



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**MMA/PA Anamix Infant, proszek doustny;  
MMA/PA Anamix Junior, proszek doustny;  
MMA/PA gel, proszek doustny;  
MMA/PA Express 15, proszek doustny;  
MMA/PA Cooler 15, płyn doustny  
we wskazaniach:  
acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa**  
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.39.2024

Data ukończenia: 25 lutego 2025 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

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

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

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

<sup>1</sup> podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

<sup>2</sup>podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

## Wykaz skrótów

<b>AA</b>	Aminokwasy
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AAM</b>	Mieszanina aminokwasów
<b>AAM-OAD</b>	Mieszanina aminokwasów dla kwasie organicznych
<b>BCAA</b>	Aminokwasy o rozgałęzionych łańcuchach bocznych ( <i>ang. branched chain amino acids</i> )
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>FAO/WHO/UNU</b>	Food and Agriculture Organization / World Health Organization / United Nations University
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>ang. health technology assessment</i> )
<b>Ile</b>	Izoleucyna
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r., poz. 686)
<b>Leu</b>	Leucyna
<b>Met</b>	Metionina
<b>MMA</b>	Acyduria metylomalonowa ( <i>ang. methylmalonic acidemia,</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>UCD</b>	Zaburzenia cyklu moczniowego
<b>PA</b>	Acyduria propionowa ( <i>ang. propionic acidemia</i> )
<b>PFAA</b>	Suplement wolny od prekursorów L-aminokwasów ( <i>ang. precursor-free L-amino acid supplements</i> )
<b>RDA</b>	Zalecane dzienne spożycie ( <i>ang. recommended daily allowance</i> )
<b>REE</b>	Spoczynkowy wydatek energetyczny ( <i>ang. resting energy expenditure</i> )
<b>RPA</b>	Rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SMAA</b>	mieszanina aminokwasów wolnych od prekursorów
<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości
<b>ŚSSPŻ</b>	Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>Val</b>	Walina

## 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
<b>3.1.1 Acyduria metylomalonowa.....</b>	<b>7</b>
<b>3.1.2 Acyduria propionowa .....</b>	<b>7</b>
3.2. Liczebność populacji .....	8
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>9</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	15
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>16</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>22</b>
<b>9. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>23</b>
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	23
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	23
9.2.1. Opis badań włączonych do analizy.....	23
9.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	24
9.3. Podsumowanie dowodów naukowych .....	28
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 30</b>	<b>30</b>
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	30
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	31
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>33</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>36</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>38</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	38
13.2. Diagram selekcji publikacji .....	39

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)

05.11.2024

i znak pisma zlecającego

PLD.45341.1104.2024.1.AB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego MMA/PA Anamix Infant, proszek doustny; MMA/PA Anamix Junior, proszek doustny; MMA/PA gel, proszek doustny; MMA/PA Express 15, proszek doustny; MMA/PA Cooler 15, płyn doustny we wskazaniu: acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa sprowadzane z zagranicy w oparciu o art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2003 r. poz. 1448).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, 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:

- MMA/PA Anamix Infant, proszek doustny;
- MMA/PA Anamix Junior, proszek doustny;
- MMA/PA gel, proszek doustny;
- MMA/PA Express 15, proszek doustny;
- MMA/PA Cooler 15, płyn doustny

Do finansowania we wskazaniach:

- acyduria metylomalonowa,
- acyduria propionowa.

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 05.11.2024 r., znak PLD.45341.1104.2024.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 05.11.2024 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 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- MMA/PA Anamix Infant, proszek doustny;
- MMA/PA Anamix Junior, proszek doustny;
- MMA/PA gel, proszek doustny;
- MMA/PA Express 15, proszek doustny;
- MMA/PA Cooler 15, płyn doustny

we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniane śsspż sprowadzane są z zagranicy w oparciu o art.29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2023 r. poz.1448).

Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji Minister Zdrowia na wniosek świadczeniobiorcy może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzanych produktów. Wówczas są one wydawane świadczeniobiorcom po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Analizowane śsspż nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa. Natomiast w ramach importu docelowego, w przedmiotowych wskazaniach oceniane były następujące produkty lecznicze i śsspż: XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid<sup>3</sup>, Milupa Basic-P<sup>4</sup>, Isoleucine 50<sup>5</sup>, FruitiVits<sup>6</sup>, S.O.S. 10, 15, 20, 25<sup>7</sup> (AP), MCT Oi<sup>8</sup>l (MMA).

