



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**HCU Anamix Junior, HCU Anamix Infant,  
HCU Cooler, HCU Express, HCU Lophlex LQ,  
HCU gel, HCU LV  
we wskazaniu homocystynuria**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.1.2022

Data ukończenia: 2.03.2022 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913, z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1781).

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

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

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

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

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

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

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

## Wykaz skrótów

<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse effects)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BDA</b>	British Dietetic Association
<b>CBS</b>	β-syntaza cystationiny (cystathionine-β-synthase)
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EBM</b>	Evidence Based Medicine
<b>E-HOD</b>	European network and registry for Homocystinurias and methylation Defects
<b>ESPGHAN</b>	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
<b>HCU</b>	Homocystynuria
<b>HCY</b>	Homocysteina
<b>LCPUFA</b>	Długołańcuchowe, wielonienasycone kwasy tłuszczowe (long-chain polyunsaturated fatty acids).
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RMD</b>	zaburzenia remetylacji (remethylation disorders)
<b>Śsspż</b>	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniodawcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji .....	8
<b>4. Interwencja oceniana .....</b>	<b>9</b>
4.1. Technologia oceniana .....	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	14
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>15</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....</b>	<b>17</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>20</b>
<b>8. Alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>21</b>
<b>9. Wskazanie dowodów naukowych.....</b>	<b>24</b>
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	24
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	25
9.3. Dodatkowe informacje.....	25
9.4. Ograniczenia badań i analizy .....	27
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 28</b>	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	28
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	30
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>31</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>34</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>36</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	36

# 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR), 4.01.2022  
i znak pisma zlecającego: PLD.45341.1325.2021.1.AB

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego HCU Anamix Junior, HCU Anamix Infant, HCU Cooler, HCU Express, HCU Lophlex LQ, HCU gel, HCU-LV. sprowadzane z zagranicy w oparciu o art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2020 r. poz. 2021 z późn. zm.)

---

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

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

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

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

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

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

---

Analizowane technologie medyczne:

- HCU Anamix Junior
  - HCU Anamix Infant
  - HCU Cooler
  - HCU Express
  - HCU Lophlex LQ
  - HCU gel
  - HCU-LV
- 

Do finansowania we wskazaniu:

- homocystynuria
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem znak: PLD.45341.1325.2021.1.AB, z dn. 4.01.2022 r. Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- **HCU Anamix Junior**
- **HCU Anamix Infant**
- **HCU Cooler**
- **HCU Express**
- **HCU Lophlex LQ**
- **HCU gel**
- **HCU-LV**

we wskazaniu: homocystynuria.

Wg danych przekazanych w piśmie, we wskazaniu homocystynuria oprócz ocenianych interwencji prowadzono w 2021 r. w ramach importu docelowego także śsspż: Milupa Hom 2 Prima, Milupa Hom 2 Secunda. W dniu 25.02.2022 r. pismem znak: PLD.46434.1325.2021.3.AB Minister Zdrowia przekazał dodatkowe dane dotyczące refundacji Milupa Hom 2 Prima i Milupa Hom 2.

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### ICD-10: E72.1 Zaburzenia przemian aminokwasów zawierających siarkę

##### Definicja

Homocystynuria klasyczna należy do zaburzeń metabolizmu aminokwasów siarkowych i jest spowodowana deficytem deficytem  $\beta$ -syntazy cystationiny (ang. cystathionine- $\beta$ -synthase, CBS). Jest uwarunkowana genetycznie.

Źródło: PBPN 2019, <https://www.mp.pl/pediatric/artykuly-wytyczne/postepy/167768.postepy-w-medycynie-metabolicznej-w-2016-roku>, raport OT.4311.24.2020 FruitiVits

##### Rozpoznanie

Homocystynuria jest rozpoznawana zwykle w dzieciństwie lub we wczesnej młodości. W celu rozpoznania stosuje się metody diagnostyczne o charakterze testów *second-tier*, w tym oznaczanie w „suchej” kropli krwi całkowitej homocysteiny, kwasu metylomalonowego i kwasu metylocytrynowego. Prowadzi się również diagnostykę genetyczną obejmującą poza badaniami w kierunku polimorfizmów genu MTHFR identyfikację mutacji innych genów związanych z metabolizmem metioniny w celu potwierdzenia lub wykluczenia homocystynurii w przypadku dużego stężenia tHcy (>100  $\mu\text{mol/l}$ ) w pobieranym na czczo osoczu.

Diagnostyka klasycznej homocystynurii jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2019-2022.

Źródło: PBPN 2019, <https://www.mp.pl/pediatric/artykuly-wytyczne/postepy/167768.postepy-w-medycynie-metabolicznej-w-2016-roku>; <https://www.mp.pl/pediatric/artykuly-wytyczne/postepy/167768.postepy-w-medycynie-metabolicznej-w-2016-roku>, raport OT.4311.24.2020 FruitiVits

##### Obraz kliniczny

Homocystynuria objawia się nieprawidłowym rozwojem kości (wygląd Marfano – podobny, osteoporoza), wadami wzroku (postępująca wysoka krótkowzroczność, zwężenie soczewek) i zaburzeniami neurologicznymi (padaczka, niepełnosprawność intelektualna), a także wiąże się ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnej miażdżycy (zwłaszcza udaru mózgu) oraz zakrzepicy żyłnej. Wyróżnia się postać pirydoksyno-zależną i pirydoksynoniezależną (o gorszym rokowaniu). Jest to choroba o podstępny przebiegu.

Źródło: PBPN 2019, raport OT.4311.24.2020 FruitiVits

##### Epidemiologia

Częstość występowania klasycznej homocystynurii (HCY) szacuje się na około 1:100 000-200 000. W Polsce odnotowano kilkadziesiąt przypadków.

Źródło: PBPN 2019, raport OT.4311.24.2020 FruitiVits

##### Leczenie

Dotychczas w ramach leczenia zalecano stosowanie (w zależności od tego, czy dana postać odpowiada na pirydoksynę) odpowiednio witaminy B6 lub betainy bezwodnej wraz z ograniczeniem zawartości metioniny w diecie. Jednak skuteczność takiego postępowania w zmniejszaniu stężenia homocysteiny i poprzez to w zapobieganiu poważnym powikłaniom homocystynurii, w tym głównie epizodom zatorowo-zakrzepowym, często jest ograniczona.

Źródło: <https://www.mp.pl/pediatric/artykuly-wytyczne/postepy/167768.postepy-w-medycynie-metabolicznej-w-2016-roku>, raport OT.4311.24.2020 FruitiVits

##### Rokowanie

Choroba wiąże się z wieloma powikłaniami, m.in. zmianami zakrzepowozatorowymi zagrażającymi życiu.

Źródło: PBPN 2019, raport OT.4311.24.2020 FruitiVits

## 3.2. Liczebność populacji

Według danych MZ przekazanych AOTMiT pismem znak PLD.45341.1325.2021.1.AB, z dn. 4.01.2022 r. liczba pacjentów wnioskujących w 2021 r. o poszczególne śsspz będące przedmiotem niniejszej oceny wynosiła od 1 do 8 pacjentów, w zależności od danego śsspz. Szczegóły przedstawiono w Tabeli 19, rozdz. 10.1.

Ponadto, w celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniem homocystynuria. Oszacowania eksperta przedstawia poniższa tabela.

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

Wskazanie	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej	
	Liczba rozpoznanych przypadków ≤ 18 r. ż. w Polsce	Liczba rozpoznanych przypadków u osób dorosłych
homocystynuria	Ok. 30-35*	Ok. 30*

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



## 4. Interwencja oceniana

### 4.1. Technologia oceniana

Oceniane środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, tj. preparaty HCU Anamix Junior, HCU Anamix Infant, HCU Cooler, HCU Express, HCU Lophlex LQ, HCU gel, HCU LV, przeznaczone są do stosowania u pacjentów z homocystynurią. Zawierają mieszanke aminokwasów bez metioniny, z czego wszystkie zawierają cystynę, natomiast jedynie HCU Anamix Infant zawiera kwas L-glutaminowy. Ponadto w ich skład wchodzi węglowodany, witaminy i minerały i pierwiastki śladowe. Śspż HCU Cooler dodatkowo zawiera kwas dokozaheksaenowy (DHA). HCU Anamix Infant i HCU Anamix Junior dodatkowo mają w swoim składzie tłuszcze (w tym kwas dokozaheksaenowy) oraz błonnik. Większość ocenianych śspż jest w postaci proszku, jedynie HCU Cooler i HCU Loplex LQ 10 są w postaci płynu.

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

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

<b>Nazwa produktu</b>	HCU Anamix Junior
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	HCU Anamix Junior nie zawiera metioniny, zbilansowana mieszanka innych niezbędnych i nieistotnych aminokwasów, węglowodanów, tłuszczu (w tym kwasu dokozaheksaenowego), witamin, minerałów, pierwiastków śladowych i błonnika. O neutralnym smaku. Saszetka 36 g
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Proszek do sporządzania roztworu doustnego.
<b>Zalecenia</b>	Do stosowania pod nadzorem lekarza. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Nie nadaje się jako jedyne źródło pożywienia. Nie nadaje się w przypadku zaburzeń metabolicznych innych niż HCU. Musi być uzupełniony źródłem naturalnego białka, płynów i innych składników odżywczych w ilościach przepisanych przez lekarza, aby zapewnić odpowiednią ilość metioniny, płynów i ogólne potrzeby żywieniowe pacjenta.
<b>Wskazania</b>	Do postępowania dietetycznego w potwierdzonej homocystynurii (HCU) u dzieci w wieku 1-10 lat.
<b>Dawkowanie</b>	Do ustalenia przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Nutricia

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

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

<b>Nazwa produktu</b>	HCU Anamix Infant
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	HCU Anamix Infant to odżywka dla niemowląt w proszku, niezawierająca metioniny, zawierająca niezbędne i nieistotne aminokwasy, węglowodany, tłuszcze, błonnik, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe.
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Proszek do sporządzania roztworu doustnego.
<b>Zalecenia</b>	Do stosowania pod ścisłym nadzorem lekarza. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Nie nadaje się do stosowania jako jedyne źródło pożywienia. Ten produkt nie powinien być stosowany jako jedyne źródło białka, ale musi być podawany w połączeniu ze źródłem białka, np. mlekiem matki lub specjalnymi preparatami do początkowego żywienia niemowląt w celu dostarczenia metioniny, płynów i zaspokojenia ogólnych potrzeb żywieniowych niemowlęcia w ilościach zaleconych przez lekarza lub dietetyka.
<b>Wskazania</b>	Do postępowania dietetycznego u niemowląt oraz u małych dzieci jako uzupełnienie diety <sup>1</sup> .
<b>Dawkowanie</b>	Do ustalenia przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Nutricia

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

<sup>1</sup> Według informacji z polskiej strony producenta: Do postępowania dietetycznego u niemowląt od urodzenia do ukończenia 1. roku życia oraz u dzieci w wieku do 3 lat jako uzupełnienie diety: <https://nutricia.pl/produkt/hcu-anamix-infant>

**Tabela 4. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego HCU Cooler**

<b>Nazwa produktu</b>	HCU Cooler
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	<p>Gotowy do spożycia, wolny od metioniny substytut białka, zawierający niezbędne i nieistotne aminokwasy, węglowodany, witaminy, minerały, pierwiastki śladowe i kwas dokozaheksaenowy (DHA). Z cukrem i słodzikiem. Dostępny w różnych smakach.</p> <p>HCU cooler10 (87 ml) = 10 g ekwiwalent białka HCU cooler15 (130 ml) = 15 g ekwiwalent białka HCU cooler20 (174 ml) = 20 g ekwiwalent białka Saszetka 25 g lub 34 g</p>
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Płyn gotowy do spożycia
<b>Zalecenia</b>	<p>Może być podawany wyłącznie dzieciom z potwierdzoną homocystynurią pod ścisłym nadzorem lekarskim. Dietę należy uzupełnić w naturalne białko, wodę i inne składniki odżywcze w określonych ilościach. Nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia. Wyłącznie do stosowania dojelitowego.</p>
<b>Wskazania</b>	Do postępowania dietetycznego w homocystynurii od 3 lat wzwyż.
<b>Dawkowanie</b>	Do ustalenia przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Vitaflor

Źródło: [https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/hcu\\_cooler\\_app.pdf](https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/hcu_cooler_app.pdf)

**Tabela 5. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego HCU Express**

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

Źródło: [https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/hcu\\_express.pdf](https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/hcu_express.pdf)

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

<b>Nazwa produktu</b>	HCU Lophlex LQ
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	<p>HCU Lophlex LQ to wolny od metioniny płyn zawierający zbilansowaną mieszankę innych niezbędnych i nieistotnych aminokwasów, witamin, pierwiastków śladowych i niektórych minerałów, zawierający mieszane soki owocowe (z koncentratu) i naturalne aromaty. Z cukrami i słodzikami. Zawiera kwas dokozaheksaenowy (DHA). Dostępny w smaku Juicy Berries.</p> <p>HCU Lophlex LQ 10 = 10 g ekwiwalent białka HCU Lophlex LQ 20 = 20 g ekwiwalent białka Saszetka 62,5 ml Saszetka 125 ml</p>
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Napój o smaku owoców leśnych.

