



IGNORANTIA NOCET

Alfamino<sup>®</sup> HMO (preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów) w postępowaniu dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Nestlé Polska S.A.

Warszawa, 16.08.2021 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

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 1008 6223

W dniu 16.08.2021 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4230.14.2021.AKJ.4. Pierwotnie analiza została zakończona 31 marca 2021 r. W ramach uzupełnienia do APD uzupełniono o szczegółowe dane dotyczące epidemiologii oraz dodano opis rekomendacji refundacyjnych opublikowanych przez nowozelandzką agencję PHARMAC po zakończeniu pierwotnej analizy.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Koncepcja analizy;</li> <li>⊕ Kontrola jakości;</li> <li>⊕ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊕ Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>⊕ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li> <li>⊕ Opis wyboru komparatorów;</li> <li>⊕ Opis komparatorów;</li> <li>⊕ Opis kierunków dalszych analiz.</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊕ Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>⊕ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li> <li>⊕ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊕ Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>⊕ Opis interwencji;</li> <li>⊕ Opis wyboru komparatorów;</li> <li>⊕ Opis komparatorów.</li> </ul>

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

### Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Nestlé Polska S.A., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>9</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>9</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Definicja i klasyfikacja .....	10
3.2. Etiologia i patogenezę .....	11
3.3. Rozpoznawanie.....	12
3.3.1. Monitorowanie przebiegu leczenia .....	15
3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	15
3.5. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą .....	20
3.6. Aktualne postępowanie medyczne .....	22
3.6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania dietetycznego u dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego lub złożonej nietolerancji białek pokarmowych .....	22
3.6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania terapii w analizowanym wskazaniu .....	31
3.6.3 Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....	35
3.7 Populacja docelowa .....	37

---

---

<b>4. Interwencja – preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów</b>	
<b>Alfamino® HMO</b> .....	<b>38</b>
4.1 Skład preparatu.....	38
4.2 Wskazanie .....	40
4.3 Dawkowanie i sposób przyjmowania.....	41
4.4 HMO i tłuszcze strukturalne .....	42
<b>5. Komparatory</b> .....	<b>45</b>
5.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	46
5.2 Opis komparatorów .....	47
<b>6. Efekty zdrowotne</b> .....	<b>50</b>
<b>7. Rodzaj i jakość dowodów</b> .....	<b>52</b>
<b>8. Kierunki analiz</b> .....	<b>53</b>
8.1. Analiza kliniczna.....	53
8.2. Analiza ekonomiczna .....	56
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	57
<b>9. Załączniki</b> .....	<b>58</b>
9.1 Wyniki badania ankietowego.....	58
9.2 Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiem opisany w Rozporządzeniu MZ .....	63
<b>10. Spis tabel</b> .....	<b>64</b>
<b>11. Bibliografia</b> .....	<b>65</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
2-FL	łac. <i>2'-fucosyllactose</i> – 2-fukozylo laktoza
AAAAI	ang. <i>American Academy of Allergy, Asthma &amp; 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
ALF	Alfamino®
ALF HMO	Alfamino® HMO
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARA	ang. <i>arachidonic acid</i> – kwas arachidonowy
α-TE	ang. <i>α-tocopherol equivalent</i> – równoważnik α-tokoferolu
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
DBPCFC	ang. <i>double-blind, placebo-controlled food challenge</i> – podwójnie zaślepiena próba prowokacji alergenem
DHA	ang. <i>docosahexaenoic acid</i> – kwas dokozaheksaenowy
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
EoE	ang. <i>Eosinophilic Esophagitis</i> – eozynofilowe zapalenie przełyku
FPE	ang. <i>food protein-induced enteropathy</i> – enteropatia wywołana białkami pokarmowymi
FPIAP	ang. <i>food protein-induced allergic proctocolitis</i> – alergiczne zapalenie prostnicy i okrężnicy
FPIES	ang. <i>food protein-induced enterocolitis syndrome</i> – zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy wywołane przez pokarm
ESPGHAN	ang. <i>European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> – Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywności Dzieci
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Agencja ds. Żywności i Leków
FOS	fruktooligosacharydy
GOS	galaktooligosacharydy

Skrót	Rozwinięcie
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HMFS	ang. <i>human milk fat substitutes</i> – substytuty tłuszczu mleka kobiecego
HMO	ang. <i>human milk oligosaccharides</i> – oligosacharydy mleka kobiecego
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IgE	immunoglobulina E
LNf-I	łac. <i>lacto-N-fucopentaose-I</i> – lakto -N-fukopentoza I
LNnT	łac. <i>lacto-N-neotetraose</i> – lakto-N-neotetraoza
MCT	ang. <i>medium chain triglicerydes</i> – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NE	ang. <i>niacin equivalent</i> – równoważnik niacyny
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
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
SPT	skórne testy punktowe
ŚSSPŻ	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
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

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA	<p>Populację docelową stanowią pacjenci w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej.</p> <p>Według danych epidemiologicznych, alergia na białka mleka krowiego oraz na białko jaja kurzego jest najczęstszą alergią pokarmową u niemowląt i małych dzieci, która występuje u około 2-3% populacji niemowląt.</p>
INTERWENCJA	<p>Przedmiotem analizy będzie środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Alfamino® HMO (preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów) stosowany zgodnie z informacjami zawartymi na ulotce preparatu.</p>
KOMPARATOR	<p>Komparatorami dla Alfamino® HMO stosowanego w populacji docelowej jest klasa syntetycznych diet eliminacyjnych: preparatów mlekozastępczych opartych na mieszaninie aminokwasów nie zawierających oligosacharydów mleka kobiecego.</p>
OBCIĄŻENIE CHOROBA	<p>U większości niemowląt obserwuje się objawy ze strony wielu układów. W przypadku ciężkiej alergii objawy te są uciążliwe i wiążą się z przewlekłymi biegunkami, kolkami, objawami skórnymi, w tym świądem. Równoczesne występowanie tak wielu objawów znacząco obniża jakość życia oraz komfort niemowlaka. Objawy te wpływają również na jakość snu, płaczliwość i rozdrażnienie dziecka, co bezpośrednio przekłada się także na jego opiekunów.</p>

PUNKTY KOŃCOWE

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, akceptowalności produktu przez chorych (w przypadku dzieci przez opiekunów), oceny tolerancji preparatu i reakcji alergicznych, oceny parametrów dotyczących spożycia składników odżywczych (np. wartość energetyczna substytutu białka, spożycie energii, białka, tłuszczu, węglowodanów), *compliance* rozumianego jako stopień w jakim chory stosuje się do zaleceń dietetycznych wskazanych przez lekarza oraz oceny 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 i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

METODYKA

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.



---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) 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 [AOTMiT 2016], rozpoczęcie oceny technologii medycznej musi być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ) Alfamino® HMO (ALF HMO) (AAF, preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów) stosowanego u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej jest określenie kierunków, zakresów i metod dla dalszych analiz (klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia).

## 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 (dalej nazywanym Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań) [Rozporządzenie MZ] 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.
-

---

Natomiast Wytyczne AOTMiT [AOTMiT 2016] określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS:

- ⊕ 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).

Poniższe rozdziały stanowią odzwierciedlenie elementów wymaganych w APD w Wytycznych AOTMiT.

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Definicja i klasyfikacja

Nietolerancje pokarmowe zaliczane są do grupy nadwrażliwości pokarmowych, rozumianych jako niepożądane reakcje organizmu występujące po spożyciu pokarmów dobrze tolerowanych przez osoby zdrowe. Nietolerancje można podzielić ze względu na ich podłoże: immunologiczne (alergia pokarmowa) oraz nieimmunologiczne (niealergiczna nadwrażliwość pokarmowa, nietolerancja pokarmowa) [Michalczuk 2010].

Przedmiotem niniejszej analizy są nietolerancje o podłożu immunologicznym (alergie pokarmowe). Alergię pokarmową klasyfikuje się zgodnie z klasyfikacją ICD-10<sup>1</sup> do kategorii Z91.01 [ICD-10 2019].

---

<sup>1</sup> Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

---

---

Alergia pokarmowa to nieprawidłowa reakcja układu immunologicznego na składniki pokarmu. Częstość nadwrażliwości na poszczególne pokarmy zmienia się wraz z wiekiem: u niemowląt przeważa alergia na białka mleka krowiego (BMK) [Michalczuk 2010].

Ponadto alergie pokarmowe można podzielić na reakcje zależne lub niezależne od immunoglobuliny E (IgE), a także na reakcje o charakterze ostrym (wstrząs anafilaktyczny) oraz przewlekłym (biegunka, brak przyrostu masy ciała itp.) [Michalczuk 2010].

### 3.2. Etiologia i patogeneza

W alergii pokarmowej kluczową rolę odgrywa układ immunologiczny, a w szczególności adaptacyjna (nabyta) odpowiedź immunologiczna. W ramach odpowiedzi adaptacyjnej zaangażowane są głównie limfocyty B i T, które mogą rozpoznawać antygeny. W przypadku, gdy antygeny np. białek pokarmowych, wywołują nadmierną reakcję immunologiczną, antygeny stają się alergenami. Podczas ekspozycji na alergen limfocyty T związane z alergią pokarmową dzielą się na cytotoksyczne i pomocnicze (Th). Limfocyty aktywowane antygenem przekształcają się w komórki Th1 i Th2. Odpowiedź immunologiczna dzieli się na 4 typy: typ I dominuje w alergii pokarmowej (typ wg Gella i Combsa), typ IV nazywany jako IgE-niezależny (komórkowy), natomiast typ II i III uważane są za niezwiązane z alergią pokarmową [Krauze 2015, Skypała 2010].

Typ I odpowiedzi immunologicznej polega na aktywowaniu komórek Th2, prowadząc do uwalniania cytokin, które 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 w momencie, gdy na komórce tucznej kilka przeciwciał IgE połączy się z antygenem, dochodzi do jej degranulacji i uwolnienia mediatorów (proteaz, prostaglandyn, histaminy oraz leukotrienów), które są odpowiedzialne za wystąpienie alergii pokarmowej. Typ I nadwrażliwości jest natychmiastowy i pojawia się w ciągu kilku minut do 2 godzin od spożycia alergenu [Krauze 2015, Skypała 2010].

Typ IV, nazywany odpowiedzią komórkową, związany jest z udziałem komórek Th1 i ma charakter reakcji opóźnionej. Limfocyty Th1 aktywują makrofagi, bazofile i limfocyty

---

---

cytotoksyczne. Objawy występują po 24-48 godzinach, a nawet po kilku dniach od spożycia alergenu [Krauze 2015, Czarnecka-Operacz 2012, Skypala 2010].

Alergen ma jedną lub więcej sekwencji aminokwasów nazwanych epitopami, które rozpoznają je i łączą się z nimi w określone przeciwciała. Występuje również zjawisko homologii epitopów, czyli 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 prowadzą do powstania alergii krzyżowych między różnymi pokarmami (reakcje krzyżowe z BMK stwierdza się dla białek mleka koziego, owczego oraz kobyłego). Większość alergenów pokarmowych to białka lub glikoproteiny o masie cząsteczkowej od 3 do 100 tys. Da. Do tej pory zidentyfikowano i udokumentowano ponad 170 produktów spożywczych powodujących alergię pokarmowe o objawach natychmiastowych, przy czym za większość alergii pokarmowych u dzieci odpowiedzialne są nieliczne produkty, takie jak mleko, jaja, orzechy, pszenica, soja, a wśród nich najczęstszymi alergenami pokarmowymi u dzieci są białka mleka krowiego [Czarnecka-Operacz 2012, Skypala 2010, Czernecki 2002].

### **3.3. Rozpoznawanie**

Rozpoznanie należy rozpocząć od zebrania dokładnego wywiadu medycznego i przeprowadzenia badania fizykalnego. Jeśli występujące objawy kliniczne nie mogą być wyjaśnione inną przyczyną, należy wziąć pod uwagę alergię. Wywiad powinien obejmować informacje nt. rodzaju i ilości pokarmu, który wywołuje reakcję alergiczną, a także okresu wystąpienia alergii i czasu jej trwania [ESPGHAN 2012, Skypala 2010].

W sytuacji podejrzenia alergii na BMK zazwyczaj konieczne jest potwierdzenie lub wykluczenie choroby w próbie eliminacji i prowokacji alergenem. Test taki wykonuje się w zależności od objawów, metodą otwartą lub zaślepioną. Wyjątek stanowią dzieci z ryzykiem wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksja) [ESPGHAN 2012].

#### **Oznaczanie specyficznych przeciwciał w klasie IgE i punktowe testy skórne**

Wstępny etap rozpoznania obejmuje wykonanie wystandaryzowanych skórnych testów punktowych (SPT), oznaczenie stężenia antygenów swoistych IgE, czy też natychmiastowych

---

---

ekspozycyjnych testów pokarmowych [ESPGHAN 2012, Czarnecka-Operacz 2012]. Nie zaleca się obecnie wykonywania testów płatkowych oraz oznaczania stężenia całkowitego IgE [ESPGHAN 2012].

Skórne testy punktowe polegają na nałożeniu na niezmienną skórę wystandaryzowanego roztworu alergenu i nakłucia skóry lancetem Morrowa Browna. Przez nakłucie substancja jest wprowadzona do naskórka na głębokość około 0,4 mm. Wyniki testu interpretuje się w odniesieniu do próby dodatniej z histaminą i próby ujemnej z 0,9% NaCl. Skórny ekspozycyjny test pokarmowy polega na aplikowaniu podejrzanego pokarmu na skórę chorego. W testach wykorzystuje się pokarmy spożywane przez dziecko na co dzień, dostarczone przez opiekunów (alergeny natywne). Odczyty testu przeprowadza się po 10, 20 i 30 min od ekspozycji. Za wynik dodatni uznaje się powstanie bąbla w miejscu kontaktu z badanym pokarmem. Test ten uznaje się za bardzo przyjazny dla dziecka (nie wywołuje istotnego stresu, gdyż jest praktycznie bezbolesny), a wyniki 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 jest uzasadnioną alternatywą dla punktowych testów skórnych. Wynik testu diagnostycznego oznaczany jest w surowicy krwi. Jednoczesne wykonywanie testów skórnych, jak i oznaczeń IgE nie jest konieczne [Czarnecka-Operacz 2012, ESPGHAN 2012].