<sup>3</sup>[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/096/RPT/OT.4211.18.2024%20XMTVI%20Maxamum,%20XMTVI%20Maxamaid%20BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/096/RPT/OT.4211.18.2024%20XMTVI%20Maxamum,%20XMTVI%20Maxamaid%20BIP.pdf), data dostępu: 15.01.2024 r.

<sup>4</sup>[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/048/RPT/48\\_RPT\\_OT.4211.9.2022\\_Milupa\\_Basic\\_p\\_BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/048/RPT/48_RPT_OT.4211.9.2022_Milupa_Basic_p_BIP.pdf), data dostępu: 15.01.2024 r.

<sup>5</sup>[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/143/RPT/143\\_RPT\\_OT.4211.31.2023\\_isoleucine\\_BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/143/RPT/143_RPT_OT.4211.31.2023_isoleucine_BIP.pdf), data dostępu: 15.01.2024 r.

<sup>6</sup>[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/107/RPT/OT.4211.20.2024\\_FruitiVits%20BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/107/RPT/OT.4211.20.2024_FruitiVits%20BIP.pdf), data dostępu: 15.01.2024 r.

<sup>7</sup>[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/075/RPT/OT.4211.7.2024\\_SOS%2010,15,20,25\\_BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/075/RPT/OT.4211.7.2024_SOS%2010,15,20,25_BIP.pdf), data dostępu: 15.01.2024 r.

<sup>8</sup>[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/102/RPT/OT.4211.19.2024\\_MCT\\_Oil\\_BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/102/RPT/OT.4211.19.2024_MCT_Oil_BIP.pdf), data dostępu: 15.01.2024 r.

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### 3.1.1 Acyduria metylomalonowa

##### Klasyfikacja ICD-10

E71.1 Inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach

##### Definicja

Acyduria (kwasica) metylomalonowa (ang. *methylmalonic aciduria*, MMA) jest wywołana niedoborem/defektem enzymu mutazy metylomalonylo-CoA (MCM) lub jego kofaktora: witaminy B12. MCM ogranicza konwersję metylomalonylo-CoA do bursztynylo-CoA i jest współodpowiedzialny za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów. Istnieje wiele wariantów acydurii metylomalonowej w zależności od rodzaju mutacji. W obrazie klinicznym dominuje ciężka postać kwasicy; z kolei w moczu wydalany jest kwas metylomalonowy, którego stężenie stwierdza się również we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym u poważnie chorych pacjentów. MMA należy do grupy chorób wrodzonych wad metabolizmu. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.

##### Epidemiologia

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

##### Leczenie

Dieta z ograniczeniem aminokwasów: izoleucyny, metioniny, treoniny i waliny. W postaciach kobalaminozależnych choroby suplementacja witaminą B12.

##### Rokowanie

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

[Źródło: Clinical Paediatric Dietetics, orpha.net a]

#### 3.1.2 Acyduria propionowa

##### Klasyfikacja ICD-10

E71.1 Inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach

##### Definicja

Acyduria (kwasica) propionowa (ang. *propionic acidemia*, PA) to organiczna kwasica spowodowana przez niedobór karboksylazy propionylo-CoA zależnej od biotyny. Podczas przemiany aminokwasów: izoleucyny, waliny, metioniny i treoniny, a także nieparzystołańcuchowych kwasów tłuszczowych i cholesterolu następuje ich degradacja do propionylo-CoA. Związek ten jest następnie konwertowany przez karboksylazę propionylo-CoA do metylomalonylo-CoA. Niedobór karboksylazy powoduje powstanie kwasu propionowego, który w ostrej postaci choroby gromadzi się, prowadząc do zaburzeń biochemicznych, w tym głębokiej kwasicy metabolicznej (z powodu produkcji ciał ketonowych i akumulacji kwasów organicznych), hipoglikemii i hiperamonemii. Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii. PA należy do grupy wrodzonych wad metabolizmu. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.