<b>Zalecenia</b>	Do stosowania pod nadzorem lekarza. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Produkt ten nie powinien być stosowany jako jedyne źródło białka, ale musi być uzupełniony o źródła naturalnego białka, płynów i innych składników odżywczych w ilościach wskazanych przez lekarza, aby zapewnić pacjentowi odpowiednią ilość metioniny, płynów i ogólnych wymagań żywieniowych pacjenta. Do stosowania wyłącznie przez osoby z potwierdzoną homocystynurią. Zawiera tylko śladowe ilości sodu, potasu i chlorku
<b>Wskazania</b>	Do postępowania dietetycznego w przypadku homocystynurii u dzieci od czwartego roku życia i dorosłych <sup>2</sup> .
<b>Dawkowanie</b>	Nie podano
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Nutricia

Źródło: <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/hcu-lophlex-lq-10.html>

**Tabela 7. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego HCU gel**

<b>Nazwa produktu</b>	HCU gel
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Niearomatyzowany sproszkowany substytut białka bez metioniny zawierający niezbędne i nieistotne aminokwasy, węglowodany, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe. HCU gel (24 g) = 10 g ekwiwalent białka Saszetka 24 g.
<b>Postać farmaceutyczna</b>	proszek
<b>Zalecenia</b>	Może być podawany wyłącznie dzieciom z potwierdzoną homocystynurią pod ścisłym nadzorem lekarskim. Dietę należy uzupełnić w naturalne białko, wodę i inne składniki odżywcze w określonych ilościach. Nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia. Wyłącznie do stosowania dojelitowego.
<b>Wskazania</b>	Do postępowania dietetycznego w homocystynurii od 6 miesięcy do 10 lat.
<b>Dawkowanie</b>	Do ustalenia przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Vitaflor

Źródło: [https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/hcu\\_gel\\_app.pdf](https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/hcu_gel_app.pdf)

**Tabela 8. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego HCU LV**

<b>Nazwa produktu</b>	HCU LV
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Zawiera cukry i słodziki. Mieszanka aminokwasów bez metioniny z witaminami, minerałami i pierwiastkami śladowymi. Saszetka 27,8 g
<b>Postać farmaceutyczna</b>	proszek
<b>Zalecenia</b>	Do stosowania pod nadzorem lekarza. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Nie nadaje się do stosowania jako jedyne źródło pożywienia. Nie powinien być stosowany jako jedyne źródło białka, ale musi być podawany w połączeniu ze źródłem białka w celu uzupełnienia metioniny, płynów i ogólnych wymagań żywieniowych pacjenta w ilościach zaleconych przez lekarza lub dietetyka. HCU LV zawiera jedynie śladowe ilości sodu, potasu i chlorków.
<b>Wskazania</b>	Do postępowania dietetycznego w przypadku hipermetioninemii lub homocystynurii niereagującej na witaminę B6 u dzieci w wieku 8 lat i starszych oraz u dorosłych
<b>Dawkowanie</b>	Nie podano
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Nutricia

Źródło: <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/hcu-lv.html>

<sup>2</sup> Według informacji z polskiej strony producenta: Do postępowania dietetycznego u dzieci powyżej 4. roku życia, dorosłych, w tym kobiet w ciąży <https://nutricia.pl/produkt/hcu-lophlex-lq>

Tabela 9. Skład środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Składnik w 100 g produktu	Jednostka	HCU Anamix Junior	HCU Anamix Infant	HCU Cooler	HCU Express	HCU Lophlex LQ 10*	HCU gel	HCU LV
<b>Wartość energetyczna</b>	kcal	375	466	75	297	96	339	314
<b>Tłuszcze łącznie</b>	g	12,5	23,0	0,9	0,20	0,35	0,05	0,7
<b>w tym tłuszcze nasycone</b>	g	2,0	7,7	0,2	0,00	0,08	0,00	0,18
<b>Węglowodany w tym cukry</b>	g	30	50,1	5,1	13,7	7	42,9	5
<b>Błonnik</b>	g	11,2	3,7	-	-	0,4		0,15
<b>Białko</b>	g	28,0	13,1	11,5	60	16	41,7	72
<b>Sól</b>	g	-	-	0,15	0,508	<0,025	0,95	<0,01
<b>Witaminy i minerały</b>								
<b>Witamina A (retinol)</b>	mg RE	420	0,408	0,150	0,832	0,228	0,600	0,819
<b>Witamina D</b>	mg	21,0	0,0112	0,0058	0,0132	0,0064	0,0146	0,0102
<b>Witamina E (tokoferol)</b>	mg α-TE	8,4	9,23	3,0	15,6	2,5	9,0	9,2
<b>Witamina K</b>	mg	14,0	0,0373	0,014	0,100	0,0199	0,041	0,072
<b>Witamina C</b>	mg	42,0	48,9	21,0	0,108	14,2	63	51,2
<b>Tiamina</b>	mg	0,73	0,51	0,40	2,0	0,34	1,0	1,2
<b>Ryboflawina</b>	mg	0,73	0,51	0,44	2,3	0,4	1,2	1,4
<b>Witamina B6</b>	mg	0,73	0,51	0,50	2,8	0,46	1,1	1,7
<b>Niacyna</b>	mg	2,0	2,33	2,0	24,8	5,7	14	20,5
<b>Kwas foliowy</b>	mg	210	0,0055	0,058	0,400	0,096	0,208	0,717
<b>Witamina B12</b>	mg	1,3	0,00121	0,0009	0,0048	0,0014	0,002	0,0051
<b>Kwas pantotenowy</b>	mg	4,2	2,81	1,1	8,0	1,4	5,0	5,1
<b>Biotyna</b>	μg	11,2	18,2	7,5	188	42,7	25	0,154
<b>Sód</b>	mg mmol	308 (13,4)	191 (8,31)	60 (2,6)	508 (22)	<20 (<5)	379 (16,3)	<10 (<55)
<b>Chlorek</b>	mg mmol	448 (12,6)	355 (10,2)	80 (2,2)	728 (20,4)	<20 (<5)	583 (16,3)	<5 (<1)
<b>Potas</b>	mg mmol	490 (12,5)	505 (12,9)	140 (3,5)	940 (23,6)	80 (2)	938 (23,5)	<25 (<1)
<b>Wapń</b>	mg mmol	1078 (26,9)	410 (10,2)	230 (5,8)	1196 (30)	285 (7,1)	1083 (27,1)	1136 (28,4)
<b>Fosfor</b>	mg mmol	708 (22,8)	300 (9,69)	205 (6,6)	1068 (33,6)	221 (7,1)	825 (26,4)	881 (28,4)
<b>Magnez</b>	mg mmol	123 (5,1)	58,3 (2,4)	6,3 (2,6)	376 (15,6)	85,6 (3,6)	167 (6,8)	306 (12,7)
<b>Żelazo</b>	mg	10,9	7,92	4,2	21,6	4,2	14	15,4
<b>Cynk</b>	mg	0,62	5,59	3,2	21,6	3,1	11	11,3
<b>Miedź</b>	mg	5,3	0,42	0,42	2,2	0,42	0,80	1,5
<b>Fluorek</b>	mg	139	-	-	-	0	-	0

Składnik w 100 g produktu	Jednostka	HCU Anamix Junior	HCU Anamix Infant	HCU Cooler	HCU Express	HCU Lophlex LQ 10*	HCU gel	HCU LV
Selen	µg	30,8	17,7	15	88	21,4	35	76,8
Mangan	mg	1,0	0,029	0,29	3,2	0,42	1,7	1,5
Chrom	µg	11,2	14,0	8,0	88	8,5	71	30,7
Molibden	µg	28,0	12,1	13,0	144	20	50	71,7
Iod	µg	-	97,9	49	252	46,7	138	168
<b>Aminokwasy</b>								
L-alanina	g	1,40	0,64	0,61	2,93	0,94	2,05	3,3
L-arginina	g	2,25	1,09	1,01	4,86	1,2	3,41	5,7
Kwas L-asparaginowy	g	2,00	0,93	1,35	6,51	1,38	4,56	4,7
L-cystyna	g	1,50	0,41	0,41	1,92	0,78	1,37	2,1
L-glutamina	g	2,60	0,13	0,00	5,70	0	4,02	6,9
Kwas L-glutaminowy	g	-	1,22	-	-	-	-	-
Glicyna	g	2,13	0,99	0,89	4,20	1,28	3,00	5
L-histydyna	g	1,22	0,62	0,64	3,05	0,68	2,14	3,2
L-izoleucyna	g	2,10	0,98	0,95	4,50	1,08	3,21	5,1
L-leucyna	g	3,46	1,67	1,65	7,80	1,84	5,57	8,7
L-lizyna	g	2,44	1,14	1,07	5,03	1,24	3,59	5,9
L-metionina	g	0	0	0	0	0	0	0
L-fenylalanina	g	1,50	0,74	0,74	3,48	0,8	2,48	3,8
L-prolina	g	2,52	1,18	0,93	4,43	1,62	3,13	6,2
L-seryna	g	1,57	0,73	0,71	3,42	1,1	2,40	3,8
L-treonina	g	2,00	0,82	0,73	3,42	0,9	2,44	4,2
L-tryptofan	g	0,5	0,33	0,32	1,50	0,36	1,07	1,7
L-tyrozyna	g	1,6	0,74	0,73	3,48	1,32	2,46	3,8
L-walina	g	2,3	1,07	1,05	4,98	1,16	3,53	5,5
L-karnityna	mg	24,0	10,1	13	64	7,2	46	34
tauryna	mg	49,0	30,0	25	132	54	92	256
<b>Inne</b>								
cholina	mg	224	146	115	600	122	279	437
inozytol	mg	56,0	97,9	-	-	32,5	-	117
osmolalność	mOsm/kg H <sub>2</sub> O	1340	-	1550 mOsm/kg	**	2460	24 g + 30 ml = 3000 mOsm/kg 24 g + 80 ml = 1540 mOsm/kg	-

\* zawartość na 100 ml

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

Źródło: [https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/hcu\\_gel\\_app.pdf](https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/hcu_gel_app.pdf);  
[https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/hcu\\_express.pdf](https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/hcu_express.pdf);  
[https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/hcu\\_cooler\\_app.pdf](https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/hcu_cooler_app.pdf); <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/hcu-lv.html>; <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/hcu-lophlex-lq-10.html>; [https://nutricia.com.au/paediatrics/wp-content/uploads/sites/6/2021/10/HCU\\_Anamix\\_Infant.pdf](https://nutricia.com.au/paediatrics/wp-content/uploads/sites/6/2021/10/HCU_Anamix_Infant.pdf);  
[https://www.chemist.net/pub/media/catalog/product/file/HCU\\_Anamix\\_Junior\\_ds19359\\_1.pdf](https://www.chemist.net/pub/media/catalog/product/file/HCU_Anamix_Junior_ds19359_1.pdf);

## **4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą**

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

W 2013 r. przedmiotem oceny Agencji był HCU Express 15 – BIP Agencji 184/2013<sup>3</sup>: pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. oraz pozytywna Rekomendacja nr 57/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. Prezesa AOTM we wskazaniu: homocystynuria dla pacjentów nie odpowiadających na pirydoksynę.