Dzieci z gastrologicznymi manifestacjami alergii na BMK częściej mają negatywne wyniki specyficznych przeciwciał w klasie IgE, w porównaniu do dzieci ze skórnymi objawami alergii pokarmowej, jednak należy pamiętać, że negatywne wyniki badania serologicznego nie wykluczają alergii na BMK. Autorzy zaleceń podkreślają, że dodatnie wyniki specyficznych przeciwciał w klasie IgE w momencie rozpoznania alergii mogą prognozować dłuższe utrzymywanie się objawów nietolerancji, w porównaniu do chorych z negatywnymi wynikami badań [ESPGHAN 2012].

### **Badanie endoskopowe i histopatologiczne**

U dzieci z niewyjaśnionymi objawami z przewodu pokarmowego, zaburzeniem rozwoju czy niedokrwistością z niedoboru żelaza zaleca się wykonanie endoskopowego badania górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego z pobraniem wycinków do badania

---

---

histopatologicznego. Niemniej jednak zmiany makroskopowe, takie jak zaniki błony śluzowej jelita czy nacieki z eozynofilów nie są czułym, ani specyficznym objawem alergii na BMK [ESPGHAN 2012].

### **Diagnostyczna eliminacja białka mleka krowiego**

Diagnostyczna eliminacja alergenu (z diety niemowlęcia/dziecka lub z diety matki karmiącej) powinna być przeprowadzona na określony czas, w przypadku, gdy objawy wskazują na alergię na BMK, również u dzieci z negatywnym wynikiem specyficznych przeciwciał w klasie IgE. Czas trwania diety jest zależny od manifestacji klinicznej i powinien być tak krótki, jak to możliwe, ale jednocześnie wystarczająco długi, aby objawy mogły ustąpić. Oznacza to w praktyce 3-5 dni u dzieci z objawami natychmiastowymi alergii (obrzęk, wymioty, nasilenie zmian atopowych w ciągu 2 godzin od spożycia alergenu) i okres 1–2 tygodni u dzieci z reakcją typu opóźnionego (nasilenie zmian skórnych, krwawienie z odbytu). U dzieci z objawami gastrologicznymi (przewlekłą biegunką, zahamowaniem wzrostu), aby optymalnie ocenić wpływ diety, okres ten może się wydłużyć do 2-4 tygodni [ESPGHAN 2012].

Jeśli nie ma poprawy klinicznej po wprowadzeniu diety bezmlecznej, wówczas wątpliwe jest rozpoznanie alergii na BMK i nie ma wskazań do dalszego stosowania diety eliminacyjnej. Warto jednak pamiętać, że u niemowląt bez poprawy na preparatach mlekozastępczych o wysokim stopniu hydrolizy (EHF) lub mleku sojowym, może nastąpić poprawa po preparatach mlekozastępczych opartych na mieszaninie aminokwasów (AAF) [ESPGHAN 2012].

### **Doustna prowokacja BMK**

Po wykazaniu istotnej poprawy po zastosowaniu diety eliminacyjnej, rozpoznanie należy potwierdzić testem prowokacji danym alergenem przeprowadzonym pod nadzorem medycznym. Złotym standardem jest wykonanie podwójnie zaślepionej próby prowokacji alergenem (DBPCFC), ale jest to metoda czasochłonna i nieekonomiczna. Dlatego też w praktyce stosuje się otwartą procedurę prowokacji [ESPGHAN 2012]. Testy DBPCFC służą głównie celom naukowym. Jeśli objawy nie pojawią się w czasie 2 tygodni od rozpoczęcia prowokacji potencjalnym alergenem, wówczas można wykluczyć alergię na BMK [Breborowicz 2015, ESPGHAN 2012, Czarnecka-Operacz 2012, EMA 2008].

---

W pierwszym roku życia próba prowokacji powinna być przeprowadzona mlekiem modyfikowanym dla niemowląt opartym na białku mleka krowiego. 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 (np. u dzieci z reakcją alergiczną typu opóźnionego stopniowo zwiększa się dawki w ilości 1, 3, 10, 30 i 100 ml w 30-minutowych interwałach czasowych). Jeżeli istnieje podejrzenie wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych, wówczas 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 wystąpią niepożądane reakcje, należy kontynuować podawanie mleka w warunkach domowych, codziennie przez 2 tygodnie w porcjach po minimum 200 ml na dobę [ESPGHAN 2012].

### **3.3.1. Monitorowanie przebiegu leczenia**

Minimalny czas trwania diety eliminacyjnej zależy od wieku dziecka, nasilenia objawów alergii oraz obecności specyficznych przeciwciał IgE. Próbę prowokacyjną można przeprowadzić najwcześniej po 3 miesiącach (łagodne objawy, ujemny wyniki specyficznych IgE). Stosowanie odpowiedniego leczenia żywieniowego u niemowląt powinno trwać minimum 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 przed wykonaniem testu prowokacji pokarmowej (poprzedzonym badaniem specyficznych przeciwciał w klasie IgE) [ESPGHAN 2012].

Dodatni wynik próby prowokacyjnej wprowadza konieczność stosowania diety eliminacyjnej przez kolejne 6-12 miesięcy. Ujemny wynik testu doustnej prowokacji jest wskazaniem do włączenia produktów zawierających BMK do diety dziecka [ESPGHAN 2012].

## **3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

Najczęściej występującymi objawami alergii pokarmowej u niemowląt i małych dzieci (ze szczególnym uwzględnieniem alergii na BMK) są:

- ⊕ objawy ze strony przewodu pokarmowego: dysfagia, regurgitacje, bóle brzucha, kolka jelitowa, wymioty, niechęć do jedzenia, brak przyrostu / utrata masy ciała, biegunka,

---

zaparcie, wysypka wokół odbytu, zaburzenia rozwoju, krew utajona w kale, niedokrwistość z niedoboru żelaza;

- ⊕ objawy ze strony układu oddechowego: katar, świszczący oddech, przewlekły kaszel;
- ⊕ objawy skórne: rumień, świąd, pokrzywka, wyprysk atopowy, obrzęk powiek lub warg;
- ⊕ reakcje ogólne: reakcja anafilaktyczna, objawy wstrząsu (wymioty, biegunka, ciężka kwasica metaboliczna, zespół zapalenia jelita wywołany białkiem pokarmowym) [Krauze 2015, Michalczuk 2010, ESPGHAN 2012].

W ciężkiej alergii na BMK występuje upośledzenie wzrastania z powodu biegunki/wymiotów, brak apetytu / odmowa karmienia, umiarkowana lub duża utrata krwi ze stolcem, ciężkie atopowe zapalenie skóry, obrzęk krtani, wstrząs anafilaktyczny, ciężka postać niedokrwistości, hipoalbuminemia [Krauze 2015].

Pierwszą manifestacją kliniczną choroby alergicznej jest bardzo często wyprysk atopowy / atopowe zapalenie skóry, a 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 obserwuje się objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony wielu układów. Objawy skórne ogółem stwierdza się u 5-90% niemowląt, a objawy ze strony przewodu pokarmowego u 25-60% niemowląt. Ryzyko anafilaksji wynosi 0,8-0,9% chorych na alergię na BMK [ESPGHAN 2012, Fiocchi 2010].

Zaburzenia przewodu pokarmowego o podłożu alergicznym obejmują szereg jednostek chorobowych, wśród których wymienić należy: zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy wywołane przez pokarm (FPIES, ang. *food protein-induced enterocolitis syndrome*), alergiczne zapalenie prostnicy i okrężnicy (FPIAP, ang. *food protein-induced allergic proctocolitis*), oraz enteropatię wywołaną białkami pokarmowymi (FPE ang. *food protein-induced enteropathy*). Należą one do grupy IgE-niezależnych zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego wywołanych alergią na pokarm [Caubet 2017, Morita 2013].

Poszczególne jednostki chorobowe mają wspólne cechy kliniczne, jednak można je rozróżnić na podstawie objawów żołądkowo-jelitowych, które różnią się czasowym związkiem ze spożyciem pokarmu, ciężkością i przebiegiem naturalnym [Caubet 2017].

---



---

Zapalenie jelit indukowane białkami to IgE-niezależna alergia pokarmowa, charakteryzująca się powtarzającymi się wymiotami i częstymi biegunkami, które w ostrej postaci mogą prowadzić do odwodnienia organizmu, letargu, hipotonii, hipotermii, niedociśnienia oraz zaburzeń metabolicznych. W przewlekłej fazie choroby pojawiają się ponadto utrata łaknienia, opóźnienie wzrostu oraz niedobory żywieniowe, wynikające z zaburzeń trawienia i wchłaniania. Objawy kliniczne występują zwykle po 1–4 godzinach od spożycia pokarmu i dotyczą najczęściej dzieci do 9. miesiąca życia. FPIES jest schorzeniem występującym u niemowląt z częstością 0,015% do 0,7%. Rozpoznanie FPIES jest trudne i opiera się na ocenie szeregu objawów, ponieważ nie ma typowych biomarkerów charakterystycznych dla tej jednostki chorobowej [Caubet 2017, Nowak-Węgrzyn 2020, Bingemann 2018].

FPIAP występuje najczęściej u niemowląt w pierwszych miesiącach życia, a dominującym objawem są stolce oddawane z domieszką śluzu i/lub krwi. W większości przypadków zaburzenie wywołane jest przez BMK, a u dzieci nie występują objawy ogólnoustrojowe, takie jak zahamowanie przyrostu masy ciała. Z kolei FPE charakteryzuje się brakiem wzrostu, okresowymi wymiotami oraz przewlekłą biegunką po spożyciu określonej żywności. Oba zaburzenia w przypadku niezastosowania odpowiedniego leczenia mogą rozwinąć się w FPIES [Morita 2013, Nowak-Węgrzyn 2020].

Do chorób przewodu pokarmowego mających podłoże alergiczne zaliczają się również pierwotne eozynofilowe choroby przewodu pokarmowego, wśród których najczęściej występuje eozynofilowe zapalenie przełyku (EoE, ang. *Eosinophilic Esophagitis*) [Rogowska 2012].

EoE jest przewlekłą chorobą obejmującą przełyk i charakteryzującą się nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną. Kliniczne objawy obejmują nieprawidłową czynność przełyku i nacieki komórek zapalnych, składających się głównie z eozynofili widocznych w badaniu histopatologicznym biopsji śluzówki [Zdanowicz 2020]. Minimalna liczba eozynofili w błonie śluzowej przełyku niezbędna do rozpoznania EoE wynosi 15 na pole o dużej mocy [Dellon 2018].

W populacji pediatrycznej EoE jest drugą po chorobie refluksowej przełyku najczęstszą przyczyną przewlekłej lub nawracającej dysfunkcji przełyku. Objawy kliniczne u dzieci zależą od wieku i obejmują objawy refluksopodobne, wymioty, bóle brzucha, dysfagię oraz wbijanie

---

---

pokarmu [Zdanowicz 2020]. Objawy kliniczne EoE są spowodowane zaburzoną czynnością przełyku wskutek ostrego i przewlekłego zapalenia prowadzącego do przebudowy jego ściany [Rogowska 2012]. Endoskopowe zmiany przełyku obserwowane w populacji pediatrycznej obejmują pierścieniowe zwężenia, osłabienie podnabłonkowego układu naczyniowego, liniowe bruzdy, białawe grudki (reprezentujące mikroropnie eozynofilów) i zwężenie światła przełyku [Zdanowicz 2020].

W alergii pokarmowej ogółem do tolerancji alergenu dochodzi 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]. Zatem rokowanie w przypadku alergii na BMK można uznać za pomyślne. Nie są dostępne wystarczające dane epidemiologiczne pozwalające określić, jak przebiega nabywanie tolerancji w grupie niemowląt z ciężką postacią alergii na BMK. Według obserwacyjnego badania *Canani 2013* u niemowląt stosujących preparaty EHF do nabywania tolerancji dochodzi szybciej niż w grupie dzieci karmionych preparatami AAF. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w odsetku dzieci, które nabyły tolerancję w 12. miesiącu życia między niemowlętami stosującymi preparaty EHF (43,6%) a dziećmi stosującymi preparaty AAF (18,2%). Najprawdopodobniej wynika to z faktu stosowania preparatów AAF w ciężkich postaciach alergii na BMK u niemowląt nietolerujących preparatów EHF [Canani 2013]. Dodatkowo w analizie przeprowadzonej na podstawie wyników z badania *Canani 2013* przez Guest i wsp w 2016 roku wykazano, że w 18. miesiącu życia tolerancję nabywa 22% niemowląt karmionych preparatami AAF [Guest 2016]. Natomiast w publikacji *Guest 2017* dane przedstawiono w podziale na dzieci z alergią IgE-zależną i IgE-niezależną, wynosiły one odpowiednio 0,0% oraz 30% w okresie 13-18 miesiąc, 0,0% oraz 22% w okresie 7-12 miesiąc i 0,0% oraz 7% w okresie 1-6 miesiąc [Guest 2017].

Niemniej jednak warto podkreślić, że nieprawidłowo prowadzone postępowanie u dzieci z alergią na BMK może wiązać się z długofalowymi konsekwencjami, tj. opóźnienie wzrostu i rozwoju, co jest niezwykle istotne u małych dzieci podczas rozwoju umiejętności poruszania się czy komunikacji [Vandenplas 2007].

Zgodnie z literaturą w następstwie alergii pokarmowej, często występuje tzw. marsz alergiczny. Określenie to odnosi się do postępu choroby alergicznej, dla którego charakterystyczna jest typowa sekwencja odpowiedzi przeciwciał IgE oraz objawy kliniczne pojawiające się na wczesnym etapie życia, a utrzymujące się przez lata, a nawet całe dekady,

---

---

a następnie, w wielu przypadkach ustępujące spontanicznie wraz z wiekiem [Anagnostou 2015].

