016 | Grimshaw K. E. C., Bryant T., Oliver E. M. I in., <i>Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: results from a birth cohort study</i> , Clin Transl Allergy 2016, 6 (1): 1-13 |
| Gwoździewicz 2018 | Gwoździewicz K., Cichocka-Jarosz E., <i>Current understanding of allergic march and the role of eczema in its development</i> , Postepy Hig Med Dosw (online), 2018; 72: 43-51 |
| Hill 2018 | Hill D., Spergel J., <i>The Atopic March: Critical Evidence and Clinical Relevance</i> , Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 February ; 120(2): 131–137 |
| Howe 2014 | Howe L., Franxman T., Teich E, Greenhawt M., <i>What affects quality of life among caregivers of food-allergic children?</i> , Ann Allergy Asthma Immunol 2014, 113: 69-74 |
| ICD-10 2019 | ICD.Codes, https://icd.codes/icd10cm/Z9101 (data dostępu: 08.03.2019 r.) |
| Kaczmarek 2009 | Kaczmarek M., Korotkiewicz-Kaczmarek E., Bobrus-Chociej A., <i>Aspekty epidemiologiczne, kliniczne i społeczne alergii pokarmowej; Część III. Aspekty społeczne alergii pokarmowej</i> , Przegląd Pediatryczny 2009, 39 (2): 139-142 |
| Krauze 2015 | Krauze A., <i>Alergia a białko mleka krowiego – postacie kliniczne</i> , Alergia Astma Immunologia 2015, 20 (1): 12-16 |
| Krogulska 2015 | Krogulska A., Dynowski J., Funkowicz M., <i>Prevalence and Clinical Impact of IgE-Mediated Food Allergy in School Children With Asthma: A Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge Study</i> , Allergy Asthma Immunol Res. 2015 November;7(6):547-556 |
| Mehta 2014 | Mehta H., Ramesh M., Feuille E., <i>Growth Comparison in Children with and without Food Allergies in 2 Different Demographic Populations</i> , J Pediatr 2014;165:842-8 |
| Meyer 2019 | Meyer R., Fox A., Chebar Lozinsky A. i in., <i>Non-IgE-mediated gastrointestinal allergies — Do they have a place in a new model of the Allergic March</i> , Pediatr Allergy Immunol. 2019 Mar;30(2):149-158 |
| Michalczyk 2010 | Michalczyk M., Sybilski A. J., <i>Nietolerancje pokarmowe</i> , Pediatr Med. Rodz 2010, 6 (3): 189-193 |
| Miraglia Del Giudice 2015 | Miraglia Del Giudice M., D'Auria E., Peroni D. i in., <i>Flavor, relative palatability and components of cow's milk hydrolysed formulas and amino acid-based formula</i> , Italian Journal of Pediatrics 2015, 41: 1-8 |
| Nowacki 2013 | Nowacki Z., <i>Alergia pokarmowa jako przyczyna wyprysku atopowego</i> , Przegląd Lekarski 2013, 70 (12): 1061-1064 |
| Nutramigen 1 LGG® Complete | Etykieta produktu Nutramigen LGG 1® Complete (data dostępu: 26.06.2019 r.) |
| Nutramigen 2 LGG® Complete | Etykieta produktu Nutramigen LGG 2® Complete (data dostępu: 26.06.2019 r.) |
| Nutramigen 3 LGG® Complete | Etykieta produktu Nutramigen LGG 3® Complete (data dostępu: 26.06.2019 r.) |
| Rozporządzenie Delegowane Komisji (UE) 2016/127 | <i>Rozporządzenie Delegowane Komisji (UE) 2016/127 z dnia 25 września 2015 r. uzupełniające rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 609/2013 w odniesieniu do szczegółowych wymogów dotyczących składu preparatów do</i> |

| Odwołanie | Opis bibliograficzny |
|---|---|
| | <i>początkowego żywienia niemowląt i preparatów do dalszego żywienia niemowląt oraz informacji na ich temat, a także w odniesieniu do informacji dotyczących żywienia niemowląt i małych dzieci, Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej</i> |
| Rozporządzenie Delegowane Komisji (UE) 2016/128 | <i>Rozporządzenie Delegowane Komisji (UE) 2016/128 z dnia 25 września 2015 r. uzupełniające rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 609/2013 w odniesieniu do szczegółowych wymogów dotyczących składu żywności specjalnego przeznaczenia medycznego oraz informacji na jej temat, Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej</i> |
| Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) Nr 609/2013 | <i>Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) NR 609/2013 z dnia 12 czerwca 2013 r. w sprawie żywności przeznaczonej dla niemowląt i małych dzieci oraz żywności specjalnego przeznaczenia medycznego i środków spożywczych zastępujących całodzienną dietę, do kontroli masy ciała oraz uchylające dyrektywę Rady 92/52/EWG, dyrektywy Komisji 96/8/WE, 1999/21/WE, 2006/125/WE i 2006/141/WE, dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/39/WE oraz rozporządzenia Komisji (WE) nr 41/2009 i (WE) nr 953/2009, Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej</i> |