Pozostałe wymienione wyżej śsspż nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

---

<sup>3</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=1300>

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

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

Tabela 10. Opinia eksperta klinicznego

Ekspert	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<p>Postać druga (przypr. analityka AOTMIT: homocystynurii klasycznej), nieodpowiadająca na podawanie witaminy B6 (głównie występująca w populacji polskiej) – jest to postać, w której jedynym sposobem postępowania terapeutycznego jest obniżenie stężenia metioniny (i powstającej z niej homocysteiny) na drodze modyfikacji diety.</p> <p>Leczenie dietetyczne ma na celu zmniejszenie ilości kumulującej się homocysteiny poprzez zmniejszenie ilości jej prekursora – metioniny. Wprowadzone wcześniej, pozwala, u znacznej części pacjentów jako jedyne stosowane, dobrze kontrolować stężenie metioniny i homocysteiny. Wprowadzanie późne tj. u pacjentów objawowych jest najczęściej niewystarczające, ale też trudne w realizacji (w tym z powodu przyzwyczajenia smakowych pacjentów, czy już występującego opóźnienia rozwoju). Konieczne jest tutaj (ale także u części pacjentów uprzednio leczonych jedynie dietetycznie) stosowanie betainy, która obniżając stężenie homocysteiny podwyższa wtórnie stężenie metioniny, co tym bardziej wymaga starannego przestrzegania zaleceń dietetycznych ograniczających podaż tego aminokwasu tj. stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego wolnych od metioniny.(...)</p> <p>Zmniejszenie podaży szkodliwej metioniny teoretycznie realizowane może być poprzez izolowane zmniejszenie podaży białka naturalnego w codziennej diecie, jednakże u większości pacjentów (w tym najmłodszych) jest to niewystarczające (kontrolowane wyniki badań specjalistycznych są niedostateczne) i konieczne jest zmniejszenie wybiórcze podaży metioniny (i wtórnie homocysteiny) z zachowaniem niezbędnej dla rozwoju ilości białka tj. dieta oparta jest na dozwolonych produktach niskobiałkowych, żywności niskobiałkowej i stosowaniu ekwiwalentu białka niezawierającego metioniny. U pacjentów przyjmujących diety eliminacyjne niezbędne jest także monitorowanie podaży i uzupełnianie witamin, minerałów i mikroelementów.(...)</p> <p>HCU Anamix Junior, HCU Anamix Infant, HCU Cooler, HCU Express, HCU Lophlex LQ, HCU gel, HCU-LV należą do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego umożliwiających zmniejszenie podaży w diecie szkodliwego aminokwasu – nie zawierają metioniny (i homocysteiny), zawierają dodatek witamin, minerałów i pierwiastków śladowych.</p>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p>(...) Należy zauważyć, że produkty niskobiałkowe (np. pieczywo niskobiałkowe, makarony niskobiałkowe, ryż niskobiałkowy i in.) nie są w Polsce refundowane – a to one obok dozwolonych warzyw i owoców stanowią podstawę diety.</p>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<p>(...) Jeśli leczenie będzie stosowane przez doświadczony zespół terapeutyczny – nie przewiduję takich nadużyć.</p> <p>(...) <u>Proszę jednocześnie, aby obecne Państwa procedury wyjaśniające nie spowodowały braku dostępności tych preparatów dla pacjentów z tymi chorobami (zwłaszcza dla najmłodszych).</u></p>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<p>Preparaty te nie są takie same: różnią się składem i postacią przez co dostosowane są do potrzeb kolejnych etapów rozwoju rosnącego organizmu. Ich wybór umożliwia dostosowanie preparatu do indywidualnej tolerancji każdego pacjenta oraz do indywidualnej preferencji – co jest szczególnie istotne u pacjentów w wieku szkolnym, np. w okresie dojrzewania. Wczesne konsekwentne, staranne prowadzenie tego trudnego leczenia dietetycznego daje szansę pacjentom z homocystynurią klasyczną na poprawę rokowania, dobry rozwój i uniknięcie (albo znaczne opóźnienie) wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych, ocznych i in. Wobec powyższego, w przypadku zakwalifikowania pacjenta do leczenia dietetycznego z użyciem tych preparatów przez doświadczony zespół terapeutyczny z udziałem dietetyka, <b>uwagam za zasadne zastosowanie i refundację powyższych preparatów u pacjenta z rozpoznaniem homocystynurii klasycznej.</b></p> <p>(...) Należy jednocześnie zauważyć, że preparaty te są lub mogą być niezbędne do leczenia pacjentów z innymi (jeszcze rzadszymi) wrodzonymi wadami metabolizmu przebiegającymi z hipermetioninemią np. u pacjentów z hipermetioninemią uwarunkowaną wrodzonym deficytem MAT I/III.</p>

Ekspert	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
<p>Miejsce ocenianej technologii w schemacie terapeutycznym stosowanym w poszczególnych wskazaniach w warunkach polskich (linia leczenia, terapie wcześniej stosowane, ewentualne zawężenie wskazania lub zawężenie populacji w inny sposób), przy uwzględnieniu jej ograniczonego dostępu, tj. konieczności sprowadzania w ramach importu docelowego?</p>	<p><i>O ile mi wiadomo, polski rynek farmaceutyczny nie oferuje środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego umożliwiających zmniejszenie podaży metioniny (i wtórnie homocysteiny) w diecie ani dla młodzieży i dorosłych, ani dla najmłodszych dzieci i niemowląt, u których odpowiednia podaż bezpiecznych aminokwasów jest warunkiem rozwoju.</i></p> <p><b>Tak więc u pacjentów z wrodzoną homocystynurią klasyczną preparaty ograniczające podaż metioniny (w tym HCU Anamix Junior, HCU Anamix Infant, HCU Cooler, HCU Express, HCU Lophlex LQ, HCU gel, HCU-LV) stanowią istotny element leczenia tej trudnej choroby, zwłaszcza u dzieci.</b></p>
<p>Schemat dawkowania ocenianej technologii w praktyce klinicznej w poszczególnych wskazaniach</p>	<p><i>Leczenie dietetyczne ustalane jest indywidualnie dla każdego pacjenta pod opieką wyspecjalizowanego dietetyka i kontrolą badań specjalistycznych.</i></p>



## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 22-23.02.2022 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

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

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Odnaleziono wytyczne dwóch instytucji oraz jednej organizacji europejskiej odnoszące się do postępowania dietetycznego w homocystynurii. Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają wprowadzenie diety ubogiej w metioninę oraz dodatkową suplementację substytutem białka zawierającym mieszankę l-aminokwasów oraz dodatek minerałów.

Wytyczne europejskie E-HOD 2016 wskazują, że leczenie dietetyczne powinno być rozważone u wszystkich pacjentów z deficytem  $\beta$ -syntazy cystationiny (ang. cystathionine- $\beta$ -synthase, CBS), chyba że docelowy poziom homocysteiny (HCY) został osiągnięty w całości dzięki suplementacji pirydoksyną. Dieta może być stosowana jako samodzielna terapia lub terapia wspomagająca wraz z pirydoksyną i/lub betainą. Większość pacjentów, którzy nie reagują na pirydoksynę, wymaga diety o bardzo niskiej zawartości naturalnego białka, z suplementami zawierającymi mieszankę l-aminokwasów (ang. L-amino acid, L-AA) niezawierającą metioniny. Wymagane jest leczenie przez całe życie (siła zalecenia C-D).

Według brytyjskich zaleceń Clinical Paediatric Dietetics – BDA 2020 naturalne spożycie białka dostarczane w diecie o niskim poziomie metioniny jest niewystarczające do zaspokojenia ogólnego zapotrzebowania na białko, niezbędny jest substytut białka niezawierający metioniny, wzbogacony w cystynę do zapewnienia odpowiedniej ilości azotu do syntezy białek i wzrostu. W wytycznych BDA 2020 wskazano, że wiele mieszanek aminokwasów jest uzupełnionych o składniki odżywcze, natomiast tam, gdzie ich nie ma, niezbędna jest dodatkowa suplementacja.

W polskich Zaleceniach dietetycznych 2020 dotyczących homocystynurii w przypadku stosowania diety ubogiej w metioninę zalecane są syntetyczne źródła aminokwasów lub spożywanie ubogich w metioninę białek roślinnych, nie odniesiono się natomiast do suplementacji witamin i minerałów.

W wytycznych europejskich E-HOD 2016 oraz zaleceniach polskich nie wskazano konkretnych substytutów białka, natomiast w wytycznych Clinical Paediatric Dietetics – BDA 2020 wymieniono przykłady produktów wskazując, że dostępnych jest szereg specyficznych dla wieku, wolnych od metioniny i wzbogaconych o cystynę substytutów białka, jednakże liczba dostępnych produktów jest mniejsza niż dla fenylketonurii z uwagi na to,