W marszu alergicznym pierwszym klinicznym objawem odpowiedzi IgE jest atopowe zapalenie skóry, którego największą częstość obserwuje się w 3 pierwszych miesiącach życia. Kolejnym etapem jest rozwinięcie się alergii pokarmowej w okresie pierwszych 3 lat życia [Anagnostou 2015, Hill 2018]. Objawy AZS we wczesnym dzieciństwie (do 2 r.ż.) 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 wiąże się ze złożoną patofizjologią, obejmującą wiele aspektów układu odpornościowego. Gdy u chorego rozpocznie się marsz alergiczny, trudno jest zatrzymać jego postęp [Hill 2018].

Według badań 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, iż marsz alergiczny nie występuje u wszystkich chorych z AZS, w szczególności u chorych, u których alergię rozpoczęła się w dorosłym wieku [Hill 2018]. Na tej podstawie można wnioskować, iż alergię pokarmową predysponuje do rozwinięcia alergicznego nieżytu nosa oraz astmy, niezależnie od obecności AZS. Sugeruje to dodatkowe ryzyko rozwoju nowych stanów alergicznym wraz z postępem marszu alergicznego [Hill 2018].

Wśród konsekwencji alergii na białka mleka krowiego w wieku niemowlęcym wymienia 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 alergicznym oraz umożliwia wykorzystanie pojawiających się możliwości zapobiegania oraz zastosowania wczesnej interwencji [Meyer 2019].

---

---

### 3.5. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne 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

Według danych epidemiologicznych, alergia na BMK oraz na białko jaja kurzego jest najczęstszą alergią pokarmową u niemowląt i małych dzieci i sięga 2-3% (w populacji niemowląt). Warto zwrócić uwagę, iż alergia na BMK dotyczy również niemowląt karmionych wyłącznie mlekiem matki [ESPGHAN 2012]. W badaniu populacyjnym przeprowadzonym na z udziałem 1140 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]. Inne dane literaturowe wskazują, iż alergia na BMK stanowi 38,5% alergii ogółem u dzieci, a wskaźnik zachorowalności wynosi u niemowląt 5-8%. W populacji niemowląt alergię na BMK potwierdzoną doustnym testem tolerancji stwierdzono u 1,9-4,9% [Fiocchi 2010]. Niemniej w literaturze można spotkać szeroki przedział wskaźnika chorobowości na alergię BMK: 1,8-7,5% niemowląt w czasie pierwszego roku życia [BSACI 2014, Du Toit 2010].

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

Częstość występowania EoE stale rośnie, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Wskaźnik chorobowości u dzieci wynosi 19,1 przypadków na 100 000 dzieci przy dużym zróżnicowaniu geograficznym od 2,3 w Danii do 50,5 na 100 000 dzieci w Stanach Zjednoczonych. Zapadalność na EoE w Europie oraz Stanach Zjednoczonych ocenia się na 5,1/100 000/rok. Wzrost zachorowalności można częściowo wyjaśnić lepszym rozpoznaniem choroby dzięki

---

---

zwiększeniu liczby biopsji przełyku i bardziej szczegółowej ocenie histologicznej próbek [Matteis 2020].

Wskaźnik zapadalności na FPIES u niemowląt wynosi 0,015% do 0,7%, natomiast wskaźnik chorobowości w Stanach Zjednoczonych szacuje się na 0,51% [Nowak-Węgrzyn 2020]. Częstość występowania FPIAP waha się od 0,16% u zdrowych dzieci do 64% u chorych z krwią w stolcu. Uważa się, że alergiczne zapalenie jelita grubego jest częstą przyczyną krwawienia z odbytu u zdrowych niemowląt, ale prawdziwa częstość występowania FPIAP nie jest znana ze względu na brak specyficznego testu diagnostycznego [Mennini 2020]. Nie odnaleziono natomiast aktualnych danych dotyczących częstości występowania FPE. W Finlandii w latach 70. zapadalność na FPE wynosiła 3 chorych/rok [Caubert 2017].

### **Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą**

W związku z szerokim rozpowszechnieniem, choroby alergiczne można 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 występować może obniżona jakość życia, związana z ograniczeniem ruchowym, hamującym rozwój somatyczny, intelektualny czy psychoemocjonalny. Choroba alergiczna wpływa na stan emocjonalny rodziców dzieci z alergią, poprzez wzrost poziomu lęku i stresu, a także na ograniczenia i zmiany w codziennej aktywności rodziny. Wspólna dla chorób alergicznych uciążliwość i przewlekłość objawów, powoduje znaczne koszty społeczne i ekonomiczne, wpływające na jakość życia chorych i ich rodzin [Howe 2014, Kaczmarski 2009].

Warto podkreślić, że w przypadku konieczności stosowania preparatów mlekozastępczych w związku ze stwierdzeniem ciężkiej alergii na BMK, matka karmiąca piersią jest zmuszona do prowadzenia restrykcyjnej diety eliminacyjnej. Dla części matek dieta ta może okazać się zbyt uciążliwa, przez co podejmują decyzję o odstawieniu dziecka od piersi. Odstawienie od piersi może także zalecić lekarz w przypadku bardzo ciężkich objawów alergii. W takich przypadkach powstaje szereg utrudnień ekonomicznych (dodatkowe koszty związane z karmieniem sztucznym niemowlęcia, tj. preparaty mlekozastępcze, butelki, podgrzewacze).

---

---

Mleko matki karmiącej jest dostępne na żądanie, „bezpłatnie”, natomiast koszty stosowania preparatów mlekozastępczych mają znaczący wpływ na budżet domowy (szczególnie preparaty specjalistyczne o wysokim stopniu hydrolizy, preparaty aminokwasowe). W rodzinach o niższym dochodzie istotne byłoby wsparcie finansowe związane z zakupem preparatów mlekozastępczych [UNICEF 2018, Lancashire NHS 2017, BSACI 2014].

Przede wszystkim należy jednak zwrócić uwagę na wpływ choroby na jakość życia dzieci. U większości niemowląt obserwuje się objawy ze strony wielu układów. W przypadku ciężkiej alergii objawy te są uciążliwe i wiążą się z przewlekłymi biegunkami, kolkami, objawami skórными. Często alergia objawia się także świądem, który jest wyjątkowo dotkliwy dla niemowląt i uniemożliwia spokojny sen. Równoczesne występowanie tak wielu objawów znacząco obniża jakość życia oraz komfort niemowlaka. Objawy te wpływają również na jakość snu, płaczliwość i rozdrażnienie dziecka, co bezpośrednio przekłada się także na jego opiekunów.

Jako niezaspokojoną potrzebę społeczną podkreśla się dostęp do preparatów mlekozastępczych o akceptowalnej smakowitości (neutralny smak i zapach), które umożliwiają prawidłowe postępowanie u dzieci. Z dostępnych danych wynika, że występujące na rynku preparaty EHF oraz AAF charakteryzują się niską akceptacją smaku i zapachu przez dzieci [Miraglia Del Giudice 2015]. Wpływa to bezpośrednio na komfort zarówno niemowląt, jak i ich opiekunów.

## **3.6. Aktualne postępowanie medyczne**

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w chorobie przedstawiono w poniższych rozdziałach, w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne, rekomendacje finansowania zalecanych terapii oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

### **3.6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania dietetycznego u dzieci w ciężkiej alergii na białka**

---

## **mleka krowiego lub złożonej nietolerancji białek pokarmowych**

W niniejszym rozdziale przedstawiono zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące postępowania dietetycznego u dzieci w ciężkiej alergii na białko mleka krowiego lub złożonej nietolerancji białek pokarmowych. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych odnaleziono 12 dokumentów wydanych przez zagraniczne towarzystwa naukowe, opisujących aktualne standardy postępowania. W celu uwzględnienia najnowszych doniesień naukowych w niniejszej analizie przedstawiono jedynie najbardziej aktualne dokumenty (od 2012 roku).

W odnalezionych wytycznych zwraca się uwagę, iż karmienie piersią stanowi najlepszą formę żywienia niemowląt i powinno być odpowiednio wspierane. Jeśli dziecko jest karmione piersią, należy przeprowadzić próbę stosowania diety bezmlecznej przez matkę dziecka przez co najmniej 2 tygodnie. W przypadku, gdy dziecko nie jest karmione mlekiem matki i występuje u niego alergja, należy wprowadzić specjalistyczne preparaty mleka zastępczego.

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

Zgodnie z definicją preparaty hipoalergiczne są 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).

U niemowląt poniżej 12. miesiąca życia z potwierdzoną alergią na BMK należy podawać preparat mlekozastępczy o wysokim stopniu hydrolizy przez minimum 6 miesięcy lub do ukończenia 9.-12. miesiąca życia (w przypadku ciężkiej postaci alergii IgE-zależnej przez 12-18 miesięcy). Jednakże nie ma wystarczających danych naukowych pozwalających na podanie optymalnego czasu trwania diety eliminacyjnej. Zależy on od wieku dziecka, nasilenia

---

---

objawów alergii oraz obecności specyficznych przeciwciał IgE. Przyjmuje się wykonanie doustnej próby prowokacji najwcześniej po 3 miesiącach stosowania diety eliminacyjnej (łagodne objawy, specyficzne IgE ujemne), a najpóźniej po 12 miesiącach (nasilone objawy lub specyficzne IgE obecne). Należy unikać nieuzasadnionego przewlekłego stosowania diety eliminacyjnej (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 (diety elementarne) uznaje się za preparaty najbardziej hipoalergiczne. Z uwagi na wyższy koszt zalecane są w szczególnych grupach chorych: u niemowląt ze złożoną nietolerancją białek pokarmowych, alergią na BMK o ciężkim nasileniu, z ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi, z objawami alergii lub wyprysku atopowego o ciężkim nasileniu w przypadku wyłącznego karmienia piersią, u dzieci z alergią IgE-niezależną na BMK o ciężkim nasileniu (eozynofilowe gastroenteropatie, enteropatie, zespół zapalenia jelita wywołany białkami pokarmowymi), u dzieci ze spowolnieniem wzrastania.

Alternatywnie u dzieci powyżej 6. miesiąca życia można rozważyć zastosowanie preparatów sojowych, jednakże z uwagi na występowanie ryzyka krzyżowej reakcji alergicznej z BMK, obecność fitoestrogenów oraz właściwości żywieniowych soi, zmianę preparatu na sojowy należy rozważyć indywidualnie. Niezalecane są preparaty oparte na mlekach pochodzących z innych zbóż (mleko ryżowe) lub od innych zwierząt (mleko kozy, owiec).

Populację docelową w niniejszym raporcie stanowią pacjenci w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej. Jak wynika z informacji opublikowanych wytycznych klinicznych, w tej grupie chorych zalecane jest stosowanie preparatów AAF. Wybór konkretnego preparatu jest dowolny i zależy przede wszystkim od wieku dziecka oraz od dostępności preparatu. Wytyczne kliniczne wymieniają takie preparaty jak: SMA Alfamino™, Neocate LCP™, Nutramigen PURAMINO® (znany wcześniej jako Nutramigen AA®), Neocate Junior® (znany wcześniej jako Neocate Advance®), a także Neocate Active®.

---



---

Szczegółowy opis wytycznych znajduje się w tabeli poniżej.

---

**Tabela 1.**  
**Opracowanie wytycznych klinicznych**

Organizacja i rok wydania wytycznych <sup>2</sup>	Zalecenia
ASCIA 2020	<p>Preparaty EHF wskazane są jako preparaty pierwszego wyboru w postępowaniu dietetycznym u dzieci z alergią na BMK. Wymieniane są preparaty dostępne w Australii i Nowej Zelandii: Aptamil<sup>®</sup> Allerpro SYNEOTM™ 1, 2 i 3, Aptamil<sup>®</sup> Gold+ Pepti-Junior<sup>®</sup>, Alfaré<sup>®</sup>.</p> <p>Preparaty AAF zalecane są w przypadku wystąpienia epizodu anafilaksji w wywiadzie, eozynofilowego zapalenia przetyku oraz jeśli w czasie stosowania preparatów EHF objawy nie ustępują. Wymieniane są preparaty dostępne w Australii i Nowej Zelandii: Neocate<sup>®</sup> Gold, LCP i SYNEOTM™, Elecare<sup>®</sup>, Elecare<sup>®</sup> LCP, Alfamino<sup>®</sup> (dzieci poniżej 12 miesiąca życia); Neocate<sup>®</sup> Junior, Neocate<sup>®</sup> Junior Vanilla, Elecare<sup>®</sup> Vanilla, Alfamino<sup>®</sup> Junior (dzieci powyżej 12 miesiąca życia).</p> <p>Zastosowanie <u>preparatów sojowych</u> można rozważyć u dzieci powyżej 6 miesięcy (jeżeli dziecko nie jest uczulone na soję), jednak dowody naukowe dotyczące ich stosowania u dzieci z alergią na BMK są ograniczone. Wymieniano preparaty dostępne w Australii i Nowej Zelandii: Karicare<sup>®</sup> Soy, S-26 Gold<sup>®</sup> Soy.</p> <p>Jako opcję terapeutyczną wymieniono również <u>preparaty oparte na ryżu</u>, jeżeli dziecko nie jest uczulone na ryż. Wymieniano preparaty dostępne w Australii i Nowej Zelandii: Novalac<sup>®</sup> Allergy.</p> <p>U dzieci z alergią na BMK <u>nie zaleca się</u> stosowania standardowych preparatów zawierających mleko krowie, mleko kozie, mleko innych ssaków lub preparatów A2.</p> <p>W zależności od rodzaju odpowiedzi organizmu zaleca się:</p>

<sup>2</sup> ASCIA, ang. *Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy* – Towarzystwo Immunologii Klinicznej i Alergologii Australii i Oceanii; NHS, ang. *National Health Service* – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia; IAP, ang. *Indian Academy of Pediatrics* – Indyjska Akademia Pediatrii; BHR, ang. *Barking and Dagenham, Havering and Redbridge* – grupa ekspertów z regionu Barking and Dagenham, Havering i Redbridge; AAAAI, ang. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* – Amerykańska Akademia Alergii, Astmy i Immunologii; BSACI, ang. *British Society for Allergy and Clinical Immunology* – brytyjskie towarzystwo ds. alergii i immunologii klinicznej; EAACI, ang. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* – Europejska Akademia Alergii i Immunologii Klinicznej; UMEMPS/UAPS/EPA, ang. *Union of Middle East and Mediterranean Pediatric Societies / Union of Arab Pediatrics Societies / Egyptian Pediatrics Association* – unia towarzystwa bliskowschodniego i pediatrycznego towarzystwa śródziemnomorskiego / unia arabskich towarzystw pediatrycznych / egipskie stowarzyszenie pediatryczne; ESPGHAN, ang. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* – Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci

Organizacja i rok wydania wytycznych <sup>2</sup>	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ alergia IgE-niezależna, alergia IgE-zależna – w pierwszej linii: preparaty EHF (u dzieci poniżej 6 miesiąca), preparaty sojowe (u dzieci powyżej 6 miesiąca, prawidłowo przybierających na masie i nieuczulonych na soję), preparaty na bazie ryżu (jeżeli dziecko nie jest uczulone na ryż); w drugiej linii: preparaty EHF lub <u>AAF</u>; w trzeciej linii: <u>preparaty AAF</u>;</li> <li>⊕ alergia z epizodem anafilaksji w wywiadzie – <u>preparaty AAF</u>, preparaty sojowe (u dzieci powyżej 6 miesiąca) lub preparaty na bazie ryżu w przypadku braku alergii na soję lub ryż;</li> <li>⊕ zespół zapalenia jelita wywołany białkami pokarmowymi – w pierwszej linii: preparaty EHF (u dzieci poniżej 6 miesiąca), preparaty sojowe (u dzieci powyżej 6 miesiąca) lub preparaty na bazie ryżu w przypadku braku alergii na soję lub ryż; w drugiej linii: <u>preparaty AAF</u> lub EHF; w trzeciej linii: <u>AAF</u>;</li> <li>⊕ eozynofilowe zapalenie przełyku – <u>preparaty AAF</u>.</li> </ul>
<p>East and North Hertfordshire NHS 2020</p>	<p>U dzieci z łagodną lub umiarkowaną postacią alergii na BMK oraz ciężką postacią alergii IgE-niezależnej zaleca się zastosowanie <u>preparatów EHF</u>: Alimentum® (pierwsza linia), SMA Althera™ (druga linia). <u>Preparaty EHF</u> tolerowane są przez około 90% dzieci, u pozostałych 10% rekomenduje się zastawanie <u>preparatów AAF</u>. <u>Preparaty AAF</u> zaleca się także u dzieci z ciężką postacią alergii IgE-zależnej: SMA Alfamino™, (pierwsza linia), Nutramigen PURAMINO® (druga linia).</p> <p>Nie zaleca się stosowania <u>preparatów sojowych</u> u dzieci poniżej 6 miesiąca życia. Zastosowanie tego rodzaju preparatów można rozważyć u starszych dzieci (np. Wysoy®).</p>
<p>Greater Manchester 2020 / Pan-Mersey NHS 2020</p>	<p>U większości niemowląt z alergią na BMK dobrze tolerowane są <u>preparaty EHF</u>. Preparatów EHF nie należy stosować w przypadku epizodu anafilaksji w wywiadzie lub u chorych z ciężką postacią alergii. Wśród preparatów EHF wymieniono dostępne w Wielkiej Brytanii: Aptamil Pepti 1™, Aptamil Pepti 2™, Nutramigen LGG 1®, Nutramigen LGG 2®, Similac Alimentum®, SMA Althera™. Natomiast w przypadku około 10% konieczne jest zastosowanie <u>preparatów AAF</u>. <u>Preparaty AAF</u> zalecane są wyłącznie w przypadku wystąpienia epizodu anafilaksji w przeszłości i/lub objawów alergii o bardzo ciężkim nasileniu oraz jeśli w czasie stosowania preparatów EHF objawy nie ustępują. Wymieniono preparaty AAF dostępne w Wielkiej Brytanii: Neocate® LCP, Nutramigen PURAMINO®, SMA Alfamino®.</p> <p>Nie zaleca się stosowania <u>preparatów sojowych</u> u dzieci poniżej 6 miesiąca życia. Zastosowanie tego rodzaju preparatów można rozważyć u starszych dzieci mając na uwadze ryzyko związane z rozwojem alergii krzyżowej.</p> <p>Dzieciom poniżej 5 roku życia nie należy podawać mleka ryżowego ze względu na obecność arsenu. U dzieci z alergią na BMK nie należy stosować mieszanek mlekozastępczych o częściowym stopniu hydrolizy białek mleka krowiego.</p> <p>Inne preparaty (mleko kozie, owcze i in.) nie są zalecane u dzieci z alergią na BMK z uwagi na wysokie ryzyko alergii krzyżowej.</p>
<p>IAP 2020</p>	<p>W przypadku dzieci z IgE-zależną alergią na BMK zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ w łagodnej lub umiarkowanej postaci alergii – preparaty EHF (pierwsza linia), <u>preparaty AAF</u> (druga linia);</li> <li>⊕ w ciężkiej postaci alergii – <u>preparaty AAF</u>.</li> </ul> <p>W przypadku dzieci z IgE-niezależną alergią na BMK zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ w łagodnej lub umiarkowanej postaci alergii w wieku poniżej 6 miesięcy – preparaty EHF (pierwsza linia), <u>preparaty AAF</u> (druga linia);</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych <sup>2</sup>	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ w ciężkiej postaci alergii – preparaty AAF;</li> <li>⊕ w łagodnej lub umiarkowanej postaci alergii w wieku powyżej 6 miesięcy – preparaty sojowe (pierwsza linia), preparaty EHF (druga linia).</li> </ul> <p>U dzieci z alergią na BMK nie zaleca się stosowania niemodyfikowanego mleka ssaków (np. krowiego, koziego, wielbłądziego itp.).</p>
Lancashire NHS 2017	<p><u>Preparaty EHF</u> uznaje się jako właściwy wybór w przypadku większości niemowląt z alergią na BMK (90%). Wymieniane są preparaty dostępne na rynku brytyjskim: Similac Alimentum®, Aptamil Pepti 1™, Aptamil Pepti 2™, SMA Althera™.</p> <p><u>Preparaty AAF</u> zalecane są wyłącznie w przypadku wystąpienia epizodu anafilaksji w przeszłości i/lub objawów alergii o bardzo ciężkim nasileniu oraz jeśli w czasie stosowania preparatów EHF objawy nie ustępują. Zwraca się uwagę na wysoki koszt stosowania tych preparatów. Wymieniane są preparaty dostępne na rynku brytyjskim: SMA Alfamino™, Neocate LCP™, Nutramigen PURAMINO®.</p> <p><u>Preparaty sojowe</u> nie powinny być zalecane z uwagi na wysokie ryzyko nadwrażliwości na soję u dzieci z alergią na BMK (mogą być zalecane jedynie w przypadku wyraźnych zaleceń lekarza lub dietetyka, np. u dzieci z galaktozemią). <b>Nie należy</b> stosować tych preparatów u dzieci poniżej 6 miesięcy. Wymieniany jest preparat Wysoy SMA®.</p> <p>Inne preparaty (mleko kozie, owcze i in.) nie są zalecane u dzieci z alergią na BMK z uwagi na wysokie ryzyko alergii krzyżowej u dzieci.</p> <p>W zależności od rodzaju odpowiedzi organizmu zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ łagodne lub umiarkowane objawy IgE-niezależne – preparaty EHF;</li> <li>⊕ ciężkie objawy IgE-niezależne – preparaty AAF;</li> <li>⊕ łagodne lub umiarkowane objawy IgE-zależne – preparaty EHF (pierwszy wybór), ewentualnie preparaty AAF, jeśli preparat EHF nie jest akceptowany;</li> <li>⊕ ciężkie objawy IgE-zależne – preparaty AAF.</li> </ul>
BHR NHS 2016	<p><u>Preparaty EHF</u> uznaje się jako postępowanie z wyboru u dzieci z alergią na BMK, w przypadku, gdy dziecko nie jest karmione piersią. Wymieniane są następujące preparaty: pierwsza linia (Similac Alimentum®, Nutramigen 1®, Nutramigen 2®), preparaty zawierające laktozę (Aptamil Pepti 1™, Aptamil Pepti 2™, SMA Althera™), preparaty zawierające trójglicerydy średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (Progestimi Lipil®, Pepti Junior®).</p> <p><u>Preparaty AAF</u> zalecane są wyłącznie w przypadku wystąpienia epizodu anafilaksji w przeszłości, w przypadku braku ustąpienia objawów podczas stosowania przez 4 tygodnie preparatów o wysokim stopniu hydrolizy, zahamowaniu wzrostu z występowaniem objawów z przewodu pokarmowego o ciężkim nasileniu oraz w przypadku reakcji alergicznej na BMK z mleka matki i podjęcia decyzji matki o przerwaniu karmienia piersią. Wymieniane są następujące preparaty: pierwsza linia (SMA Alfamino™, Neocate LCP™, Nutramigen PURAMINO®), preparaty wysokokaloryczne (Neocate Active®, Neocate Advance®).</p> <p><u>Preparaty sojowe</u> nie powinny być zalecane u dzieci poniżej 6 miesięcy, u dzieci z alergią na BMK lub na soję. Mogą być zalecane jedynie w przypadku wyraźnych zaleceń np., braku tolerancji innych preparatów u dzieci powyżej 6 miesięcy. Wymieniany jest preparat Wysoy SMA®, jak również produkty dla dzieci powyżej 1. roku życia (Alpro Junior 1+) i powyżej 2. roku życia (mleko sojowe wzbogacane wapniem / mleko owsiane).</p> <p>Niezalecane preparaty i mleka u chorych z alergią na BMK: preparaty bezlaktozowe (SMA LF®, Enfamil o-Lac®), mleko kozie, mleko owcze, mleko ryżowe (nieodpowiednie dla dzieci poniżej 4,5. roku życia z uwagi na obecność arsenu).</p>
AAAAI 2014	<p>U dzieci z eozynofilowym zapaleniem przełyku zaleca się stosowanie <u>preparatów AAF</u> (siła dowodów: B, poziom rekomendacji: silna).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych <sup>2</sup>	Zalecenia
	<p>U większości niemowląt z zespołem zapalenia jelita wywołanym białkami pokarmowymi jako dobrze tolerowane wskazuje się <u>preparaty EHF</u>. Natomiast w przypadku 10-15% konieczne jest zastosowanie <u>preparatów AAF</u>.</p>
BSACI 2014	<p>W przypadku rozpoznanej alergii na BMK zaleca się stosowanie u dzieci preparatów hipoalergiczných.</p> <p><u>Preparaty EHF</u> wskazane są jako preparaty z wyboru w postępowaniu dietetycznym u dzieci z alergią na BMK. Wymieniane są następujące preparaty: Aptamil Pepti 1™, Aptamil Pepti 2™, Nutramigen 1®, Nutramigen 2®, MCT Peptide®, Peptide®, Pepti Junior®, Progestimil®, Similac Alimentum®.</p> <p><u>Preparaty AAF</u> uznaje się za odpowiednie w pierwszej linii leczenia u dzieci z alergią na BMK, jednakże z uwagi na wysoki koszt zalecane są głównie u niemowląt ze złożoną nietolerancją białek pokarmowych, alergią na BMK o ciężkim nasileniu, objawami alergii lub wyprysku atopowego o ciężkim nasileniu w przypadku wyłącznego karmienia piersią, z alergią IgE-niezależną na BMK o ciężkim nasileniu (eozynofilowe zapalenie przelyku, enteropatie, zespół zapalenia jelita wywołany białkami pokarmowymi), z opóźnieniem wzrostu oraz u dzieci nietolerujących lub nieodpowiadających na preparaty o wysokim stopniu hydrolizy (poziom rekomendacji: D). Wymieniane są następujące preparaty: <u>Neocate LCP™</u>, <u>Neocate Active®</u>, <u>Neocate Advance®</u>, <u>Nutramigen AA®</u>.</p> <p>Preparaty AAF są dostępne również dla dzieci powyżej 1. roku życia stosujących preparaty AAF w wieku niemowlęcym i stanowią dodatkowe źródło energii, wapnia oraz żelaza.</p> <p><u>Preparaty sojowe</u> nie powinny być zalecane u dzieci poniżej 6 miesięcy z alergią na BMK (poziom rekomendacji: E). Są one jednak tańszą opcją o większej akceptowalności smaku (poziom rekomendacji: E). Preparaty sojowe potencjalnie mogą zwiększać ryzyko wystąpienia alergii na orzeszki ziemne oraz ekspozycji na fitoestrogeny u niemowląt płci męskiej. Poniżej 1. roku życia należy stosować kompletne preparaty sojowe, w odróżnieniu od mleka i produktów sojowych (poziom rekomendacji: E). Wymieniane są następujące preparaty: <u>Infasoy®</u>, <u>Wysoy®</u>.</p>
EAACI 2014	<p><u>Preparaty EHF</u> wskazane są jako preparaty pierwszego wyboru w postępowaniu dietetycznym u dzieci i niemowląt z alergią na BMK (siła dowodów: I, poziom rekomendacji: A).</p> <p><u>Preparaty AAF</u> zalecane są przede wszystkim u dzieci z objawami o cięższym nasileniu (siła dowodów: I, poziom rekomendacji: A). Wskazane jest stosowanie u dzieci nieodpowiadających na preparaty o wysokim stopniu hydrolizy oraz u niemowląt z wyraźnym opóźnieniem wzrostu, z objawami alergii o ciężkim nasileniu, objawami alergii IgE-niezależnej (eozynofilowe gastroenteropatie, enteropatie lub zespół zapalenia jelita wywołane białkami pokarmowymi).</p> <p><u>Preparaty sojowe</u> nie powinny być zalecane u dzieci poniżej 6 miesięcy oraz u dzieci z objawami ze strony przewodu pokarmowego, niezależnie od wieku. U dzieci w wieku 6-12 miesięcy stosowanie preparatów sojowych powinno zostać rozważone indywidualnie (siła dowodów: I, poziom rekomendacji: B).</p>
UMEMPS/ UAPS/EPA 2014	<p><u>Preparaty EHF</u> wskazane są jako preparaty pierwszego wyboru w postępowaniu dietetycznym u dzieci i niemowląt z alergią na BMK, z wyjątkiem dzieci z objawami o ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Preparaty AAF</u> zalecane są przede wszystkim u dzieci z objawami o cięższym nasileniu, tj. anafilaksja lub u niemowląt nietolerujących preparaty o wysokim stopniu hydrolizy.</p> <p><u>Preparaty sojowe</u> mogą być stosowane u dzieci powyżej 6. miesiąca życia, które nie tolerują preparatów o wysokim stopniu hydrolizy z uwagi na gorzej akceptowalny smak lub zbyt wysoki koszt. Należy pamiętać o ryzyku wystąpienia alergii krzyżowej na soję oraz potencjalnych zagrożeń, w szczególności u dzieci poniżej 6. miesiąca życia.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych <sup>2</sup>	Zalecenia
ESPGHAN 2012 <sup>3</sup>	<p><u>Preparaty EHF</u> wskazane są jako preparaty jako dobrze tolerowane u dzieci i niemowląt z alergią na BMK.</p> <p><u>Preparaty AAF</u> zalecane są przede wszystkim u dzieci reagujących alergicznie na preparaty o wysokim stopniu hydrolizy, a w szczególności zalecane są jako leczenie pierwszego rzutu u niemowląt z ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi i niemowląt z nasiloną enteropatią skutkującą hipoproteinemią i spowolnieniem wzrastania.</p> <p><u>Częściowe lub w znaczącym stopniu zhydrolizowane preparaty oparte na ryżu</u> są także bezpieczną i skuteczną alternatywą dla chorych z alergią na BMK. Jest to leczenie u dzieci i niemowląt nietolerujących preparatów o wysokim stopniu hydrolizy lub w rodzinach stosujących dietę wegańską.</p> <p><u>Preparaty sojowe</u> mogą być stosowane u dzieci powyżej 6. miesiąca życia, które nie tolerują preparatów o wysokim stopniu hydrolizy ze względu na ich gorzki smak, gdy preparaty te są zbyt drogie lub w rodzinach stosujących dietę wegańską.</p>