##### Epidemiologia

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

##### Leczenie

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

## Rokowanie

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

[Źródła: Clinical Paediatric Dietetics, orpha.net b]

## 3.2. Liczebność populacji

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia (pismo znak PLD.45341.1104.2024.1.AB z dnia 05.11.2024 r.) oraz uzupełnienia przesłanego drogą mailową w dniu 17 stycznia 2025 r., w okresie od stycznia do grudnia 2024 r. liczba osób ze wskazaniami acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa ubiegających się o refundację w ramach importu docelowego śssp: MMA/PA Anamix Infant, proszek doustny; MMA/PA Anamix Junior, proszek doustny; MMA/PA gel, proszek doustny; MMA/PA Express 15, proszek doustny; MMA/PA Cooler 15, płyn doustny, wyniosła łącznie 14.

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym śssp we wskazaniach: acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa w okresie 1 stycznia – 31 grudnia 2024 r.**

śssp	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Cena za opakowanie [zł]	Kwota na jaką wydano zgodę na refundację [zł]
MMA/PA Anamix Infant, proszek doustny	1	1	11	513,31	5 646,41
MMA/PA Anamix Junior, proszek doustny	5	7	93	956,04	88 911,72
MMA/PA gel, proszek doustny	0	0	0	1 400,99	0
MMA/PA Express 15, proszek doustny	2	3	36	4 426,24	159 344,64
MMA/PA Cooler 15, płyn doustny	6	9	53	3 824,04	202 674,12
<b>Łącznie*</b>	<b>14</b>	<b>20</b>	<b>193</b>	-	<b>456 576,89</b>

Według danych NFZ od 2014 roku sprawozdano tylko jedno świadczenie z rozpoznaniem E71.1<sup>9</sup>. Była to porada lekarska udzielona w miejscu udzielania świadczenia w 2022 r.

Natomiast liczebność pacjentów, dla których sprawozdano kod E71 (zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach i kwasów tłuszczowych) przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 2. Dane NFZ dot. liczby pacjentów, u których sprawozdano kod E71**

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Liczebność populacji (unikalne numery PESEL)</b>	1 165	1 184	1 124	831	808	623	446	409	370*	368

\*pozycja ta zawiera jedno zdarzenie występujące w 2022 r. tj. jedno świadczenie z rozpoznaniem E71.1. będące poradą lekarską udzieloną w miejscu realizowania świadczenia

Prof. Sykut-Cegielska, Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej wskazała, że obecnie w Polsce na acydurię propionową choruje ok. 20 osób, a na acydurię metylomalonową ok. 25 osób, zaś liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi 1-2 w przypadku PA i 1- 3 w przypadku MMA.

<sup>9</sup> ICD-10 E71.1: Inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach (hiperleucynowa izoleucynemia, hiperwalinemia, kwasica z nadmiarem kwasu izowalerianowego, kwasica metylomalonowa, kwasica propionowa)



## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Technologia oceniana – opis

Produkty lecznicze: MMA/PA Anamix Infant, proszek doustny; MMA/PA Anamix Junior, proszek doustny; MMA/PA gel, proszek doustny; MMA/PA Express 15, proszek doustny; MMA/PA Cooler 15, płyn doustny nie znajdują się w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (szczegóły w rozdziale 2.1). W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowe informacje zawarte w ulotkach dla ww. preparatów.

Warto nadmienić, że wszystkie oceniane śsspż mają ograniczenia wiekowe, ale łącznie obejmują zarówno pacjentów pediatrycznych, jak i dorosłych.