że mniejsza jest liczba osób z HCU. Przykładowe produkty to HCU Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Anamix Junior LQ, HCU Explore, HCU Lophlex LQ, HCU Cooler i HCU Express.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w homocystynurii.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska)</b>  <b>Konflikt interesów:</b>            brak informacji</p>	<p><u>Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych</u>  <u>Wybrane wrodzone wady metabolizmu</u>            Homocystynuria            Niedobór syntetazy cystationiny prowadzi do nadmiernego wydalania homocysteiny w moczu. Homocysteina prowadzi do uszkodzenia kolagenu (...) Leczenie: z Witamina B6: 50–100 mg/dobę i więcej. z Dieta uboga w metioninę: niemowlęta 20–40 mg/kg/dobę; dzieci starsze 12–25 mg/kg/dobę (głównie ubogie w metioninę białka roślinne lub <b>syntetyczne źródła aminokwasów</b>). Zwiększona podaż cystyny (30–300 mg/kg/dobę).            W zaleceniach nie odniesiono się do suplementacji witamin innych niż witamina B6 i minerałów.            Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>
<p><b>E-HOD 2016* (Europejskie)</b>  <b>Konflikt interesów:</b>            Autorzy wytycznych zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnozy i postępowania niedoboru beta-syntazy cystationinowej (CBS) tj. klasycznej homocystynurii</u>  <b>Postępowanie dietetyczne</b>  <u>Podejścia do leczenia dietetycznego (stwierdzenie #21: stopień zalecenia C-D)</u>            Leczenie dietetyczne powinno być rozważone u wszystkich pacjentów z niedoborem CBS, chyba że docelowy poziom homocysteiny (HCY) został osiągnięty w całości dzięki suplementacji pirydoksyną. Dieta może być stosowana jako samodzielna terapia lub terapia wspomagająca wraz z pirydoksyną i/lub betainą. Większość pacjentów, którzy nie reagują na pirydoksynę, wymaga diety o bardzo niskiej zawartości naturalnego białka, z suplementami zawierającymi mieszaną L-aminokwasów (ang. L-amino acid, L-AA) niezawierającą metioniny. Wymagane jest leczenie przez całe życie.  <u>Rola mieszanin L-AA (stwierdzenie #23: stopień zalecenia D)</u>            Większość pacjentów leczonych dietą wymaga diety o niskiej zawartości metioniny stosowanej razem suplementarnym stosowaniem mieszanek L-AA wzbogaconych w cystynę, wolnych od Met. Niektórzy pacjenci częściowo reagujący na pirydoksynę odnoszą korzyści z łagodniejszego ograniczenia białka bez suplementów L-AA wolnych od Met.            Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji zgodne z metodologią SIGN:  <b>C</b> Jeśli znaleziono dowody poziomu 3 (głównie nieanalityczne badania, takie jak opisy przypadków i serie przypadków)  <b>D</b> Jeśli znaleziono dowody poziomu 4 (głównie opinia eksperta)</p>
<p><b>Clinical Paediatric Dietetics – BDA 2020** (Wielka Brytania)</b>  <b>Konflikt interesów:</b>            brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące żywienia klinicznego dzieci</u>  <u>Homocystynuria klasyczna</u>  <u>Postępowanie dietetyczne w klasycznej HCU</u>  <b>Substytut białka bez metioniny</b>            Jako, że naturalne spożycie białka dostarczane w diecie o niskim poziomie metioniny jest niewystarczające do zaspokojenia ogólnego zapotrzebowania na białko, niezbędny jest substytut białka niezawierający metioniny, wzbogacony w cystynę do zapewnienia odpowiedniej ilości azotu do syntezy białek i wzrostu.            Aby osiągnąć wymaganą podaż białka dziennie:  <ul style="list-style-type: none"> <li>– dostępnych jest szereg specyficznych dla wieku, wolnych od metioniny i wzbogaconych o cystynę substytutów białka, jednakże liczba dostępnych produktów jest mniejsza niż dla PKU, z uwagi na to, że mniejsza jest liczba osób z HCU. Przykładowe produkty to HCU Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Anamix Junior LQ, HCU Explore, HCU Lophlex LQ, HCU Cooler i HCU Express. Na stronach internetowych producentów zawarto informacje dotyczące składu produktów oraz ich stosowania,</li> <li>– podawanie i rozłożenie w czasie posiłków z substytutów białkowych w ciągu dnia jest podobna do postępowania w PKU,</li> <li>– substytuty białka występują w różnych prezentacjach, w tym w formie odżywki dla niemowląt w proszku, produktach do podawania łyżką w żywieniu niemowląt, proszkach i płynach. Typ stosowanego substytutu białka zależy między innymi od wieku chorych oraz preferencji dotyczących konsystencji, czy smaku produktu. Wśród wad substytutów, bez względu na formę w jakim są dostępne, wymienia się ich smak. Stosowanie mieszanek L-aminokwasów w okresie odstawiana od piersi pozwala na przyzwyczajanie małych dzieci do ich smaku.</li> <li>– często wymagane są strategie stosowane przez rodziców/opiekunów, aby zachęcać dziecko do przyjmowania substytutu białka.</li> </ul> </p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Mikroelementy</b></p> <p>Aby spełnić odpowiednie do wieku wymagania spożycie witamin, minerałów, pierwiastków śladowych, niezbędnych kwasów tłuszczowych i LCPUFA powinno być wystarczające,. Ze względu na ograniczenie białka w diecie, wymagana jest suplementacja. Wiele substytutów białka jest uzupełnionych o składniki odżywcze, tam, gdzie ich nie ma, niezbędna jest dodatkowa suplementacja.</p> <p><b>Istotne punkty:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– homocystynuria niereagująca na pirydoksynę jest częścią programu badań przesiewowych noworodków w Wielkiej Brytanii i wielu innych krajach,</li> <li>– leczenie dietetyczne (dieta uboga w metioninę i niezawierające metioniny, wzbogacone w cysteinę substytuty białkowe) jest wymagane przez całe życie,</li> <li>– dzięki dobrej biochemicznej kontroli HCY trwającej całe życie można uniknąć wystąpienia klinicznych objawów HCU bądź ich pogorszenia.</li> </ul> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p> <p>Zalecenia powstały w oparciu o przegląd aktualnej literatury naukowej i medycznej i aktualną praktykę kliniczną w Wielkiej Brytanii. W przypadku braku dowodów naukowych, brano pod uwagę opinie ekspertów klinicznych. Wytyczne oficjalnie wspierane przez British Dietetic Association (BDA).</p>

CBS –  $\beta$ -syntaza cystationiny (ang. cystathionine- $\beta$ -synthase), BDA – British Dietetic Association; E-HOD – European network and registry for Homocystinurias and methylation Defects, HCU – Homocystynuria, HCY – Homocysteina, LCPUFA – Długołańcuchowe, wielonienasycone kwasy tłuszczowe (ang. long-chain polyunsaturated fatty acids).

\* W tabeli przedstawiono najnowsze wytyczne dotyczące postępowania w homocystynurii zaprezentowane w publikacji Morris 2016, powstałe w ramach inicjatywy „European network and registry for homocystinurias and methylation defects” (E-HOD). W ramach wyszukiwania odnaleziono również publikację Huemer 2015 przedstawiającą wytyczne postępowania w odniesieniu do badań przesiewowych noworodków w kierunku homocystynurii i zaburzeń metylacji. W ww. wytycznych wskazano, że dieta uboga w metioninę/niskobiałkowa (głównie w połączeniu z mieszaniną aminokwasów niezawierającą metioniny i wzbogaconą w cysteinę) i/lub podawanie betainy jest skuteczne w przypadku niedoboru CBS niereagującego na pirydoksynę. Prawidłowy rozwój poznawczy i zapobieganie powikłaniom jest możliwe u pacjentów wykrytych w badaniach przesiewowych noworodków i leczonych wcześniej z zachowaniem ciągłego ścisłego przestrzegania zaleceń.

Wytyczne Huemer 2015 podobnie jak Morris 2016 powstały w ramach E-HOD.

\*\* W opracowaniu „Clinical Paediatric Dietetics” jako wytyczne wskazano publikację Morris 2016 pt. „Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency”, w niniejszym opracowaniu ww. wytyczne oznaczono jako E-HOD 2016, z uwagi na to, że powstały jako jedna z inicjatyw „European network and registry for homocystinurias and methylation defects”.

## 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego HCU Anamix Junior, HCU Anamix Infant, HCU Cooler, HCU Express, HCU Lophlex LQ, HCU gel, HCU LV we wskazaniu homocystynuria, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 22.02.2022 odnaleziono pozytywne rekomendacje refundacyjne wydane przez australijski PBAC dla stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: HCU Anamix Junior (2015), HCU Cooler (2018), HCU Loplex i HCU Anamix Infant (PBAC 2020), HCU Express (PBAC 2021). PBAC zaleca refundację śsspż w homocystynurii, w dwóch z nich (PBAC 2015 i PBAC 2020) wskazano, że cena produktu powinna być powiązana z ceną komparatorów, jako równoważna za gram białka w produkcie. W rekomendacjach nie odnoszono się do danych klinicznych, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (PBAC 2015 i PBAC 2020).

Tabela 12. Rekomendacje refundacyjne dla ocenianych śsspż

Organizacja, rok (kraj/region)	Śsspż / Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2015 (Australia)	HCU Anamix Junior homocystynuria pirydoksynoniezależna	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Jako komparatory wskazano HCU Gel® i XMET Maxamaid®. Nie przeprowadzono porównania ekonomicznego. W zgłoszeniu nie przedstawiono żadnych danych klinicznych. PBAC zaleca refundację HCU Anamix Junior® jako ograniczonego świadczenia na zasadzie minimalizacji kosztów w stosunku do HCU Gel® i XMET Maxamaid® w cenie równoważnej za gram białka. Stwierdzono także, że HCU Anamix Junior® nie powinien być stosowany wymiennie z innymi produktami.
PBAC 2018 (Australia)	HCU Cooler [nie podano wskazania*]	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Zgłoszenie dotyczy zmiany w składzie produktu celem jego zaakceptowania. Kluczową różnicą między obecną a nową formułą jest ogólny spadek zawartości witamin, minerałów i pierwiastków śladowych, ale profil aminokwasowy pozostaje niezmienny. W związku z powyższym ocena PBAC nie dotyczy ceny produktu, który już podlega refundacji, ale zgody na zmianę składu.
PBAC 2020 (Australia)	HCU Loplex, HCU Anamix Infant homocystynuria pirydoksynoniezależna	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Jako główne komparatory wskazano HCU Express 15, HCU Cooler 20, HCU Lophlex LQ 20 oraz XMET Maxamum. Na podstawie analizy minimalizacji kosztów określono cenę produktu w stosunku do komparatorów jako równoważną za gram białka. PBAC zaleca, aby HCU Lophlex traktować jako zamiennik innych produktów aminokwasowych stosowane w leczeniu homocystynurii.
PBAC 2021 (Australia)	HCU Express od 3 r.ż w kilku zaburzeniach metabolizmu białek (w tym także w homocystynurii pirydoksynoniezależnej)	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Zgłoszenie dotyczy zmiany w składzie produktu (zmniejszenie zawartości wybranych witamin, minerałów i pierwiastków śladowych) nie mające wpływu na zmianę jego właściwości, celem jego zaakceptowania. W związku z powyższym ocena PBAC nie dotyczy ceny produktu, który już podlega refundacji**, ale zgody na zmianę składu.

\* przyp. analityka AOTMiT: biorąc pod uwagę przeznaczenie produktu, można przypuszczać, że wskazanie to homocystynuria

\*\* w 2004 r. PBAC poinformował o wydaniu pozytywnej rekomendacji dla HCU Express we wskazaniu: homocystynuria pirydoksynoniezależna. Cenę produktu określono w stosunku do komparatorów jako równoważną za gram białka z XMET Maxamum® <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2004-03/positive-recommendations>

Źródło: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>

## 8. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ we wskazaniu homocystynuria nie są refundowane żadne śsspz o zbliżonym składzie do ocenianych preparatów. Należy zwrócić uwagę, że betaina, finansowana w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (ICD-10 E72.1), nie stanowi komparatora dla ocenianych interwencji ze względu na inny skład i inny cel terapeutyczny.

Zgodnie z opinią eksperta, dr n. med. Joanny Taybert, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, betaina: *obniżając stężenie homocysteiny podwyższa wtórnie stężenie metioniny, co tym bardziej wymaga starannego przestrzegania zaleceń dietetycznych ograniczających podaż tego aminokwasu tj. stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego wolnych od metioniny.* Jak wskazuje ekspert właśnie: *HCU Anamix Junior, HCU Anamix Infant, HCU Cooler, HCU Express, HCU Lophlex LQ, HCU gel, HCU-LV należą do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego umożliwiających zmniejszenie podaży w diecie szkodliwego aminokwasu – nie zawierają metioniny (i homocysteiny) (...).*

Większość preparatów należących do śsspz i wskazywanych w odnalezionych wytycznych klinicznych (Rozdz. 6) nie jest dostępna w Polsce i zgodnie z danymi MZ nie była sprowadzana w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu. Wg danych przekazanych przez MZ pismem znak: PLD.45341.1325.2021.1.AB, z dn. 4.01.2022 r, w 2021 r. we wskazaniu homocystynuria oprócz ocenianych interwencji sprowadzano w ramach importu docelowego jedynie następujące śsspz: Milupa Hom 2 Prima, Milupa Hom 2 Secunda. Należy jednak zwrócić uwagę, że są one przeznaczone dla ściśle określonych grup wiekowych: Milupa Hom 2 Prima dla dzieci w wieku 1-8 lat, Milupa Hom 2 Secunda dla dzieci w wieku 9-14 lat, dlatego mogą stanowić komparator jedynie dla części ocenianych interwencji. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 13. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MILUPA HOM 2-PRIMA**

<b>Nazwa produktu</b>	MILUPA HOM 2-PRIMA
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Mieszanka aminokwasów bez metioniny odpowiednia do wieku, z witaminami, minerałami i pierwiastkami śladowymi. MILUPA HOM 2-PRIMA = 60 g ekwiwalentu białka na 100 g proszku
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Proszek do sporządzania roztworu doustnego.
<b>Zalecenia</b>	Do stosowania pod nadzorem lekarza. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Nie nadaje się do stosowania jako jedyne źródło pożywienia.
<b>Wskazania</b>	Do postępowania dietetycznego u małych dzieci od 1 roku i dzieci w wieku szkolnym do 8 lat z homocystynurią.
<b>Dawkowanie</b>	Dawkowanie indywidualne zgodnie z zapotrzebowaniem na białko Całkowita dzienna ilość produktu zależy od wieku pacjenta, masy ciała i indywidualnej sytuacji metabolicznej, która jest dostosowywana przez lekarza. Dzienna porcja jest dzielona na 3-5 pojedynczych dawek i spożywana razem z wyliczonymi ilościami innych pokarmów (np. napoje, przeciera owocowe)
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Nutricia

Źródło: <https://www.nutricia-metabolics.de/produkte/produkte-fuer-seltene-stoffwechselstoerungen/homocystinurie/milupa-hom-2-prima/>

**Tabela 14. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MILUPA HOM 2-SECUNDA**

<b>Nazwa produktu</b>	MILUPA HOM 2-SECUNDA
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Mieszanka aminokwasów bez metioniny odpowiednia do wieku, z witaminami, minerałami i pierwiastkami śladowymi. MILUPA HOM 2-SECUNDA = 70 g ekwiwalentu białka na 100 g proszku
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Proszek do sporządzania roztworu doustnego.
<b>Zalecenia</b>	Do stosowania pod nadzorem lekarza. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Nie nadaje się do stosowania jako jedyne źródło pożywienia.
<b>Wskazania</b>	Do postępowania dietetycznego u dzieci w wieku 9-14 lat z homocystynurią.