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia

**BSACI 2014:**

Poziomy rekomendacji:

D – rekomendacja oparta na dowodach o sile 3 lub 4 lub na ekstrapolacji dowodów o sile 2+;

E – rekomendacja najlepszej praktyki oparta na doświadczeniu klinicznym ekspertów tworzących wytyczne;

**EAACI 2014:**

Siła dowodów:

I – przeglądy systematyczne, metaanalizy, randomizowane kontrolowane badania kliniczne

II – badania z grupą kontrolną, badania nierandomizowane;

III – jednoramienne, nierandomizowane

Poziomy rekomendacji:

A – rekomendacja oparta na dowodach o sile I;

B – rekomendacja oparta na dowodach o sile II lub III lub ekstrapolacji z badań o sile dowodów I

**AAAAI 2014:**

Poziomy rekomendacji:

Silna – korzyści wynikające z rekomendacji wyraźnie przewyższają ryzyko, dowody o najwyższej jakości; W niektórych okolicznościach silną rekomendację można oprzeć na dowodach o niższej jakości, w przypadku, gdy uzyskanie dowodów o najwyższej jakości nie jest możliwe

<sup>3</sup> Zalecenia wydane przez ESPGHAN w 2012 roku zostały przetłumaczone na język polski i opublikowane w 2013 roku. W niniejszym dokumencie przedstawiono informację pochodzące wyłącznie z publikacji w języku polskim

Alfamino® HMO (preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów) w postępowaniu dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej – analiza problemu decyzyjnego

---

Siła dowodów:

B – dowody bezpośrednie o sile II lub ekstrapolacja z badań o sile dowodów I

---

## **3.6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania terapii w analizowanym wskazaniu**

### **3.6.2.1. Rekomendacje AOTMiT**

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji i opinii wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania AAF u chorych dzieci. Łącznie odnaleziono 3 dokumenty.

Obie Rekomendacje Prezesa AOTMiT (preparat Neocate LCP® oraz Neocate Advance®) oraz Stanowisko Rady Przejrzystości (preparat Nutramigen AA®) pochodzą z 2012 roku i wskazują na uzasadnioną refundację tych preparatów. Populację docelową stanowią niemowlęta oraz dzieci powyżej 1. roku życia z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych.

Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

---



**Tabela 2.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT**

Technologia medyczna	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Nutramigen AA®	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 15/2012	Pozytywna	Niemowlęta od urodzenia i dzieci z ciężką postacią alergii na białko mleka krowiego oraz nietolerancją różnego rodzaju żywności, u których postępowanie dietetyczne hydrolizatów o znacznym stopniu hydrolizy nie przyniosło efektu, a także alergii na białko sojowe i w przypadkach, gdy wskazane jest zastosowanie mieszanki elementarnej zwyczajnej	Preparat jest skutecznym w stanach alergii na białko mleka krowiego, ale ze względu na jego wysoką cenę powinien być refundowany jedynie u dzieci z ciężką alergią i udokumentowaną opornością na obecnie refundowane diety eliminacyjne mlekozastępcze.
Neocate Advance®	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 77/2012	Pozytywna	Dzieci w wieku powyżej 1. roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych	Preparat jest dietetycznym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, złożonym z mieszaniny wolnych aminokwasów, znajdującym zastosowanie u dzieci po 1. roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych. Preparat posiada właściwości hipoaergiczne porównywalne do Nutramigenu AA® i jest dobrze tolerowany. Rada Przejrzystości proponuje umieszczenie preparatu Neocate Advance® w grupie limitowej 217.7 Diety eliminacyjne mlekozastępcze – mieszanki elementarne, w której znajduje się preparat Nutramigen AA®. Natomiast biorąc pod uwagę zdania odrębne zgłoszone przez członków Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne umieszczenie preparatu Neocate Advance® w odrębnej grupie limitowej, stojąc na stanowisku, że umieszczenie ww. preparatów we wspólnej grupie limitowej mogłoby spowodować znaczące różnice w wysokości dopłaty do poszczególnych preparatów.
Neocate LCP®	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 78/2012	Pozytywna	Niemowlęta w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych	Preparat jest dietetycznym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, złożonym z mieszaniny wolnych aminokwasów, z dodatkiem długołańcuchowych wielonasyconych kwasów tłuszczowych, kwasu dokozaheksaenowego i kwasu

Alfamino® HMO (preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów) w postępowaniu dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej – analiza problemu decyzyjnego

			<p>arachidonowego. Znajduje zastosowanie u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych. Preparat posiada właściwości hipoalergiczne porównywalne do Nutramigenu AA® i jest dobrze tolerowany.</p> <p>Rada Przejrzystości proponuje umieszczenie preparatu Neocate LCP® w grupie limitowej 217.7 Diety eliminacyjne mlekozastępcze – mieszanki elementarne, w której znajduje się preparat Nutramigen AA®. Natomiast biorąc pod uwagę zdania odrębne zgłoszone przez członków Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne umieszczenie preparatu Neocate LCP® w odrębnej grupie limitowej, stojąc na stanowisku, że umieszczenie ww. preparatów we wspólnej grupie limitowej mogłoby spowodować znaczące różnice w wysokości dopłaty do poszczególnych preparatów.</p>
--	--	--	--

### 3.6.2.2 Rekomendacje zagranicznych organizacji

W związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4230.14.2021.AKJ.4 dodano opis rekomendacji finansowych opublikowanych przez PHARMAC.

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji<sup>4</sup> wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 4 rekomendacje.

Zagraniczne organizacje wydały 4 dokumenty, opisujące aktualne rekomendacje dotyczące finansowania preparatów Alfamino®/Alfamino Junior®. W 2021 roku agencja oceny technologii medycznych z Nowej Zelandii wydała pozytywną rekomendację dotyczącą preparatu Alfamino® dla dzieci od urodzenia do 1 r.ż., wskazując na hipoalergiczną naturę produktu, odpowiednią zawartość makroskładników oraz akceptowalny smak ALF. Francuska Agencja HAS w 2017 wydała pozytywną rekomendację dla preparatu Alfamino® we wskazaniu: dzieci od urodzenia do 10. r.ż. z alergią na preparaty EHF lub ze złożoną nietolerancją białek pokarmowych. W 2015 roku PBAC wydała dwie rekomendacje, które również były pozytywne. Pierwsza z nich dotyczyła preparatu Alfamino Junior® do stosowania u dzieci powyżej 1. r.ż. we wskazaniach, które obejmuje refundacja dla preparatu Alfamino® oraz we wskazaniu nieprawidłowe wchłanianie jelitowe o ciężkim nasileniu, w tym zespół krótkiego jelita. Na podstawie tego dokumentu należy wnioskować, że w Australii, w chwili wydania tej decyzji, na liście refundacyjnej znajdował się już preparat Alfamino® dla niemowląt od urodzenia (szczegóły w tabeli poniżej). Drugi dokument PBAC 2015b wydała dla preparatów Alfamino® (wskazanie: eozynofilowe zapalenie przełyku oraz nieprawidłowe wchłanianie jelitowe o ciężkim nasileniu, w tym zespół krótkiego jelita) oraz dla Alfamino Junior® (wskazanie: eozynofilowe zapalenie przełyku), a zatem rozszerzono już obowiązujące wskazania.

Szczegóły tych decyzji znajdują się w tabeli poniżej.

---

<sup>4</sup> Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

---

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje**

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Alfamino®	PHARMAC <sup>5</sup> 2021 [PHARMAC 2021, PHARMAC 2017]	Pozytywna	Dzieci od urodzenia do 1. r.ż. z alergią na preparaty zawierające BMK lub ich nietolerancją, a także z zaburzeniami w obrębie przewodu pokarmowego lub zaburzeniami wchłaniania spowodowanymi różnymi przyczynami	Uznano, że preparat spełnia wymogi włączenia na listę refundacyjną. Hipoalergiczność preparatu wykazano w badaniu RCT, a zawartość makroskładników jest zbliżona do innych produktów z tej kategorii. Ponadto podkreślono, że chorzy mogą preferować smak produktu Alfamino® względem innych preparatów AAF. Wydanie pozytywnej decyzji dla tego produktu nie wiąże się z wzrostem kosztów dla płatnika publicznego.
Alfamino®	HAS <sup>6</sup> 2017	Pozytywna	Dzieci od urodzenia do 10. r.ż. z alergią na preparaty EEF lub ze złożoną nietolerancją białek pokarmowych	Uznano, że preparat spełnia wymogi włączenia na listę refundacyjną i odpowiada na potrzebę leczniczą u dzieci od urodzenia do 10. r.ż. w analizowanym wskazaniu.
Alfamino Junior®	PBAC <sup>7</sup> 2015a	Pozytywna	Dzieci powyżej 1. r.ż. we wskazaniach, które obejmuje refundacja dla preparatu Alfamino® <sup>8</sup> (preparat wskazany dla niemowląt od urodzenia) oraz we wskazaniu nieprawidłowe wchłanianie jelitowe o ciężkim nasileniu, w tym zespół krótkiego jelita.	PBAC wydała pozytywną decyzję dot. refundacji Alfamino Junior® we wskazaniu Neocate Advance®, z wyjątkiem eozynofilowego zapalenia przełyku.

<sup>5</sup> agencja oceny technologii medycznych z Nowej Zelandii

<sup>6</sup> francuska agencja oceny technologii medycznych

<sup>7</sup> australijska agencja oceny technologii medycznych

<sup>8</sup>preparat Alfamino® refundowany jest w następujących wskazaniach: enteropatia wywołana BMK – leczenie początkowe (do 6 mies.); enteropatia wywołana BMK – kontynuacja leczenia; enteropatia o ciężkim nasileniu wywołana BMK z zatrzymaniem wzrostu – leczenie początkowe (do 6 mies.); enteropatia o ciężkim nasileniu wywołana BMK z zatrzymaniem wzrostu – kontynuacja leczenia; złożona nietolerancja BMK, białka soi oraz preparatów EEF – leczenie początkowe (do 6 mies.); złożona nietolerancja BMK, białka soi oraz preparatów EEF – kontynuacja leczenia; udowodniona złożona alergia IgE-zależna na BMK i białko soi – leczenie początkowe (do 6 mies.); udowodniona złożona alergia

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Alfamino® i Alfamino Junior®	PBAC 2015b	Pozytywna	Alfamino®: eozynofilowe zapalenie przełyku oraz nieprawidłowe wchłanianie jelitowe o ciężkim nasileniu, w tym zespół krótkiego jelita (preparat wskazany dla niemowląt od urodzenia). Alfamino Junior®: eozynofilowe zapalenie przełyku (preparat wskazany dla dzieci powyżej 1. r.ż.).	PBAC wydała pozytywną decyzję dot. refundacji Alfamino®, jednak decyzja ta nie została w chwili wydania tej rekomendacji, wdrożona w życie (do dnia 1 października 2015). PBAC uznała, że Alfamino® jest porównywalny z Neocate Gold®, a Alfamino Junior® z Neocate Advance®. Wydanie pozytywnej decyzji dla tych produktów nie wiąże się w wzrostem kosztów dla płatnika publicznego.

[Redacted content]

IgE-zależna na BMK i białko soi – kontynuacja leczenia; reakcja anafilaktyczna na BMK – leczenie początkowe i kontynuacja leczenia; nieprawidłowe wchłanianie jelitowe o ciężkim nasileniu, w tym zespół krótkiego jelita

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.7 Populacja docelowa

Populację docelową dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ) Alfamino® HMO stanowią pacjenci w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej.

W związku z informacjami przedstawionymi w Opisie Problemu Zdrowotnego wnioskowane wskazanie wynika ze wskazania przedstawionego na etykiecie produktu Alfamino® HMO.

[REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej wraz z odpowiednim opisem zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

---

## 4. Interwencja – preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów Alfamino® HMO

Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego Alfamino® HMO została wprowadzona do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej w 2020 roku [GIS 2020], 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].

Produkt Alfamino® HMO jest komplementarnym, kompletnym pod względem odżywczym, hipoalergicznym produktem opartym na aminokwasach. Dodatkowo preparat Alfamino® HMO zawiera innowacyjne składniki, tj. 2 rodzaje oligosacharydów mleka kobiecego: 2'fukozylolaktozę (2-FL, łac. *2'-fucosyllactose*) i lakto-N-neotetraozę (LNnT, łac. *lacto-N-fucopentaose-I*) oraz tłuszcze strukturalne, których właściwości zostały opisane szerzej w podrozdziale 4.4. Dostępny jest w puszcze o pojemności 400 g. Podmiotem prowadzącym obrót jest firma Nestlé Polska [Alfamino HMO 2020].