| Sicherer 2018 | Sicherer S. H., Sampson H. A., <i>Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management</i> , J Allergy Clin Immunol 2018, 141: 41-58 |
| Skypala 2010 | Skypala I., <i>Nadwrażliwość pokarmowa – alergia i nietolerancja pokarmowa</i> , 2010, rozdział 7, 53-57 |
| UNICEF 2018 | UNICEF, <i>Cost of infant formula negatively impacting family budgets, says parliamentary Inquiry: Parliamentary Inquiry highlights the need for more research into the impact of austerity and hardship on families who use infant formula</i> , 15 November 2018 |
| Vandenplas 2007 | Vandenplas Y., Brueton M., Dupont C. I in., <i>Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants</i> , Arch Dis Child 2007, 92: 902-908 |
| Walsh 2016 | Walsh J., Meyer R., Shah N. i in., <i>Differentiating milk allergy (IgE and non-IgE mediated) from lactose intolerance: understanding the underlying mechanisms and presentations</i> , Br J Gen Pract. 2016;66(649): e609–e611. doi:10.3399/bjgp16X686521 |
| Wytyczne kliniczne | |
| AAAAI 2014 | Sampson H. A., Aceves S., Allan Bock S. i in., <i>Food allergy: A practice parameter update – 2014</i> , J Allergy Clin Immunol 2014, 134 (5): 1116-1125 |
| BHR NHS 2016 | Padfield J., Perry S., Krishan R., <i>Guideline on prescribing infant formula for infants with Cows' Milk Protein Allergy (CMPA)</i> , BHR CCGs and NELFT, Review date: January 2019 |
| BSACI 2014 | Luyt D., Makwana N., Greem M. R. i in., <i>BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy</i> , Clinical Et Experimental Allergy 2014, 44: 642-672 |
| CNFSP 2012 | Dupont C., Chouraqui J., de Boissieu D. i in., <i>Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics</i> , British Journal of Nutrition (2012), 107, 325–338 |
| EAACI 2014 | Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. i in., <i>Diagnosis and management of food allergy: EAACI Guidelines</i> , Allergy 2014, 73-116 |
| ESPGHAN 2012 | Rybak A., <i>Alergia na białko mleka krowiego w praktyce – zalecenia Komitetu Żywienia ESPGHAN, Standardy Medyczne/Pediatrics</i> 2013, 10: 581-586 Na podstawie: Koletzko S., Niggemann B., Arato A. i in., <i>Cow's milk allergy in practice – ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines</i> , J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012, 55: 221-229 |
| Lancashire NHS 2017 | Midlands and Alncashire Comissioning Support Unit, <i>Prescribing Guidelines for Specialist Infant Formula Feeds</i> , December 2017: 1-14 |

| Odwołanie | Opis bibliograficzny |
|-------------------------------|--|
| UMEMPS/ UAPS/EPA 2014 | Vandenplas Y., Abuabat A., Al-Hammadi S. i in., <i>Middle East Consensus Statement on the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow's Milk Protein Allergy</i> , <i>Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr</i> 2014, 17 (2): 61-73 |
| Rekomendacje finansowe | |
| Rekomendacja AOTMiT 2012a | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 21/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 czerwca 2011 r. w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen 1 LGG, preparat złożony, 400 g w puszcze, we wskazaniach: alergia na białko mleka krowiego, inne alergie pokarmowe, objawy związane z alergią pokarmową, nietolerancja laktozy, wtórna nietolerancja sacharozy, dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób alergicznych, 2012, 1-8 |
| Rekomendacja AOTMiT 2012b | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 22/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 czerwca 2011 r. w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen 2 LGG, preparat złożony, 400 g w puszcze, we wskazaniach: alergia na białko mleka krowiego, inne alergie pokarmowe, objawy związane z alergią pokarmową, nietolerancja laktozy, wtórna nietolerancja sacharozy, dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób alergicznych, 2012, 1-8 |
| Opinia AOTMiT 2012 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 15/2012 z dnia 24 lutego 2012 ws. zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierających hydrolizat kazeiny, hydrolizat białka serwatkowego i izolat białka soi, 2012, 1 |