<b>Dawkowanie</b>	Dawkowanie indywidualne zgodnie z zapotrzebowaniem na białko Całkowita dzienna ilość produktu zależy od wieku pacjenta, masy ciała i indywidualnej sytuacji metabolicznej, która jest dostosowywana przez lekarza. Dzienna porcja jest dzielona na 3-5 pojedynczych dawek i spożywana razem z wyliczonymi ilościami innych pokarmów (np. napoje, przeciery owocowe)
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Nutricia

Źródło: <https://www.nutricia-metabolics.de/produkte/produkte-fuer-seltene-stoffwechselstoerungen/homocystinurie/milupa-hom-2-secunda/>

**Tabela 15. Skład środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego MILUPA HOM 2-PRIMA i MILUPA HOM 2-SECUNDA**

Zawartość w 100 g produktu	Jednostka	MILUPA HOM 2-PRIMA	MILUPA HOM 2-SECUNDA
<b>Wartość energetyczna</b>	kcal	292	297
<b>Tłuszcze łącznie</b>	g	0	0
<b>Węglowodany w tym cukry</b>	g	13,1	4,4
<b>Błonnik</b>	g	-	-
<b>Białko</b>	g	60	70
<b>Sól</b>	g	1,4	<0,05
<b>Witamina A (retinol)</b>	mg	1,8	1,4
<b>Witamina D</b>	mg	0,042	0,035
<b>Witamina E (tokoferol)</b>	mg α-TE	19,2	15,0
<b>Witamina K</b>	mg	0,051	0,056
<b>Witamina C</b>	mg	90,0	105
<b>Tiamina</b>	mg	2,3	2,45
<b>Ryboflawina</b>	mg	1,4	2,2
<b>Witamina B6</b>	mg	2,1	2,5
<b>Niacyna</b>	mg	22,8	25,2
<b>Kwas foliowy</b>	mg	0,230	0,253
<b>Witamina B12</b>	mg	0,0045	0,0042
<b>Kwas pantotenowy</b>	mg	11,4	9,1
<b>Biotyna</b>	µg	60,0	70,0
<b>Sód</b>	mg	541	<20,0
<b>Chlorek</b>	mg	902	<20,0
<b>Potas</b>	mg	1200	1400
<b>Wapń</b>	mg	2299	1820
<b>Fosfor</b>	mg	1380	1085
<b>Magnez</b>	mg	315	392
<b>Żelazo</b>	mg	27,0	22,4
<b>Cynk</b>	mg	19,8	20,0
<b>Miedź</b>	mg	2,1	1,82
<b>Fluorek</b>	mg	1,53	1,1
<b>Selen</b>	µg	54,0	70,0
<b>Mangan</b>	mg	3,6	2,8
<b>Chrom</b>	µg	90,0	98,0
<b>Molibden</b>	µg	94,8	90,0
<b>Iod</b>	µg	323	288

Zawartość w 100 g produktu	Jednostka	MILUPA HOM 2-PRIMA	MILUPA HOM 2-SECUNDA
L-alanina	g	2,6	3,08
L-arginina	g	2,2	2,59
Kwas L-asparaginowy	g	6,5	7,51
L-cystyna	g	2,8	3,27
L-glutamina	g	-	-
Kwas L-glutaminowy	g	13,5	15,69
Glicyna	g	1,5	1,73
L-histydyna	g	1,5	1,74
L-izoleucyna	g	3,8	4,44
L-leucyna	g	6,5	7,52
L-lizyna	g	4,5	5,3
L-metionina	g	-	-
L-feniloalanina	g	2,7	3,18
L-prolina	g	6,0	6,94
L-seryna	g	3,4	3,95
L-treonina	g	3,0	3,47
L-tryptofan	g	1,2	1,35
L-tyrozyna	g	3,3	3,86
L-walina	g	4,5	5,3
L-karnityna	mg	90,0	105
tauryna	mg	-	
cholina	mg	780	630
inozytol	mg	270	315
osmolalność	mOsm/kg H <sub>2</sub> O	-	-

Źródło: <https://www.nutricia-metabolics.de/produkte/produkte-fuer-seltene-stoffwechselstoerungen/homocystinurie/milupa-hom-2-prima/>  
<https://www.nutricia-metabolics.de/produkte/produkte-fuer-seltene-stoffwechselstoerungen/homocystinurie/milupa-hom-2-secunda/>

## 9. Wskazanie dowodów naukowych

### 9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dn. 22.02.2022 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

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

**Tabela 16. Kryteria włączenia badań do analizy**

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Pacjenci z rozpoznaniem homocystynuria.	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
<b>Interwencja</b>	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego: HCU Anamix Junior HCU Anamix Infant HCU Cooler HCU Express HCU Lophlex LQ HCU gel HCU LV	Nie ograniczono.
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono.	Nie ograniczono.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych interwencji dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanego wskazania.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez,</li> <li>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.</li> </ul> W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li> <li>badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> <li>serie przypadków i opisy przypadków.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacji pogładowe i przeglądy niesystematyczne,</li> <li>publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania,</li> <li>listy do redakcji.</li> </ul>
<b>Inne</b>	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

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

W ramach dodatkowych dowodów zdecydowano się przedstawić wnioski europejskiego badania ankietowego Adam 2013 oraz australijskiego badania ankietowego Morrison 2021.



## 9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono.

## 9.3. Dodatkowe informacje

### Adam 2013

Badanie przekrojowe (ang. cross-sectional audit) przeprowadzone w formie kwestionariusza, które objęło 29 europejskich ośrodków zajmujących się dziedzicznymi zaburzeniami metabolicznymi (ang. inherited metabolic disorder, IMD) z następujących krajów: Wielka Brytania (14), Niemcy (5), Holandia (3), Szwajcaria (2), Portugalia (2), Francja (1), Norwegia (1) oraz Belgia (1). Celem badania było porównanie obecnego postępowania dietetycznego w ośrodkach europejskich u pacjentów z homocystynurią niereagujących na witaminę B6. Wyniki leczenia nie było raportowane.

W badaniu zidentyfikowano 181 pacjentów (73% >16 lat) z HCU. Większość, tj. 66% (n=119) była objęta leczeniem dietetycznym (1–10 lat, 90%; 11–16 lat, 82%; i >16 lat, 58%), z lub bez leczenia betainą, natomiast 34% (n = 62) chorych stosowało wyłącznie betainę. Mieszanka l-aminokwasów niezawierających metioniny była przepisana u 86% pacjentów leczonych dietą. Połowa ośrodków (52%) zaleca suplementację cystyną w przypadku jej niskiego stężenia w osoczu.

### **Mieszanki aminokwasów niezawierające metioniny**

Optymalna ilość l-aminokwasów niezawierająca metioniny potrzebna do uzupełnienia naturalnych źródeł białka nie została określona i nie zostały sformułowane konkretne zalecenia. Mieszanki l-aminokwasów bez metioniny są ważnym źródłem cystyny (dostarczając 1,8-3 g dziennie na 60 g ekwiwalentu białka) i podobnie jak w przypadku innych zaburzeń przemiany aminokwasów mogą pomóc poprawić kontrolę metaboliczną.

Suplementację mieszankami l-aminokwasów niezawierającymi metioniny przepisano u 86% (n=97/113) pacjentów stosujących restrykcje dietetyczne, podaż białka była zależna od wieku. Mediana równoważnika białka w g/kg/dobę uzyskanego z kombinacji białka naturalnego i mieszanki l-aminokwasów zmniejszała się z wiekiem, natomiast największe zróżnicowanie w dawkach odnotowano dla pacjentów w wieku poniżej 10 lat. Wszystkie stosowane suplementy l-aminokwasów<sup>4</sup> zawierały cystynę (od ok. 30 do 50 mg/g ekwiwalentu białka).

Postępowanie było wysoce zmienne, niektórzy pacjenci nie przyjmowali mieszanek l-aminokwasów. Prawdopodobne jest, że u dorosłych/nastolatów wcześniejsze przestrzeganie zaleceń dietetycznych było słabe, chociaż nie jest znana tego przyczyna. Niestety, z uwagi na względną rzadkość HCU niereagującej na pirydoksynę, wybór dostępnych i odpowiednich substytutów l-aminokwasów jest mniejszy względem liczby substytutów dostępnych do stosowania dla bardziej powszechnych zaburzeń, takich jak fenylketonuria (PKU).

Autorzy badania wysnuli wniosek, że w homocystynurii niereagującej na witaminę B6 nie było jednolitego podejścia w stosunku do postępowania dietetycznego i leczenia, jednak wydaje się, że znaczenie ma tutaj wiek pacjenta. Liczba zaleceń wydawanych przez ośrodki dotyczące restrykcji dietetycznych spadała wraz z wiekiem pacjentów, co potencjalnie jest związane ze słabym przestrzeganiem zaleceń u starszych pacjentów. Odnotowane niespójności w monitorowaniu biochemicznym i leczeniu wskazują na potrzebę stworzenia międzynarodowych wytycznych. Ponadto, wymagane są dalsze badania, uwzględniające wyniki postępowania terapeutycznego, szczególnie w przypadku leczenia wyłącznie betainą (bez diety).

### Morrison 2021

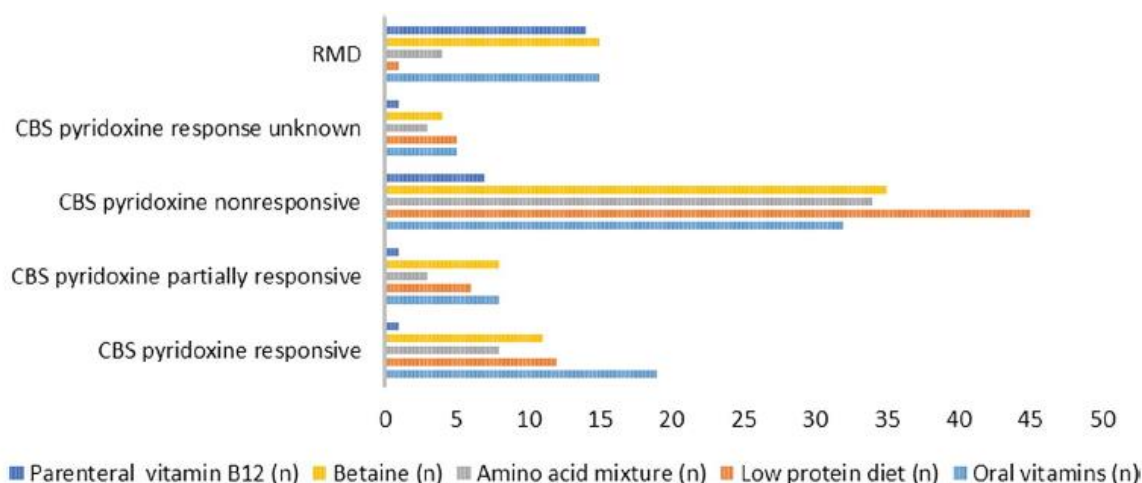
Badanie ankietowe obejmujące 143 pacjentów i ich opiekunów z 22 krajów, którego celem była ocena obecnych ścieżek diagnostycznych oraz postępowania w homocystynurii. Większość (n = 110) uzyskanych odpowiedzi dotyczyła pacjentów z deficytem CBS.