### 4.1 Skład preparatu

Produkt Alfamino® HMO jest preparatem opartym na aminokwasach. Stanowi dietą kompletną, dlatego też może w pełni pokrywać dobowe zapotrzebowanie na składniki odżywcze. U dzieci od 6. miesiąca życia stanowi dietę suplementarną do wprowadzanych stopniowo produktów żywnościowych. W swoim składzie oprócz składników koniecznych do pokrycia niezbędnego zapotrzebowania na składniki odżywcze, preparat zawiera średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe, kwas arachidonowy (ARA), kwas dokozaheksaenowy (DHA), oligosacharydy mleka kobiecego (HMO) oraz strukturyzowane lipidy [Alfamino HMO 2020].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy skład preparatu.

---



**Tabela 4.**  
**Skład preparatu Alfamino® HMO**

Składniki odżywcze	Zawartość w 100 ml*
Wartość energetyczna [kJ/kcal]	277/66
Tłuszcze ogółem [g] (44% kcal)	3,3
Kwasy tłuszczowe nasycone [g]	1,1
MCT** [g]	0,80
Kwasy tłuszczowe w pozycji sn-2 [g]	0,07
Kwasy tłuszczowe jednonienasycone [g]	1,2
Kwasy tłuszczowe wielonienasycone [g]	0,69
Kwas alfa-linolenowy [mg]	53
DHA [mg]	18
Kwas linolowy [mg]	532
ARA [mg]	18
Węglowodany ogółem [g] (44% kcal)	7,3
Cukry [g]	0,53
Laktoza [g]	<0,05/100g
Błonnik (1% kcal) [g]	0,15
Lakto-N-neotetraoza [g]	0,05
2'-Fukozyllaktoza [g]	0,10
Białko [g] (11% kcal)	1,8
Sól [g]	0,065
<b>Witaminy</b>	
Witamina A [µg]	66
Witamina D [µg]	1,7
Witamina E [mg]	1,5
Witamina K [µg]	6,0
Witamina C [mg]	11
Tiamina (witamina B <sub>1</sub> ) [mg]	0,068
Ryboflawina (witamina B <sub>2</sub> ) [mg]	0,13
Niacyna [mg/mg NE***]	0,93/1,6
Witamina B <sub>6</sub> [mg]	0,053
Kwas foliowy [µg]	10
Foliany (DFE <sup>^</sup> ) [µg]	17
Witamina B <sub>12</sub> [µg]	0,20
Biotyna [µg]	1,6
Kwas pantotenowy (witamina B <sub>5</sub> ) [mg]	0,44

Składniki odżywcze	Zawartość w 100 ml*
<b>Składniki mineralne</b>	
Sód [mg]	26
Potas [mg]	76
Chlorki [mg]	56
Wapń [mg]	70
Fosfor [mg]	47
Magnez [mg]	6,0
Żelazo [mg]	0,66
Cynk [mg]	0,66
Miedź [mg]	0,057
Mangan [mg]	0,0090
Selen [µg]	3,5
Jod [µg]	15
<b>Pozostałe</b>	
Tauryna [mg]	5,3
L-karnityna [mg]	1,1
Cholina [mg]	19
Inozytol [mg]	4,7
<b>Osmolalność (13,3% g/Vol) [mOsm/l]</b>	<b>299</b>

\*100 ml = 13,3 g proszku + 90 ml wody

\*\*średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe

\*\*\*równoważnik niacyny

^równoważnik folianów

## 4.2 Wskazanie

Preparat Alfamino® HMO wskazany jest do podawania niemowlętom i dzieciom, u których stwierdzono ciężką alergię na białka mleka krowiego lub złożoną alergię na białka pokarmowe [Alfamino HMO 2020].

Wnioskowanym sposobem finansowania preparatu Alfamino® HMO jest umieszczenie go w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część A2 – Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie*

zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym), regulowanym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r [Obwieszczenie MZ].

### 4.3 Dawkowanie i sposób przyjmowania

W celu przygotowania porcji diety należy odmierzyć odpowiednią ilość przegotowanej i ostudzonej do temperatury ok. 37°C wody i nalać ją do czystej, wysterylizowanej butelki. Następnie należy odmierzyć odpowiednią ilość proszku Alfamino® HMO, używając załączonej do opakowania miarki, wsypać proszek do wody i dokładnie wymieszać [Alfamino HMO 2020].

Ilości preparatu zalecane do spożycia zależne są od wieku dziecka, które podano w poniższej tabeli [Alfamino HMO 2020].

**Tabela 5.**  
**Dawkowanie preparatu Alfamino® HMO**

Wiek	Ilość na porcję		Dzienna liczba karmień
	Woda [ml]	Płaskie miarki*	
1-2 tygodnie	90	3	6
3-4 tygodnie	120	4	5
2. miesiąc życia	150	5	5
3.-4. miesiąc życia	180	6	5
5.-6. miesiąc życia	210	7	5
od 7. miesiąca życia**	210	7	3-4

\*nie należy zmieniać proporcji. Należy używać tylko miarki załączonej do opakowania preparatu (4,4 g). Użycie większej lub mniejszej ilości proszku niż wskazana może prowadzić do odwodnienia organizmu lub do niedożywienia dziecka

\*\*przed wprowadzeniem nowych posiłków do diety dziecka, należy skontaktować się z lekarzem

### 4.4 HMO i tłuszcze strukturalne

Preparat Alfamino® HMO oprócz niezbędnych makro- i mikroelementów (dieta kompletna), został również wzbogacony o innowacyjne składniki, tj. oligosacharydy mleka kobiecego oraz tłuszcze strukturalne. Z uwagi na ich bardzo specyficzne właściwości, w istotny sposób wpływające na jakość odżywczą i funkcjonalną preparatu, zostaną one szczegółowo omówione poniżej.

---

## Oligosacharydy mleka kobiecego

HMO jest to szeroka grupa aktywnych immunologicznie związków o korzystnym wpływie na ochronę organizmu przed zakażeniami. Są to składniki mleka kobiecego o właściwościach strukturalnych oraz biologicznych cukrów złożonych nieulegających procesowi trawienia w przewodzie pokarmowym dziecka. Zidentyfikowana ponad 200 różnych oligosacharydów, składających się z 3 do 22 cząsteczek monosacharydów. HMO zawierają w swoim składzie laktozę na redukującym końcu oraz przeważnie fukozę lub kwas sialowy na nieredukującym końcu (najczęściej występuje 2-fukozylaktoza oraz lakto-N-fukopentoza I (LNF-I)). HMO strukturalnie dzieli się na 13 grup, różni się również osobniczo ze względu na grupę krwi matki [Akkerman 2018, Doherty 2018, Oliveira 2015].

Zawartość ogółem oraz poszczególnych oligosacharydów w mleku kobiecym jest zróżnicowana u każdej kobiety i różni się w zależności od etapu laktacji. Mleko wczesne (siara) zawiera 20-25 g/l HMO, a mleko dojrzałe 5-20 g/l [Akkerman 2018, Bode 2012]. HMO najczęściej dzieli się na 2 grupy chemiczne: neutralne HMO oraz kwasowe HMO [Oliveira 2015]. Ponadto u 80% kobiet obserwuje się znacząco niższą zawartość 2-FL w mleku, wynikające z genotypu kobiety (gen FUT-2) [Lewis 2015].

Cząsteczki HMO nie są trawione przez dziecko (ich stężenie we krwi lub moczu nie przekracza 1-5%), zatem ich funkcją nie jest dostarczenie składników energetycznych. Stanowią natomiast substraty dla wielu szczepów bakterii jelitowych, działając prebiotycznie, indukując korzystny rozrost i tworzenie prawidłowej mikrobioty jelitowej (*Bifidobacterium*, *Lactobacilli*), a zatem hamując rozwój bakterii patogennych i rozwijając odpowiedź immunologiczną organizmu. HMO moduluje pośrednio przepuszczalność nabłonka jelitowego u dzieci (bariera jelitowa), zmniejszając przenikanie drobnoustrojów chorobotwórczych. Istnieją również dowody, iż HMO działają jak receptory hamujące wiązanie patogenów (np. *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Vibrio cholerae*), zmniejszając ryzyko zakażenia oraz rozwoju chorób [Akkerman 2018, Doherty 2018, Oliveira 2015, Bode 2012, Kunz 2000].

Ponadto wykazano prawdopodobne korzystne znaczenie zawartości HMO w mleku matki w rozwoju u niemowląt alergii na BMK (kwasowe cząsteczki HMO stymulują produkcję interferonu gamma oraz interleukiny-10, prowadząc do zmiany fenotypu limfocytów dziecka

---

---

Th2 na Th0), chorób z występowaniem biegunki, zakażeń układu oddechowego oraz żołądkowo-jelitowych czy zakażeń HIV (zmniejszanie transferu HIV-1 do limfocytów CD4+ przez kwasowe cząsteczki HMO) [Akkerman 2018, Doherty 2018, Oliveira 2015, Morrow 2004].

Na podstawie badań porównujących właściwości mleka matek z wysokim oraz niskim poziomem 2-FL uznano, iż 2-FL pełni istotną rolę m.in. w kolonizacji przewodu pokarmowego prawidłową mikrobiotą tj. *Bifidobacterium* i zmniejszeniem występowania *Streptococcus* [Lewis 2015]. Ponadto zapobiega występowaniu biegunki wywołanej przez bakterie z rodzaju *Campylobacter* u dzieci do 2. roku życia [Morrow 2004], a także może obniżać ryzyko alergii (w tym ryzyko wystąpienia AZS w wieku 2 lat u dzieci wysokiego ryzyka) [Sprenger 2017].

Badania wskazują również na rolę HMO w rozwoju mózgu u dzieci. Wcześniaki karmione mlekiem matki charakteryzowały się lepszym rozwojem w wieku 18 miesięcy oraz wyższym wskaźnikiem inteligencji w wieku 7 lat. Za korzystny wpływ HMO odpowiada prawdopodobnie kwas sialowy, którego stężenie w mózgu dzieci karmionych piersią jest znacząco wyższe w porównaniu do dzieci karmionych preparatami mlekozastępczymi. Zwiększone ilości tego kwasu zawierają membrany komórek mózgowych. Stężenie tego kwasu w mózgu człowieka jest od 2 do 4 razy większe niż u innych ssaków [Oliveira 2015, Kowalska 2015].

Żadne z innych niż Alfamino® HMO dostępnych preparatów mlekozastępczych AAF na polskim rynku nie zawiera w swoim składzie HMO. Dodawane są natomiast oligosacharydy z grupy galaktooligosacharydów (GOS) oraz fruktooligosacharydów (FOS). Pomimo udowodnionych korzyści z zawartości GOS i FOS w preparatach, należy podkreślić, iż strukturalnie nie są one zbliżone do HMO. W mleku kobiecym nie występują oligomery galaktozy i fruktozy. FOS są pochodzenia roślinnego (mogą być też syntetyczne), natomiast GOS otrzymywane są wyłącznie syntetycznie. FOS/GOS mają znacznie prostszą strukturę od HMO oraz nie są fukozylowane lub sialowane [Oliveira 2015, Bode 2012]. Jak wynika z danych klinicznych, GOS/FOS w porównaniu z HMO wykazują mniejszą selektywność względem prawidłowej mikrobioty, są mniej skuteczne w redukcji potencjalnie patogennych bakterii w przewodzie pokarmowym, a także są znacznie mniej efektywne w zwiększaniu liczby komórek układu odpornościowego [Comstock 2017, Hoeflinger 2015, EFSA 2010].

---

---

## Tłuszcze strukturalne

Tłuszczami strukturalnymi nazywane są substytuty tłuszczu mleka kobiecego (HMFS), tj. trójglicerydy kwasów tłuszczowych o zwiększonej zawartości kwasu palmitynowego w pozycji sn-2. Substytuty takie otrzymywane są syntetycznie w czasie jedno- lub wieloetapowych kontrolowanych procesów [Kowalska 2016].

W mleku kobiecym trójglicerydy stanowią 98-99% tłuszczów ogółem, a przeważającymi kwasami tłuszczowymi są: kwas palmitynowy (około 20%), oleinowy (około 35%), stearynowy (3-7%) oraz linolowy (5-9%) i alfa-linolenowy (około 2%). Najczęściej występującym trójglicerydem w mleku kobiecym (11,8%) jest glicerol z kwasem oleinowym zestryfikowanym w pozycji sn-1 i sn-3 i kwasem palmitynowym w pozycji sn-2 [Kowalska 2015, Bar-Yoseph 2013, Innis 1994]. Za bardzo ważną podkreśla się rolę kwasu palmitynowego w 60-70% estryfikowanego w pozycji sn-2 trójglicerydów. W przewodzie pokarmowym lipazy żołądkowa i trzustkowa oraz fosfolipaza A hydrolizują wyłącznie kwasy tłuszczowe na pozycji sn-1 i sn-3 trójglicerydu, w efekcie uwalniając je do światła jelita jako wolne kwasy tłuszczowe. Kwasy tłuszczowe usytuowane w pozycji sn-2 są wchłaniane w nabłonku jelita w formie monoglicerydu, a jego metabolizm zachodzi według innego mechanizmu niż dla kwasów z pozycji sn-1,3. Zatem usytuowanie kwasu palmitynowego w pozycji sn-2 uniemożliwia uwalnianie tego kwasu w wolnej postaci do światła jelita, którego obecność prowadzi do powstawania nierozpuszczalnych związków (mydeł) z wapniem i magnezem. Skutkiem tego jest m.in. zaburzone wchłanianie wapnia i magnezu, a zatem ryzyko niedostatecznej mineralizacji kostnej oraz zaburzenia w kształtowaniu układu kostnego niemowlaka [Kowalska 2016, Kowalska 2015, Bar-Yoseph 2013].