### **Leczenie**

Spośród 105 pacjentów 10 (9%) z niedoborem CBS otrzymało pozajelitowo witaminę B12, która nie jest zalecana jako leczenie specyficzne dla choroby, ale może zostać wykorzystana w celu uzupełnienia niedoborów. Zgodnie z oczekiwaniami, diety niskobiałkowe (p = 0,001), suplementy aminokwasowe niezawierające metioniny (p = 0,01)

<sup>4</sup> HCU Anamix infant, HCU Anamix Junior LQ, XMet Maxamaid, XMet Maxamum, HCU LV, XMet Homidon, HCU Lophlex LQ, M-AM 2, M-AM 3 [Nutricia/SHS], HOM 1 Mix, HOM 1, HOM 2, HOM 2 prima, HOM 2 secunda, HOM 3 advanta [Milupa/Nutricia]; HCU Gel, HCU Express, HCU Cooler [Vitafo International]; ZeroMet Infant Mix, ZeroMet Kid, ZeroMet Junior, ZeroMet Advance [MetaX].

i betaina ( $p < 0,05$ ) były wykorzystywane przez istotnie wyższy odsetek pacjentów niereagujących na pirydoksynę niż u pacjentów odpowiadających na leczenie pirydoksyną (szczegóły Rycina 1).



Rycina 1. Leczenie pacjentów z niedoborem CBS w podziale na podgrupy względem odpowiedzi na pirydoksynę oraz u pacjentów z RMD (ang. remethylation disorders)

Odnotowane całkowite stężenie homocysteiny w osoczu (HCY) było znacznie wyższe przed leczeniem w porównaniu do poziomu podczas leczenia (tj. w czasie badania) w grupie wszystkich pacjentów z homocystynurią oraz w każdej z podgrup. Odnotowane różnice były istotne statystycznie.<sup>5</sup> Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Całkowite stężenie homocysteiny w osoczu (HCY) przed leczeniem oraz podczas leczenia (tj. w czasie badania)

Grupa pacjentów	Całkowity poziom HCY ( $\mu\text{mol/l}$ ) przed leczeniem [mediana (zakres), [n]]	Całkowity poziom HCY ( $\mu\text{mol/l}$ ) w czasie leczenia [mediana (zakres), [n]]	Wartość parametru P dla testu t dla prób zależnych [n] *
Pacjenci z niedoborem CBS ogółem	257 (50–640) [44]	50 (6–310) [61]	$P < 0,001$ [37]
Pacjenci nie reagujący na pirydoksynę	200 (50–640) [20]	52 (6–310) [34]	$P < 0,001$ [15]
Pacjenci częściowo reagujący na pirydoksynę	300 (99–412) [7]	26 (13–120) [8]	$P = 0,001$ [7]
Pacjenci nie reagujący na pirydoksynę	257 (110–600) [12]	59 (11–180) [14]	$P < 0,001$ [10]
Pacjenci z RMD	145 (56–482) [11]	42 (7–95) [14]	$P = 0,006$ [11]

CBS –  $\beta$ -syntaza cystationiny (ang. cystathionine- $\beta$ -synthase), HCY – Homocysteina, RMD – zaburzenia remetylacji (ang. remethylation disorders)

\* W publikacji Morrison nie wskazano czy test t przeprowadzono dla zbadania różnicy w średnim stężeniu HCY czy wykorzystano go do zbadania różnic pomiędzy medianami stężeń HCY. W przypadku gdy porównywane są mediany bądź założenia testu t-Studenta nie są spełnione odpowiednim testem badającym różnice jest test Wilcozona dla grup zależnych (ang. Wilcoxon matched-pairs test).

### Problemy związane z leczeniem oraz satysfakcja pacjentów

Niedobór CBS o wczesnym początku zwykle wymaga diety niskobiałkowej wraz z suplementami aminokwasowymi, natomiast w przypadku chorych niereagujących na pirydoksynę rekomendowane jest wprowadzenie diety ubogiej w białko oraz mieszanek aminokwasów. Jedna trzecia uczestników badania ( $n = 37$ ) zgłaszała problemy z dostępnością, kosztami leczenia, a także uciążliwymi procedurami pozyskiwania leków oraz mieszanek l-aminokwasów.

Jedna czwarta (27%) pacjentów z homocystynurią niereagujących na witaminę B6 była na normalnej diecie. Mogli to być późno zdiagnozowani pacjenci, u których dieta jest trudna do wprowadzenia, co skutkuje brakiem optymalnego leczenia, a także pacjenci, którzy osiągnęli poziom homocysteiny w zakresie docelowym poprzez przyjmowanie betainy. Dwudziestu pacjentów z niedoborem CBS było na diecie niskobiałkowej bez mieszanki aminokwasów. Mogło to wynikać z trudności w przekonaniu niektórych pacjentów do przyjmowania suplementów,

<sup>5</sup> W celu zbadania różnic między najnowszymi odnotowanymi stężeniami całkowitymi HCY a stężeniami HCY przed leczeniem przeprowadzono test t dla prób zależnych.

ze względu na ich nieprzyjemny smak. Niestety w wielu przypadkach przyczyną była prawdopodobnie niedostępność odpowiednich mieszanek aminokwasów spowodowana ograniczeniami finansowymi pacjentów lub problemami z zaopatrzeniem w danym kraju. W takich okolicznościach leczenie z mniej restrykcyjnym ograniczeniem białka w diecie (minimalne bezpieczne spożycie) i betainą może być najlepszym możliwym do osiągnięcia postępowaniem terapeutycznym. Pacjenci wymagają ścisłego monitorowania stanu odżywienia i przyjmowanej diety.

W przypadku pacjentów leczonych dietą przyjmowanie mieszanek aminokwasów powoduje więcej problemów niż ograniczenie białka w diecie. Tylko połowa pacjentów przyjmowała swoją mieszankę aminokwasów regularnie. Natomiast dobre przestrzeganie restrykcji białka w diecie odnotowano u 98% pacjentów. Niemniej jednak 80% badanych stwierdziło, że było to trudne, czasochłonne i wiązało się z odczuwaniem zmartwienia (ang. unhappiness). Porównania parami wykazały, że opiekunowie zgłaszali znacznie więcej kłótni z dzieckiem dotyczących spożywania mieszanki aminokwasów niż dotyczących stosowania diety niskobiałkowej ( $p = 0,001$ ). Zapotrzebowanie na mieszanki aminokwasów wpłynęły również na udział w czynnościach codziennych częściej niż ograniczenie białka ( $p < 0,01$ ).

W opinii autorów publikacji przeprowadzone badanie zwraca uwagę na problemy z dostępnością i kosztami leczenia oraz smakiem substytutów białka. Mieszanki aminokwasów dostępne dla pacjentów z niedoborem CBS są mniej smaczne niż te stosowane w przypadku innych zaburzeń, takich jak fenyloketonuria. Jest to związane ze składem aminokwasów, takim jak zapotrzebowanie na cystynę. Dieta powoduje znaczny stres: wielu pacjentów nie lubi jeść i ma żal, że nie mogą jeść jak inni; rodzice skarżą się na częste rozmowy o jedzeniu z chorymi dziećmi.

## 9.4. Ograniczenia badań i analizy

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

Należy jednak zauważyć, iż wskazanie oceniane w niniejszym opracowaniu dotyczy choroby rzadkiej, co jest związane z niewielką liczebnością populacji. Ponadto leczenie dietetyczne wymagane jest na każdym etapie rozwoju, szczególnie u dzieci. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, dzięki dobrej biochemicznej kontroli stężenia homocysteiny w osoczu (HCY), wymaganej przez całe życie, można uniknąć wystąpienia klinicznych objawów homocystynurii bądź ich pogorszenia. Z uwagi na powyższe, przeprowadzenie badań klinicznych nad stosowaniem tego typu produktów jest w znacznym stopniu utrudnione. Ponadto wnioskowane produkty stanowią środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego i w związku z tym ich dopuszczenie na rynek nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych.

W ramach dodatkowych informacji w raporcie przedstawiono wyniki badań Adam 2013 oraz Morrison 2021 odnoszące się do praktyki klinicznej w leczeniu homocystynurii oraz stosowania mieszanek l-aminokwasów, do których należą oceniane interwencje. Zgodnie z uwzględnionymi badaniami, przedstawiającymi wyniki uzyskane w ramach badań ankietowych oraz rejestrów, u pacjentów z homocystynurią stosuje się postępowanie dietetyczne – w tym właśnie mieszanki l-aminokwasów wolne od metioniny.

W badaniu Adam 2013 suplementację mieszankami l-aminokwasów niezawierającymi metioniny przepisano u 86% ( $n=97/113$ ) pacjentów stosujących restrykcje dietetyczne, podaż białka była zależna od wieku. Wszystkie stosowane suplementy l-aminokwasów zawierały cystynę (HCU Anamix infant, HCU Anamix Junior LQ, XMet Maxamaid, XMet Maxamum, HCU LV, XMet Homidon, HCU Lophlex LQ, M-AM 2, M-AM 3 [Nutricia/SHS], HOM 1 Mix, HOM 1, HOM 2, HOM 2 prima, HOM 2 secunda, HOM 3 advanta [Milupa/Nutricia]; HCU Gel, HCU Express, HCU Cooler [Vitaflor International]; ZeroMet Infant Mix, ZeroMet Kid, ZeroMet Junior, ZeroMet Advance [MetaX]).

Zgodnie z wynikami badania Morrison 2021 odnotowane całkowite stężenie homocysteiny w osoczu (HCY) było znacznie wyższe przed leczeniem w porównaniu do poziomu podczas leczenia (tj. w czasie badania) w grupie wszystkich pacjentów z homocystynurią oraz w każdej z podgrup. Odnotowane różnice były istotne statystycznie. W każdej z grup stosowano mieszanki l-aminokwasów (nie wyszczególniono nazw handlowych), dietę niskobiałkową, betainę oraz witaminy doustne. Diety niskobiałkowe ( $p = 0,001$ ), suplementy aminokwasowe niezawierające metioniny ( $p = 0,01$ ) i betaina ( $p < 0,05$ ) były wykorzystywane przez istotnie wyższy odsetek pacjentów niereagujących na pirydoksynę niż u pacjentów odpowiadających na leczenie pirydoksyną. Ponad jedna trzecia uczestników badania ( $n = 37$ ) zgłaszała problemy z dostępnością, kosztami leczenia, uciążliwymi procedurami pozyskiwania leków oraz mieszanek l-aminokwasów.

Autorzy badania zwrócili uwagę, że ze względu na rzadkość występowania HCU, wybór dostępnych i odpowiednich substytutów l-aminokwasów jest mniejszy niż np. w przypadku fenyloketonurii (PKU). Ponadto są one mniej smaczne niż te stosowane w przypadku innych zaburzeń.