Udowodnioną korzyścią występowania w składzie mleka tłuszczów strukturalnych jest lepsza absorpcja samego tłuszczu oraz zmiękczenie stolców u niemowląt, w porównaniu do niemowląt karmionych preparatami mlekozastępczymi z naturalnymi tłuszczami roślinnymi. Zwiększenie zawartości kwasu palmitynowego w pozycji sn-2 zwiększa absorpcję zarówno tego kwasu, jak i wapnia, natomiast tworzenie się nierozpuszczalnych mydeł wapniowych prowadzi do powstawania twardych stolców. Liczne badania wskazują na prawdopodobny niekorzystny wpływ zwiększonej ilości trójglicerydów z kwasem palmitynowym zestryfikowanym w pozycji sn-1 lub sn-3 na mineralizację kości, poprzez hamowanie możliwości absorpcji wapnia z przewodu pokarmowego. Co więcej zwraca się uwagę na

---

---

możliwy korzystny wpływ tłuszczów strukturalnych na rozwój prawidłowej mikrobioty jelitowej niemowlaka, a w konsekwencji redukcję zakażeń, a także wpływ na poprawę zachowań neurobiologicznych dziecka (wczesny płacz dziecka) [Bar-Yoseph 2013].

Należy zaznaczyć, iż żadne z tłuszczy naturalnych (tłuszcz z mleka innych zwierząt, tłuszcz rybi czy roślinny) nie spełniają warunków podobieństwa do tłuszczów mleka kobiecego. Zatem, aby preparaty mlekozastępcze odpowiadały na potrzeby niemowląt, konieczne jest wzbogacanie ich o tłuszcze poddane odpowiednim modyfikacjom enzymatycznym [Kowalska 2016].

## 5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [AOTMiT 2016] 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 MZ] 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 2011] 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.

### 5.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji finansowych wywnioskowano, że obowiązującą praktyką kliniczną w leczeniu ciężkiej alergii na BMK lub złożonej nietolerancji na białka pokarmowe u niemowląt i dzieci jest podawanie diety

---

---

eliminacyjnej w postaci preparatów mlekozastępczych, których źródłem białka są wolne aminokwasy.

W Polsce u niemowląt i dzieci w populacji docelowej, w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [Obwieszczenie MZ], finansowane są obecnie wyłącznie diety eliminacyjne Neocate LCP®, Neocate Junior®, Nutramigen PURAMINO® oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR®. Refundowane są one 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* i dostępne są z odpłatnością ryczałtową. Produkty te składają się z mieszanin syntetycznych aminokwasów, które nie zawierają w swoim składzie HMO. Można zatem przyjąć, iż w Polsce w leczeniu dietetycznym populacji docelowej aktualnie finansowana jest klasa diet syntetycznych niezawierających oligosacharydów mleka kobyliczego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie powyższych informacji zdecydowano, iż potencjalnymi komparatorami dla produktu Alfamino® HMO w zdefiniowanej populacji docelowej są preparaty AAF stosowane w ramach diety eliminacyjnej stanowiące klasę diet syntetycznych niezawierających w swoim składzie HMO. Należy dodać, iż preparat Nutramigen PURAMINO® finansowany jest w populacji niemowląt i dzieci bez ograniczenia wiekowego, natomiast preparat Neocate LCP® finansowany jest w grupie niemowląt, a Neocate Junior® i Nutramigen PURAMINO JUNIOR® w grupie dzieci powyżej 1. roku życia.

Podsumowując, na podstawie przedstawionej powyżej analizy stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla Alfamino® HMO w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną oraz refundowanymi ze środków publicznych, są **preparaty mlekozastępcze oparte na mieszaninie aminokwasów**, do których aktualnie zalicza się następujące preparaty:

- ⊕ Neocate LCP®;



- 
- ⊕ Neocate Junior®;
  - ⊕ Nutramigen PURAMINO®;
  - ⊕ Nutramigen PURAMINO JUNIOR®.

## 5.2 Opis komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono sposób finansowania opcji terapeutycznych rozważanych jako potencjalne komparatory dla Alfamino® HMO.

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka komparatorów**

Nazwa, postać	Zawartość, smak	Wskazanie refundacyjne na podstawie opisu grup limitowych w <i>Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r.</i>	Dawkowanie (doustne)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Neocate LCP®, proszek	400 g, smak naturalny	Dieta eliminacyjna mlekozastępcza – mieszanka elementarna dla niemowląt	Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego	TAK <b><u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u></b> Postępowanie dietetyczne u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych <b><u>Poziom odpłatności dla powyższego wskazania:</u></b> Ryczałt
Neocate Junior®, proszek	400 g, smak neutralny	Dieta eliminacyjna mlekozastępcza – mieszanka elementarna dla dzieci >1. r.ż.	Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego	TAK <b><u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u></b> Postępowanie dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1. roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych <b><u>Poziom odpłatności dla powyższego wskazania:</u></b> Ryczałt
	400 g, smak truskawkowy			
	400 g, smak waniliowy			
Nutramigen PURAMINO®, proszek do przygotowania roztworu doustnego	400 g, smak naturalny	Dieta eliminacyjna mlekozastępcza – mieszanka elementarna dla niemowląt i dzieci	Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego	TAK <b><u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u></b> Stosowanie dietetyczne u niemowląt od urodzenia i dzieci z ciężką postacią alergii na białko mleka krowiego oraz nietolerancją różnego rodzaju żywności, u których zastosowanie w postępowaniu dietetycznym hydrolizatów o znacznym stopniu hydrolizy nie przyniosło efektu, a także w alergii na białko sojowe i w przypadkach, gdy wskazane jest zastosowanie mieszanki elementarnej zwyczajnej <b><u>Poziom odpłatności dla powyższego wskazania:</u></b> Ryczałt

Alfamino® HMO (preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów) w postępowaniu dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać	Zawartość, smak	Wskazanie refundacyjne na podstawie opisu grup limitowych w <i>Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r.</i>	Dawkowanie (doustne)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Nutramigen PURAMINO JUNIOR®, proszek	400 g	Dieta eliminacyjna mlekozastępcza – mieszanka elementarna dla dzieci >1. r.ż.	Indywidualne, uzależnione od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego chorego	<p>TAK</p> <p><b><u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u></b>            Postępowanie dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1. roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego, w alergii wielopokarmowej i innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta elementarna</p> <p><b><u>Poziom odpłatności dla powyższego wskazania:</u></b>            Ryczałt</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r.* oraz opisów środków spożywczych uzyskanych ze stron internetowych producentów poszczególnych produktów

---

## 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*).

Punkty końcowe istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii u chorych zidentyfikowano na podstawie danych przedstawionych w wytycznych klinicznych (szczegółowa charakterystyka została przedstawiona w rozdziale 3.6.1 [REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

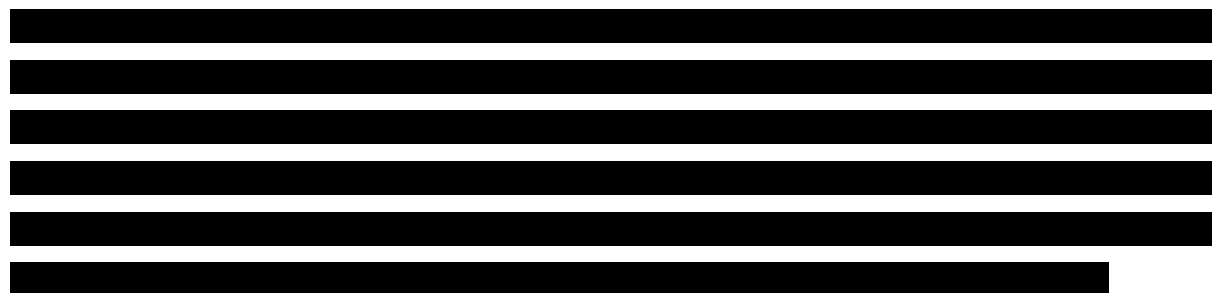
Wytyczne kliniczne wskazują jednoznacznie, że podstawowym celem leczenia chorych jest wyciszenie objawów nietolerancji/alergii, odpowiedni wzrost dziecka oraz prawidłowy rozwój umysłowy i fizyczny. W celu określenia skuteczności terapii niezbędne jest monitorowanie jej objawów, a także monitorowanie stężenia specyficznych IgE. W przypadku wprowadzania nowych preparatów AAF konieczna jest również ocena tolerancji produktu poprzez metodę wykonanie podwójnie zaślepionej próby prowokacji alergenem (DBPCFC).

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

- ⊕ ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (jakość snu, nastrój);
  - ⊕ ocena tolerancji preparatu i reakcji alergicznych;
  - ⊕ parametry antropometryczne;
  - ⊕ kontrola stężenia specyficznych IgE we krwi;
-

- ⊗ spożycie preparatu przez dziecko (wskazujące na odpowiednie spożycie energii, białka, tłuszczu, węglowodanów oraz akceptowalność produktów);
- ⊗ ocena stolca;
- ⊗ ocena wzdęć, ulewania i wymiotów;
- ⊗ ocena bezpieczeństwa.

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



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 interwencjami 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 zostanie przeprowadzona na podstawie 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 Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], *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* [Rozporządzenie MZ] 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.

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 produktu stosowanego w innych populacjach.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianego produktu przeszukane zostaną również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne

## **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 mlekozastępczego Alfamino® HMO względem diet syntetycznych, tj. preparatów AAF, finansowanych aktualnie w Polsce.

Należy zwrócić uwagę, iż preparaty mlekozastępcze nie stanowią produktów leczniczych, zatem do ich wprowadzenia do obrotu nie jest konieczne wykonanie szeregu badań klinicznych.

---

---

Produkt Alfamino® HMO o innowacyjnym składzie (zawierającym HMO oraz tłuszcze strukturalne), który został dopuszczony do obrotu w Polsce, jest nowym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Dlatego, biorąc pod uwagę powyższe, założono, że z wysokim prawdopodobieństwem nie zostaną odnalezione badania z zastosowaniem analizowanego produktu.

Postanowiono zatem porównać produkt Alfamino® (niezależnie od zawartości ww. dodatkowych składników preparatu) z innymi preparatami AAF finansowanymi w Polsce.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym poniżej:

- ⊕ **populacja:** pacjenci w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej;
  - ⊕ **interwencja:** preparat Alfamino® HMO;
  - ⊕ **komparatory:**
    - ⊕ preparaty mlekozastępcze AAF: Neocate LCP®, Neocate Junior®, Nutramigen PURAMINO®, Nutramigen PURAMINO JUNIOR®;
  - ⊕ **punkty końcowe** kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: ocena jakości życia (jakość snu, nastrój), ocena tolerancji preparatu i reakcji alergicznych, parametry antropometryczne, ocena spożycia preparatu, ocena stolca, wymioty, wzdęcia, ulewianie, ocena 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 produktu Alfamino<sup>®</sup> dostępne jest 1 badanie pierwotne w populacji docelowej [Nowak-Węgrzyn 2015]. Badanie oceniało hipoaergiczną preparatu Alfamino<sup>®</sup> w porównaniu z preparatem Neocate<sup>®</sup> w czasie randomizowanego, podwójnie zaślepionego I etapu badania (badanie typu *cross-over*). Dodatkowo w badaniu przeprowadzono otwarty etap oceniający wyłącznie preparat Alfamino<sup>®</sup> u dzieci, u których nie wystąpiły objawy alergii w czasie I etapu. W badaniu uczestniczyły niemowlęta od 2. miesiąca życia oraz dzieci do 12. roku życia.

Z uwagi na innowacyjny charakter preparatu, uznano, iż zasadnym jest wskazanie korzyści wynikających z zawartości w składzie takich składników jak HMO oraz tłuszcze strukturalne. W tym celu w analizie klinicznej przedstawione zostaną odpowiednie dane kliniczne.

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), europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>9</sup> (ADRReports), FDA (Agencja ds. Żywności i Leków), WHO UMC<sup>10</sup>, oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Należy jednak podkreślić, iż Alfamino<sup>®</sup> HMO nie jest lekiem, w związku z czym z dużym prawdopodobieństwem takie dane nie zostaną odnalezione we wskazanych powyżej źródłach. W tej sytuacji dodatkowa analiza bezpieczeństwa przedstawiona zostanie w zależności od dostępności do odpowiednich danych.

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie

---

<sup>9</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

<sup>10</sup> centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

---

---

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.

## 8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce preparatu Alfamino® HMO 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 Alfamino® HMO względem innych preparatów mlekozastępczych opartych na mieszaninie aminokwasów scharakteryzowanych w rozdziale 5.2 niniejszego opracowania.

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 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 Markowa. 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).

---

---

### 8.3. 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 Alfamino® HMO w populacji docelowej. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności. Najprawdopodobniej będą to literaturowe dane epidemiologiczne oraz dane refundacyjne, które umożliwią oszacowanie zużycia zasobów (pośrednio umożliwiając oszacowanie liczebności populacji docelowej).

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której preparat Alfamino® HMO nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu tym refundowane są jedynie pozostałe preparaty AAF. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której preparat Alfamino® HMO będzie finansowany ze środków publicznych. W scenariuszu nowym preparaty AAF wciąż pozostaną dostępną opcją. Ustalony zostanie podział rynku pomiędzy Alfamino® HMO a pozostałymi preparatami AAF.

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 Alfamino® HMO w przedstawionym wskazaniu.