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

### 10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji produktów

- HCU Anamix Junior;
- HCU Anamix Infant;
- HCU Cooler;
- HCU Express;
- HCU Lophlex LQ;
- HCU gel;
- HCU-LV;

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

Tabela 18. Koszty ocenianych technologii – oszacowanie Agencji wg danych MZ

Produkt	CZN [zł]*	CHB [zł]	CD [zł]	WDŚ [zł]	Cena dla płatnika [zł]
HCU Anamix Junior 1 opak. 30 saszetek	2 319,90	2 551,89	2 612,29	3,20	2 609,09
HCU Anamix Infant proszek, puszka 400 g	592,87	652,16	680,96	3,20	677,76
HCU Cooler 1 opak. 30 saszetek	1 962,68	2 158,95	2 214,44	3,20	2 211,24
HCU Express 1 opak. 30 saszetek	3 433,68	3 777,05	3 852,76	3,20	3 849,56
HCU Lophlex LQ 1 opak. 30 saszetek	2 684,55	2 953,01	3 018,42	3,20	3 015,22
HCU gel 1 opak. 30 saszetek	1 375,03	1 512,53	1 559,94	3,20	1 556,74
HCU-LV 1 opak. 30 saszetek	2 381,50	2 619,65	2 680,90	3,20	2 677,70

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

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

Z informacji otrzymanych od MZ wynika, że całkowity koszt refundacji w 2021 r. za powyższe śsspz wyniósł w sumie 1 030 336,56 zł, przy czym liczba pacjentów wnioskujących w 2021 r. o poszczególne śsspz wynosiła od 1 do 8 pacjentów, w zależności od danego śsspz. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Refundacja ocenianych technologii, dane z dnia 04.01.2022 r. wg danych MZ**

Produkt	Liczebność populacji		Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację netto [zł]
	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków		
HCU Anamix Junior 1 opak. 30 saszetek	4	6	72	167 032,80
HCU Anamix Infant proszek, puszka 400 g	3	3	144	85 373,28
HCU Cooler 1 opak. 30 saszetek	8	17	246	482 819,28
HCU Express 1 opak. 30 saszetek	1	1	6	20 602,08
HCU Lophlex LQ 1 opak. 30 saszetek	5	7	87	233 555,85
HCU gel 1 opak. 30 saszetek	1	1	9	12 375,27
HCU-LV 1 opak. 30 saszetek	1	1	12	28 578,00

Wg danych przekazanych przez MZ pismem znak: PLD.45341.1325.2021.1.AB, z dn. 4.01.2022 r. oraz pismem znak: PLD.46434.1325.2021.3.AB z dnia 25.02.2022 r., w 2021 r. we wskazaniu homocystynuria oprócz ocenianych interwencji sprowadzono w ramach importu docelowego następujące śsspż: Milupa Hom 2 Prima, Milupa Hom 2 Secunda. W tabeli poniżej, na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji powyższych produktów oszacowano koszty opakowań, przy założeniu, że są one sprowadzane za pośrednictwem apteki ogólnodostępnej (przy oszacowywaniu cen przyjęto, że do ceny netto zostanie doliczona marża hurtowa (10%) oraz marża detaliczna wskazana dla danego przedziału ceny hurtowej zgodnie z art. 7 ust. 7 ustawy o refundacji).

**Tabela 20. Koszty Milupa Hom 2 Prima i Milupa Hom 2 Secunda – oszacowanie Agencji wg danych MZ**

Produkt	CZN [zł]*	CHB [zł]	CD [zł]	WDŚ [zł]	Cena dla płatnika [zł]
Milupa Hom 2 Prima 1 opak.	1 108,80	1 219,68	1 262,67	3,20	1 259,47
Milupa Hom 2 Secunda 1 opak.	1 191,85	1 311,04	1 355,93	3,20	1 352,73

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

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

Z informacji otrzymanych od MZ wynika, że całkowity koszt refundacji w 2021 r. za Milupa Hom 2 Prima i Milupa Hom 2 Secunda wyniósł w sumie 103 558,40 zł, przy czym liczba pacjentów wnioskujących w 2021 r. o poszczególne śsspż wynosiła od 1 do 2 pacjentów, w zależności od danego śsspż. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21. Refundacja technologii alternatywnych, dane z dnia 04.01.2022 r. wg danych MZ**

Produkt	Liczebność populacji		Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację netto [zł]
	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków		
Milupa Hom 2 Prima	2	3	59	65 419,20
Milupa Hom 2 Secunda	1	1	32	38 139,20

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

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

Ponadto prognozowane całkowite roczne wydatki płatnika publicznego są niemożliwe do wiarygodnego oszacowania, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie danego śsspż w ramach importu docelowego. Na podstawie danych MZ oraz opinii ekspertów klinicznych można przypuszczać, że będzie to kilkanaście osób w ciągu roku (wg danych MZ populacja docelowa wynosi od 1 do 8 osób w zależności od danego śsspż).

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem znak: PLD.45341.1325.2021.1.AB, z dn. 4.01.2022 r. Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- HCU Anamix Junior
- HCU Anamix Infant
- HCU Cooler
- HCU Express
- HCU Lophlex LQ
- HCU gel
- HCU-LV

we wskazaniu: homocystynuria.

### Problem zdrowotny

**Homocystynuria** klasyczna należy do zaburzeń metabolizmu aminokwasów siarkowych i jest spowodowana deficytem  $\beta$ -syntazy cystationiny (ang. cystathionine- $\beta$ -synthase, CBS). Częstość występowania klasycznej homocystynurii (HCY) szacuje się na około 1:100 000-200 000. W Polsce odnotowano kilkadziesiąt przypadków.

### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono wytyczne dwóch instytucji oraz jednej organizacji europejskiej odnoszące się do postępowania dietetycznego w homocystynurii. Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają wprowadzenie diety ubogiej w metioninę oraz dodatkową suplementację substytutem białka zawierającym mieszankę l-aminokwasów oraz dodatek minerałów.

Wytyczne europejskie E-HOD 2016 wskazują, że leczenie dietetyczne powinno być rozważone u wszystkich pacjentów z deficytem  $\beta$ -syntazy cystationiny (ang. cystathionine- $\beta$ -synthase, CBS), chyba że docelowy poziom homocysteiny (HCY) został osiągnięty w całości dzięki suplementacji pirydoksyną. Dieta może być stosowana jako samodzielna terapia lub terapia wspomagająca wraz z pirydoksyną i/lub betainą. Większość pacjentów, którzy nie reagują na pirydoksynę, wymaga diety o bardzo niskiej zawartości naturalnego białka, z suplementami zawierającymi mieszankę l-aminokwasów (ang. L-amino acid, L-AA) niezawierającą metioniny. Wymagane jest leczenie przez całe życie (siła zalecenia C-D).

Według brytyjskich zaleceń Clinical Paediatric Dietetics – BDA 2020 naturalne spożycie białka dostarczane w diecie o niskim poziomie metioniny jest niewystarczające do zaspokojenia ogólnego zapotrzebowania na białko, niezbędny jest substytut białka niezawierający metioniny, wzbogacony w cystynę do zapewnienia odpowiedniej ilości azotu do syntezy białek i wzrostu. W wytycznych BDA 2020 wskazano, że wiele mieszanek aminokwasów jest uzupełnionych o składniki odżywcze, natomiast tam, gdzie ich nie ma, niezbędna jest dodatkowa suplementacja.

W polskich Zaleceniach dietetycznych 2020 dotyczących homocystynurii w przypadku stosowania diety ubogiej w metioninę zalecane są syntetyczne źródła aminokwasów lub spożywanie ubogich w metioninę białek roślinnych, nie odniesiono się natomiast do suplementacji witamin i minerałów.

W wytycznych europejskich E-HOD 2016 oraz zaleceniach polskich nie wskazano konkretnych substytutów białka, natomiast w wytycznych Clinical Paediatric Dietetics – BDA 2020 wymieniono przykłady produktów wskazując, że dostępnych jest szereg specyficznych dla wieku, wolnych od metioniny i wzbogaconych o cystynę substytutów białka, jednakże liczba dostępnych produktów jest mniejsza niż dla fenylketonurii z uwagi na to, że mniejsza jest liczba osób z HCU. Przykładowe produkty to HCU Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Anamix Junior LQ, HCU Explore, HCU Lophlex LQ, HCU Cooler i HCU Express.

## Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ we wskazaniu homocystynuria nie są refundowane żadne śsspż o zbliżonym składzie do ocenianych preparatów. Należy zwrócić uwagę, że betaina, finansowana w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (ICD-10 E72.1), nie stanowi komparatora dla ocenianych interwencji ze względu na inny skład i inny cel terapeutyczny.

Zgodnie z opinią eksperta, dr n. med. Joanny Taybert, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, betaina: *obniżając stężenie homocysteiny podwyższa wtórnie stężenie metioniny, co tym bardziej wymaga starannego przestrzegania zaleceń dietetycznych ograniczających podaż tego aminokwasu tj. stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego wolnych od metioniny.* Jak wskazuje ekspert właśnie: *HCU Anamix Junior, HCU Anamix Infant, HCU Cooler, HCU Express, HCU Lophlex LQ, HCU gel, HCU-LV należą do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego umożliwiających zmniejszenie podaży w diecie szkodliwego aminokwasu – nie zawierają metioniny (i homocysteiny) (...).*

Większość preparatów należących do śsspż i wskazywanych w odnalezionych wytycznych klinicznych nie jest dostępna w Polsce i zgodnie z danymi MZ nie była sprowadzana w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu. Wg danych przekazanych przez MZ pismem znak: PLD.45341.1325.2021.1.AB, z dn. 4.01.2022 r, w 2021 r. we wskazaniu homocystynuria oprócz ocenianych interwencji sprowadzano w ramach importu docelowego jedynie następujące śsspż: Milupa Hom 2 Prima, Milupa Hom 2 Secunda. Należy jednak zwrócić uwagę, że są one przeznaczone dla ściśle określonych grup wiekowych: Milupa Hom 2 Prima dla dzieci w wieku 1-8 lat, Milupa Hom 2 Secunda dla dzieci w wieku 9-14 lat, dlatego mogą stanowić komparator jedynie dla części ocenianych interwencji.

## Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

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

Należy jednak zauważyć, iż wskazanie oceniane w niniejszym opracowaniu dotyczy choroby rzadkiej, co jest związane z niewielką liczebnością populacji. Ponadto leczenie dietetyczne wymagane jest na każdym etapie rozwoju, szczególnie u dzieci. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, dzięki dobrej biochemicznej kontroli stężenia homocysteiny w osoczu (HCY), wymaganej przez całe życie, można uniknąć wystąpienia klinicznych objawów homocystynurii bądź ich pogorszenia. Z uwagi na powyższe, przeprowadzenie badań klinicznych nad stosowaniem tego typu produktów jest w znacznym stopniu utrudnione. Ponadto wnioskowane produkty stanowią środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego i w związku z tym ich dopuszczenie na rynek nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych.

W ramach dodatkowych informacji w raporcie przedstawiono wyniki badań Adam 2013 oraz Morrison 2021 odnoszące się do praktyki klinicznej w leczeniu homocystynurii oraz stosowania mieszanek l-aminokwasów, do których należą oceniane interwencje. Zgodnie z uwzględnionymi badaniami, przedstawiającymi wyniki uzyskane w ramach badań ankietowych oraz rejestrów, u pacjentów z homocystynurią stosuje się postępowanie dietetyczne – w tym właśnie mieszanki l-aminokwasów wolne od metioniny.

W badaniu Adam 2013 suplementację mieszankami l-aminokwasów niezawierającymi metioniny przepisano u 86% (n=97/113) pacjentów stosujących restrykcje dietetyczne, podaż białka była zależna od wieku. Wszystkie stosowane suplementy l-aminokwasów zawierały cystynę (HCU Anamix infant, HCU Anamix Junior LQ, XMet Maxamaid, XMet Maxamum, HCU LV, XMet Homidon, HCU Lophlex LQ, M-AM 2, M-AM 3 [Nutricia/SHS], HOM 1 Mix, HOM 1, HOM 2, HOM 2 prima, HOM 2 secunda, HOM 3 advanta [Milupa/Nutricia]; HCU Gel, HCU Express, HCU Cooler [VitaFlo International]; ZeroMet Infant Mix, ZeroMet Kid, ZeroMet Junior, ZeroMet Advance [MetaX]).

Zgodnie z wynikami badania Morrison 2021 odnotowane całkowite stężenie homocysteiny w osoczu (HCY) było znacznie wyższe przed leczeniem w porównaniu do poziomu podczas leczenia (tj. w czasie badania) w grupie wszystkich pacjentów z homocystynurią oraz w każdej z podgrup. Odnotowane różnice były istotne statystycznie. W każdej z grup stosowano mieszanki l-aminokwasów (nie wyszczególniono nazw handlowych), diety niskobiałkowe (p = 0,001), suplementy aminokwasowe niezawierające metioniny (p = 0,01) i betaina (p < 0,05) były wykorzystywane przez istotnie wyższy odsetek pacjentów niereagujących na pirydoksynę niż u pacjentów odpowiadających na leczenie pirydoksyną. Ponad jedna trzecia uczestników badania (n = 37) zgłaszała problemy z dostępnością, kosztami leczenia, uciążliwymi procedurami pozyskiwania leków oraz mieszanek l-aminokwasów.