---





										
--	--	---	---	--	--	--	--	--	--	--



Alfamino<sup>®</sup> HMO (preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów) w postępowaniu dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej – analiza problemu decyzyjnego



## 9.1 Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ

Tabela 7.  
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
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, 3.5.
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 .....	26
<b>Tabela 2. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT .....</b>	<b>33</b>
<b>Tabela 3. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....</b>	<b>36</b>
Tabela 4. Skład preparatu Alfamino® HMO .....	41
Tabela 5. Dawkowanie preparatu Alfamino® HMO.....	43
Tabela 6. Charakterystyka komparatorów .....	50
Tabela 7. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i> .....	64

---

## 11. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<b>Metodyka</b>	
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa 2016
GIS 2020	<i>Rejestr produktów specjalnego przeznaczenia żywieniowego Departamentu Żywności Prozdrowotnej Głównego Inspektoratu Sanitarnego</i> , <a href="http://rejestrzp.gis.gov.pl/index.php">http://rejestrzp.gis.gov.pl/index.php</a> (data dostępu: 07.12.2020 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, <a href="http://www.cochrane-handbook.org">www.cochrane-handbook.org</a>
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 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	Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, Dz.U. z 2010 r. Nr 136, Poz.914, z późn. Zm.
<b>Problem zdrowotny</b>	
Akkerman 2018	Akkerman R., Faas M. M., de Vos P., <i>Non-digestible carbohydrates in infant formula as substitution for human milk oligosaccharide functions: Effects on microbiota and gut maturation</i> , Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2018, 1-12 DOI: 10.1080/10408398.2017.1414030
Alfamino HMO 2020	Alfamino HMO, etykieta na opakowanie
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)
Bar-Yoseph 2013	Bar-Yoseph F., Lifshitz Y., Cohen T., <i>Review of sn-2 palmitate oil implications for infant health</i> , Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 2013, 89: 139-143
Bingemann 2018	Bingemann T.A., Sood P., Järvinen K.M., <i>Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome</i> , Immunol Allergy Clin N Am 2018, 38: 141-152
Bode 2012	Bode L., <i>Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama</i> , Glycobiology 2012, 22 (9): 1147-1162
Breborowicz 2015	Breborowicz A., Sobkowiak P., <i>Postępowanie diagnostyczne w alergii na białka mleka krowiego u dzieci</i> , Alergia Astma Immunologia 2015, 20 (1): 17-23
ICD-10 2019	ICD.Codes, <a href="https://icd.codes/icd10cm/Z9101">https://icd.codes/icd10cm/Z9101</a> (data dostępu: 08.03.2019 r.)
Canani 2013	Canani R.B., Nocerino R., Terrin G. i in., <i>Formula Selection for Management of Children with Cow's Milk Allergy Influences the Rate of Acquisition of Tolerance: A Prospective Multicenter Study</i> , J Pediatr 2013, 163: 771-7

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Caubet 2017	Caubet J.C., Szajewska H., Shamir R., Nowak-Wegrzyn A, <i>Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children</i> , <i>Pediatr Allergy Immunol</i> 2017, 28: 6-17
Comstock 2017	Comstock S. S., Li M., Wang M. i in., <i>Dietary Human Milk Oligosaccharides but Not Prebiotic Oligosaccharides Increase Circulating Natural Killer Cell and Mesenteric Lymph Node Memory T Cell Populations in Noninfected and Rotavirus-Infected Neonatal Piglets</i> , <i>The Journal of Nutrition</i> 2017, 147: 1041-1047
Czarnecka-Operacz 2012	Czarnecka-Operacz M., Sadowska-Potocka A., <i>Alergia pokarmowa a choroby skóry u niemowląt i małych dzieci</i> , <i>Pediatr Med. Rodz</i> 2012, 8 (1): 56-61
Czernecki 2002	Czernecki T., Targoński Z., <i>Alergeny i alergie pokarmowe</i> , <i>Żywność</i> 2002 1 (30): 19-33
Dellon 2018	Dellon E.S., Liacouras C.A., Molina-Infante J. i in., <i>Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference</i> , <i>Gastroenterology</i> 2018, 155 (4): 1022-1033
Doherty 2018	Doherty A. M., Lodge C. J., Dharmage S. C. I in., <i>Human Milk Oligosaccharides and associations with immune-mediated disease and infection in childhood: a systematic review</i> , <i>Front. Pediatr.</i> 2018, 6 (91): 1-8
Du Toit 2010	Du Toit G., Meyer R., Shan N. I in., <i>Identifying and managing cow's milk protein allergy</i> , <i>Arch Dis Child Educ Pract Ed</i> 2010, 95: 134-144
EFSA 2010	EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, <i>Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related Immunofortis® and strengthening of the baby's immune system pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006</i> , <i>EFSA Journal</i> 2010, 8 (2): 1-18
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
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> , <i>WAO Journal</i> 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> , <i>Clin Transl Allergy</i> 2016, 6 (1): 1-13
Guest 2016	Guest J.F., Weidlich D., Kaczmarek M. i in., <i>Relative cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula containing the probiotic Lactobacillus rhamnosus GG in managing infants with cow's milk allergy in Poland</i> , <i>ClinicoEconomics and Outcomes Research</i> 2016, 8: 307-316
Guest 2017	Guest J.F., Kobayashi R.H., Mehta V. i Neidich G., <i>Cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG in managing infants with cow's milk allergy in the US</i> , <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2017, DOI: 10.1080/03007995.2017.1400962
Gwoździewicz z 2018	Gwoździewicz K., Cichoń-Jarosz E., <i>Current understanding of allergic march and the role of eczema in its development</i> , <i>Postepy Hig Med Dosw (online)</i> , 2018, 72: 43-51
Hill 2018	Hill D., Spergel J., <i>The Atopic March: Critical Evidence and Clinical Relevance</i> , <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2018, 120(2): 131-137
Hoeflinger 2015	Hoeflinger J. L., Davis S. R., Chow J., Miller M. J., <i>In vitro impact of human milk oligosaccharides on Enterobacteriaceae growth</i> , <i>J Agric Food Chem</i> 2015, 63 (12): 3295-302
Howe 2014	Howe L., Franxman T., Teich E, Greenhawt M., <i>What affects quality of life among caregivers of food-allergic children?</i> , <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2014, 113: 69-74

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Innis 1994	Innis S. M., Dyer R., Nelson D. M., <i>Evidence that palmitic acid is absorbed as sn-2 monoacylglycerol from human milk by breast-fed infants</i> , Lipids 1994, 29: 541-545
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
Kowalska 2016	Kowalska D., Gruczyńska E., Bryś J., <i>Substytuty tłuszczu mleka kobiecego produkowane z tłuszczów zwierzęcych</i> , Zeszyty Problemowe Postępów Nauk Rolniczych 2016, 584: 47-60
Kowalska 2015	Kowalska D., Gruczyńska E., Bryś J., <i>Mleko matki – pierwsza żywność w życiu człowieka</i> , Probl Hig Epidemiol 2015, 96 (2): 387-398
Krauze 2015	Krauze A., <i>Alergia a białko mleka krowiego – postaciach kliniczne</i> , Alergia Astma Immunologia 2015, 20 (1): 12-16
Kunz 2000	Kunz C., Rudloff S., Baie W. I in., <i>Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects</i> , Annu. Rev. Nutr. 2000, 20: 699-722
Lewis 2015	Lewis Z. T., Totten S. M., Smilowitz J. T. I in., <i>Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants</i> , Microbiome 2015, 3(13): 1-21
Matteis 2020	Matteis A., Pagliaro G., Corleto V.D. i in., <i>Eosinophilic Esophagitis in Children: Clinical Findings and Diagnostic Approach</i> , Curr Pediatr Rev. 2020, 16 (3): 206-214
Mennini 2020	Mennini M., Fiocchi A.G., Cafarotti A. i in., <i>Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: Literature review and proposal of a management protocol</i> , World Allergy Organ J. 2020, 13 (10): 100471
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, 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
Morita 2013	Morita H., Nomura I., Matsuda A. i in., <i>Gastrointestinal Food Allergy in Infants</i> , Allergology International. 2013, 62: 297-307
Morrow 2004	Morrow A. L., Ruiz-Palacios G. M., Altaye M. I in., <i>Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants</i> , J Pediatr 2004, 145: 297-303
Nowacki 2013	Nowacki Z., <i>Alergia pokarmowa jako przyczyna wyprysku atopowego</i> , Przegląd Lekarski 2013, 70 (12): 1061-1064
Nowak-Węgrzyn 2015	Nowak-Węgrzyn A., Czerkies L. A., Collins B., Saavedra J. M., <i>Evaluation of hypoallergenicity of a new, amino acid-based formula</i> , Clinical Pediatrics 2015, 54 (3): 264-272
Nowak-Węgrzyn 2020	Nowak-Węgrzyn A., Berin M.C. i Mehr S., <i>Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome</i> , J Allergy Clin Immunol Pract 2020, 8 (1): 24-35
Oliveira 2015	Oliveira D., Wilbey R. A., Grandison A. S., Roseiro L., <i>Milk oligosaccharides: A review</i> , International Journal of Dairy Technology 2015, 68 (3): 305-321
Rogowska 2012	Rogowska A., <i>Eozynofilowe choroby przewodu pokarmowego</i> , Gastroenterologia Kliniczna 2012, tom 4, nr 3: 105-116
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

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Skypala 2010	Skypala I., <i>Nadwrażliwość pokarmowa – alergia i nietolerancja pokarmowa</i> , 2010, rozdział 7, 53-57
Sprenger 2017	Sprenger N., Odenwald H., Kukkonen A. K. I in., <i>FUT2-dependent breast milk oligosaccharides and allergy at 2 and 5 years of age in infants with high hereditary allergy risk</i> , <i>Eur J Nutr</i> 2017, 56 (3): 1293-1301
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
Vandeplas 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> , <i>Arch Dis Child</i> 2007, 92: 902-908
Zdanowicz 2020	Zdanowicz K., Kucharska M., Sobaniec-Lotowska M.E. i in., <i>Eosinophilic Esophagitis in Children in North-Eastern Poland</i> , <i>J Clin Med</i> . 2020, 9 (12): 3869
<b>Wytyczne kliniczne</b>	
AAAAI 2014	Sampson H. A., Aceves S., Allan Bock S. i in., <i>Food allergy: A practice parameter update – 2014</i> , <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2014, 134 (5): 1116-1125
ASCIA 2020	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, <i>Guide for Milk Substitutes in Cow's Milk Allergy</i> , <a href="https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCIA_HP_Guide_CMA_Milk_Substitut es_2020.pdf">https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCIA_HP_Guide_CMA_Milk_Substitut es_2020.pdf</a> (data dostępu: 07.12.2020)
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> , <i>Clinical Et Experimental Allergy</i> 2014, 44: 642-672
EAACI 2014	Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. i in., <i>Diagnosis and management of food allergy: EAACI Guidelines</i> , <i>Allergy</i> 2014, 73-116
ENH NHS 2020	East and North Hertfordshire National Health Service, <i>Healthcare professional guidance: Cow's milk protein allergy in infants</i> , 2020
ESPGHAN 2012	Rybak A., <i>Alergia na białko mleka krowiego w praktyce – zalecenia Komitetu Żywności</i> ESPGHAN, <i>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> , <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> 2012, 55: 221-229
GM NHS 2020	Greater Manchester National Health Service, <i>Prescribing infant formula for cow's milk protein allergy in primary care</i> , 2020, <a href="http://gmmmg.nhs.uk/docs/guidance/GMMMG-CMPA-final-3-0.pdf">http://gmmmg.nhs.uk/docs/guidance/GMMMG-CMPA-final-3-0.pdf</a> (data dostępu: 07.12.2020)
IAP 2020	Matthai J., Sathisekharan M., Poddar U. i in., <i>Guidelines on Diagnosis and Management of Cow's Milk Protein Allergy</i> , <i>Indian Pediatrics</i> 2020, 57: 723-729
Lancashire NHS 2017	Midlands and Lancashire Commissioning Support Unit, <i>Prescribing Guidelines for Specialist Infant Formula Feeds</i> , December 2017: 1-14
PM NHS 2020	Pan-Mersey National Health Service, <i>Prescribing Guidelines for Specialist Infant Formula Feeds in Lactose Intolerance and Cows' Milk Protein Allergy</i> , 2020, <a href="https://www.panmerseyapc.nhs.uk/media/1192/infant_formula.pdf">https://www.panmerseyapc.nhs.uk/media/1192/infant_formula.pdf</a> (data dostępu: 07.12.2020)
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
<b>Rekomendacje finansowe</b>	

Odwołanie	Opis bibliograficzny
PHARMAC 2017	PHARMAC 2017, <i>Special Foods Subcommittee of the Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i> , 2017, <a href="https://pharmac.govt.nz/assets/ptac-special-foods-subcommittee-minutes-2017-12.pdf">https://pharmac.govt.nz/assets/ptac-special-foods-subcommittee-minutes-2017-12.pdf</a> (data dostępu: 04.08.2021 r.)
PHARMAC 2021	PHARMAC 2021, <a href="https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/consultation-2021-04-06-sustagen/">https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/consultation-2021-04-06-sustagen/</a> ; <a href="https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-2021-06-02-sustagen/">https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-2021-06-02-sustagen/</a> (data dostępu: 04.08.2021 r.)
HAS 2017	Haute Autorité de Santé, Commission Nationale d'Evaluation des Dospisitifs Medicaux et des Technologies de Sante, Avis de la CNEDiMTS, Alfamino, aliment dietetique destine a des fins medicales speciales pour nutrition orale, 21 novembre 2017
PBAC 2015a	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, Amino Acid Synthetic Formula oral liquid: powder, 400 g Alfamino® Junior, Nestle Australia Ltd, March 2015 PBAC Meeting
PBAC 2015b	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, Amino Acid Synthetic Formula supplemented with long chain polyunsaturated fatty acids and medium chain triglycerides oral liquid: powder, 400 g Alfamino® and Alfamino® Junior, Nestle Australia Ltd, November 2015 PBAC Meeting
Stanowisko Rady Przejrzystości i nr 15/2012	AOTMiT, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 15 z dnia 26 marca 2012 r. w zakresie zasadności zakwalifikowania leku Nutramigen AA®, preparat złożony, we wskazaniu: „stosowanie dietetyczne u niemowląt od urodzenia i dzieci z ciężką postacią alergii na białko mleka krowiego oraz nietolerancją różnego rodzaju żywności, u których zastosowanie w postępowaniu dietetycznym hydrolizatów o znacznym stopniu hydrolizy nie przyniosło efektu, a także w alergii na białko sojowe i w przypadkach, gdy wskazane jest zastosowanie mieszanki elementarnej zwyczajnej”</i> , jako świadczenia gwarantowanego
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 77/2012	AOTMiT, <i>Rekomendacja nr 77/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 8 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Advance, dieta - preparat złożony, proszek 400 g puszka; we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych</i>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 78/2012	AOTMiT, <i>Rekomendacja nr 78/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 8 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate LCP, dieta - preparat złożony, proszek 400 g puszka; we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych</i>