Autorzy badania zwrócili uwagę, że ze względu na rzadkość występowania HCU, wybór dostępnych i odpowiednich substytutów l-aminokwasów jest mniejszy niż np. w przypadku fenyloketonurii (PKU). Ponadto są one mniej smaczne niż te stosowane w przypadku innych zaburzeń.



## Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne wydane przez australijski PBAC dla stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: HCU Anamix Junior (2015), HCU Cooler (2018), HCU Loplex i HCU Anamix Infant (PBAC 2020), HCU Express (PBAC 2021). PBAC zaleca refundację śsspż w homocystynurii, w dwóch z nich (PBAC 2015 i PBAC 2020) wskazano, że cena produktu powinna być powiązana z ceną komparatorów, jako równoważna za gram białka w produkcie. W rekomendacjach nie odnoszono się do danych klinicznych, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (PBAC 2015 i PBAC 2020).

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

Ponadto prognozowane całkowite roczne wydatki płatnika publicznego są niemożliwe do wiarygodnego oszacowania, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie danego śsspż w ramach importu docelowego. Na podstawie danych MZ oraz opinii ekspertów klinicznych można przypuszczać, że będzie to kilkanaście osób w ciągu roku (wg danych MZ populacja docelowa wynosi od 1 do 8 osób w zależności od danego śsspż).

Według danych MZ całkowity koszt refundacji w 2021 r. za śsspż będące przedmiotem oceny wyniósł 1 030 336,56 zł, przy czym liczba pacjentów wnioskujących w 2021 r. o poszczególne śsspż wynosiła od 1 do 8 pacjentów, w zależności od danego śsspż.

## Opinie ekspertów

Według stanowiska eksperckiego Dr n. med. Joanny Taybert, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii metabolicznej: (...) *u pacjentów z wrodzoną homocystynurią klasyczną preparaty ograniczające podaż metioniny (w tym HCU Anamix Junior, HCU Anamix Infant, HCU Cooler, HCU Express, HCU Lophlex LQ, HCU gel, HCU-LV) stanowią istotny element leczenia tej trudnej choroby, zwłaszcza u dzieci.*

*Preparaty te nie są takie same: różnią się składem i postacią przez co dostosowane są do potrzeb kolejnych etapów rozwoju rosnącego organizmu. Ich wybór umożliwia dostosowanie preparatu do indywidualnej tolerancji każdego pacjenta oraz do indywidualnej preferencji – co jest szczególnie istotne u pacjentów w wieku szkolnym, np. w okresie dojrzewania. Wczesne konsekwentne, staranne prowadzenie tego trudnego leczenia dietetycznego daje szansę pacjentom z homocystynurią klasyczną na poprawę rokowania, dobry rozwój i uniknięcie (albo znaczne opóźnienie) wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych, ocznych i in. Wobec powyższego, w przypadku zakwalifikowania pacjenta do leczenia dietetycznego z użyciem tych preparatów przez doświadczony zespół terapeutyczny z udziałem dietetyka, uważam za zasadne zastosowanie i refundację powyższych preparatów u pacjenta z rozpoznaniem homocystynurii klasycznej.*

## 12. Źródła

Badania pierwotne	
<b>Adam 2013</b>	Adam S., Almeida M.F., Carbasius E. et al. Dietary practices in pyridoxine non-responsive homocystinuria: A European survey. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> , Volume 110, Issue 4, 2013, Pages 454-459, <a href="https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.10.003">https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.10.003</a>
<b>Morrison 2021</b>	Morrison, T., Bösch, F., Landolt, M.A. et al. Homocystinuria patient and caregiver survey: experiences of diagnosis and patient satisfaction. <i>Orphanet J Rare Dis</i> 16, 124 (2021). <a href="https://doi.org/10.1186/s13023-021-01764-x/">https://doi.org/10.1186/s13023-021-01764-x/</a>
Rekomendacje kliniczne	
<b>Clinical Paediatric Dietetics – BDA 2020</b>	VANESSA. SHAW, M. B. E., & RD, F. (2020). <i>Clinical paediatric dietetics</i> , Fifth Edition. Wiley-Blackwell. Chapter 28 Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidaemias and Urea Cycle Disorders, Classical Homocystinuria p. 541-551. <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119467205">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119467205</a>
<b>Morris 2016 – E-HOD 2016</b>	Morris, Andrew AM, et al. "Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency." <i>Journal of inherited metabolic disease</i> 40.1 (2017): 49-74. <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1007/s10545-016-9979-0">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1007/s10545-016-9979-0</a>
<b>Zalecenia dietetyczne 2020</b>	Albrecht P, Pituch-Zdanowska A, Bandura A. Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenia dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych. 2020 <a href="https://e-forum.pl/uploads/files/products/Wybrane%20wrodzone%20wady%20metabolizmu.pdf">https://e-forum.pl/uploads/files/products/Wybrane%20wrodzone%20wady%20metabolizmu.pdf</a> w: <a href="https://www.dietywpediatrii.pl/#">https://www.dietywpediatrii.pl/#</a>
<b>Huemer 2015</b>	HUEMER, Martina, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. <i>Journal of inherited metabolic disease</i> , 2015, 38.6: 1007-1019. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4626539/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4626539/</a>
Rekomendacje finansowe	
<b>PBAC 2015 – HCU Anamix Junior</b>	Amino acid formula with vitamins and minerals without methionine oral liquid: powder for, 30 x 36 g sachets; HCU Anamix Junior. Public Summary Document (PSD) November 2015 PBAC Meeting. <a href="https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/amino-acid-formula-hcu-anamix-junior-psd-11-2015">https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/amino-acid-formula-hcu-anamix-junior-psd-11-2015</a>
<b>PBAC 2018 – HCU Cooler</b>	Amino acid formula with vitamins and minerals without valine, leucine and isoleucine: Oral liquid, 87 mL, 30 (MSUD Cooler 10); oral liquid, 130 mL, 30 (MSUD Cooler 15); oral liquid, 174 mL, 30 (MSUD Cooler 20); MSUD Cooler® 10, MSUD Cooler® 15, MSUD Cooler® 20. Amino acid formula with vitamins and minerals without phenylalanine and tyrosine: oral liquid, 87 mL, 30 (TYR Cooler 10); oral liquid, 130 mL, 30 (TYR Cooler 15); oral liquid, 174 mL, 30 (TYR Cooler 20); TYR Cooler® 10, TYR Cooler® 15, TYR Cooler® 20. Amino acid formula with vitamins and minerals without methionine: oral liquid, 87 mL, 30 (HCU Cooler 10); oral liquid, 130 mL, 30 (HCU Cooler 15); oral liquid, 174 mL, 30 (HCU Cooler 20); HCU Cooler® 10, HCU Cooler® 15, HCU Cooler® 20. Public Summary Document (PSD) March 2018 PBAC Meeting. <a href="https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/amino-acid-formula-psd-march-2018">https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/amino-acid-formula-psd-march-2018</a>
<b>PBAC 2020 – HCU Lophlex, HCU Anamix Infant</b>	Amino acid formula with vitamins and minerals without methionine: Sachets containing oral powder 28 g, 30; HCU Lophlex. Amino acid formula with vitamins, minerals and long chain polyunsaturated fatty acids without phenylalanine, 2. Amino acid formula with vitamins and minerals without phenylalanine and tyrosine, 3. Amino acid formula with vitamins and minerals without lysine and low in tryptophan, 4. Amino acid formula with vitamins and minerals without methionine, threonine and valine and low in isoleucine, 5. Amino acid formula with vitamins and minerals without methionine, 6. Amino acid formula with vitamins and minerals without valine, leucine and isoleucine: Oral powder 400 g; 1. PKU Anamix Infant, 2. TYR Anamix Infant, 3. GA1 Anamix Infant, 4. MMA/PA Anamix Infant, 5. HCU Anamix Infant, 6. MSUD Anamix Infant. Public Summary Document (PSD) July 2020 PBAC Meeting. <a href="https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/amino-acid-formula-with-vitamins-and-minerals">https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/amino-acid-formula-with-vitamins-and-minerals</a>
<b>PBAC 2021 – HCU Express</b>	Amino acid formula with vitamins and minerals without methionine: Sachets containing oral powder 25 g, 30; HCU Express 15. Public Summary Document (PSD) July 2021 PBAC Meeting. <a href="https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/amino-acid-formula-with-vitamins-and-minerals-without-methio">https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/amino-acid-formula-with-vitamins-and-minerals-without-methio</a>
Badania dodatkowe	
<b>Adam 2013</b>	ADAM, S., et al. Dietary practices in pyridoxine non-responsive homocystinuria: a European survey. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> , 2013, 110.4: 454-459. <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096719213003338?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096719213003338?via%3Dihub</a>
<b>Morrison 2021</b>	Morrison, T., et al. "Homocystinuria patient and caregiver survey: experiences of diagnosis and patient satisfaction." <i>Orphanet journal of rare diseases</i> 16.1 (2021): 1-12. <a href="https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-021-01764-x">https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-021-01764-x</a>

<b>Raporty AOTMiT</b>	
<b>OT.4311.24.2020 FruitiVits</b>	FruitiVits we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii metylomalonowej, padaczkę lekoopornej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I, homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I, deficycie liazy adenylbursztynianowej, deficycie syntazy karbamylofosforanu (CPS1), LCHAD (niedobrze dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), acydurii propionowej. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4311.24.2020. Warszawa 10.03.2021 r. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7145-300-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7145-300-2020-zlc</a>
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>orpha.net</b>	<a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php</a>
<b>PBPN 2019</b>	Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2022 <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2022">https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2022</a>
<b>Ulotka HCU gel</b>	<a href="https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/hcu_gel_app.pdf">https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/hcu_gel_app.pdf</a>
<b>Ulotka HCU Express</b>	<a href="https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/hcu_express.pdf">https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/hcu_express.pdf</a>
<b>Ulotka HCU Cooler</b>	<a href="https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/hcu_cooler_app.pdf">https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/default/files/2020-01/hcu_cooler_app.pdf</a>
<b>HCU LV</b>	<a href="https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/hcu-lv.html">https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/hcu-lv.html</a>
<b>HCU Lophlex LQ</b>	<a href="https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/hcu-lophlex-lq-10.html">https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/hcu-lophlex-lq-10.html</a>
<b>HCU Anamix Infant</b>	<a href="https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/hcu-anamix-infant.html">https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/hcu-anamix-infant.html</a>
<b>HCU Anamix Junior</b>	<a href="https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/hcu-anamix-infant.html">https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/hcu-anamix-infant.html</a>
<b>MILUPA HOM 2-PRIMA</b>	<a href="https://www.nutricia-metabolics.de/produkte/produkte-fuer-seltene-stoffwechselstoerungen/homocystinurie/milupa-hom-2-prima/">https://www.nutricia-metabolics.de/produkte/produkte-fuer-seltene-stoffwechselstoerungen/homocystinurie/milupa-hom-2-prima/</a>
<b>MILUPA HOM 2-SECUNDA</b>	<a href="https://www.nutricia-metabolics.de/produkte/produkte-fuer-seltene-stoffwechselstoerungen/homocystinurie/milupa-hom-2-secunda/">https://www.nutricia-metabolics.de/produkte/produkte-fuer-seltene-stoffwechselstoerungen/homocystinurie/milupa-hom-2-secunda/</a>

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (23.02.2022 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"HCU Anamix Junior"	0
2	"HCU Anamix Infant"	0
3	"HCU Cooler"	0
4	"HCU Express"	0
5	"HCU Lophlex LQ"	0
6	"HCU gel"	0
7	"HCU LV"	0
8	Homocystinuria[Title/Abstract] OR cystathionine-beta synthase deficiency[Title/Abstract]	1807
9	amino acid supplement* OR amino acid mixture*	57 374
10	8 AND 9	94
11	8 AND 9 <i>limited to: humans</i>	69