**Tabela 3. Informacje dotyczące śsspż MMA/PA Anamix Infant**

<b>Nazwa śsspż</b>	MMA/PA Anamix Infant			
<b>Producent</b>	Nutricia			
<b>Postać i droga podania</b>	Proszek do sporządzania roztworu doustnego			
<b>Opakowanie</b>	Puszka 400 g			
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Preparat w proszku na bazie aminokwasów bez metioniny, treoniny i waliny, o niskiej zawartości izoleucyny, zawierający aminokwasy egzogenne i endogenne, węglowodany, kwasy tłuszczowe, błonnik, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe.			
	<b>Makroelementy</b>	<b>w 100g</b>	<b>Aminokwasy</b>	<b>w 100 g</b>
	Energia [kcal/kJ]	466/1950	L-Alanina [g]	1,6
	Białka (aminokwasy) [g(g)]	13,1 (15,5)	L-Arginina [g]	1,4
	Węglowodany [g]	50,1	Kwas L-Asparaginowy [g]	1,27
	cukry [g]	7,5	L-Cysteina [g]	0,51
	laktoza [g]	1,7	L-Glutamina [g]	0,11
	Tłuszcze [g]	23	Glicyna [g]	0,64
	tłuszcze nasycone [g]	7,7	L-Histydyna [g]	0,94
	tłuszcze jednonienasycone [g]	11,3	L-Izoleucyna [g]	<0,045
	tłuszcze wielonienasycone [g]	4,0	L-Leucyna [g]	2,12
	Kwas linolowy [mg]	3210	L-Lizyna [g]	1,43
	Kwas α-linolenowy [mg]	320	L-Metionina* [g]	Nie dodano
	Kwas arachidonowy [mg]	120	L-Fenylalanina [g]	0,93
	Kwas dokozaheksaenowy [mg]	120	L-Prolina [g]	0,64
	Błonnik [g]	3,7	L-Seryna [g]	0,89
	<b>Witaminy</b>	<b>w 100 g</b>	L-Treonina* [g]	Nie dodano
	Witamina A [μg]	408	L-Tryptofan [g]	0,41
	Witamina D [μg]	11,2	L-Tyrozyna [g]	0,93
	Witamina E [mg]	11,5	L-Walina* [g]	Nie dodano
	Witamina K [μg]	37,3	<b>Minerały</b>	<b>w 100 g</b>
Tiamina [mg]	0,51	Sód [mg]	191	
Ryboflawina [mg]	0,51	Potas [mg]	505	
Niacyna [mg]	2,33	Chlorki [mg]	355	

	Kwas pantotenowy [mg]	2,8	Wapń [mg]	410
	Witamina B6 [mg]	0,51	Fosfor [mg]	300
	Kwas foliowy [mcg]	55	Magnez [mg]	58,3
	Foliiany [µg]	91,7	Żelazo [mg]	7,92
	Witamina B12 [µg]	1,2	Cynk [mg]	5,59
	Biotyna [µg]	18,2	Miedź [mg]	0,42
	Witamina C [mg]	48,9	Mangan [mg]	0,029
	<b>Inne składniki odżywcze</b>	<b>w 100 mg</b>	Molibden [mg]	12,1
	L-Karnityna [mg]	10,1	Selen [µg]	17,7
	Cholina [mg]	146	Chrom [µg]	14,0
	Tauryna [mg]	30	Jodki [µg]	97,9
	Inozytol [mg]	98	-	-
<b>Wskazania</b>	Do leczenia dietetycznego kwasicy metylomalonowej lub propionowej, u niemowląt od urodzenia do 12 miesięcy oraz jako mieszanka uzupełniająca dla dzieci do 3 lat.			
<b>Dawkowanie</b>	Zalecane dawkowanie zależy od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta i powinno być ustalone wyłącznie przez lekarza lub dietetyka. Zalecane stężenie wagowo-objętościowe: 15%, tj. 15 g Anamix Infant rozpuścić w wodzie do objętości 100 ml. Należy używać wyłącznie dołączonej miarki. Każda miarka (5 g) wymaga 30 ml wody.			
<b>Środki ostrożności</b>	Nie nadaje się do stosowania jako jedyne źródło pożywienia. Produkt nie powinien być stosowany jako jedyne źródło białka, lecz musi być podawany w połączeniu z białkiem naturalnym np. mlekiem matki lub preparatem do początkowego żywienia niemowląt, w celu dostarczenia metioniny, treoniny, izoleucyny, waliny, pływów i ogólnego zapotrzebowania żywieniowego niemowlęcia lub dziecka w ilościach zaleconych przez lekarza lub dietetyka. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Produkt musi być stosowany pod ścisłym nadzorem lekarza.			

Źródło: <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/mma-pa-anamix-infant.html>, data odczytu: 12.02.2025 r.

**Tabela 4. Informacje dotyczące śsspż MMA/PA Anamix Junior**

<b>Nazwa śsspż</b>	MMA/PA Anamix Junior			
<b>Producent</b>	Nutricia			
<b>Postać i droga podania</b>	Proszek do sporządzania roztworu doustnego			
<b>Opakowanie</b>	Saszетка 18 g; 30 saszetek w opakowaniu			
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Preparat w proszku na bazie aminokwasów bez metioniny, treoniny i waliny, o niskiej zawartości izoleucyny, zawierający aminokwasy egzogenne i endogenne, węglowodany, kwasy tłuszczowe, błonnik, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe.			
	<b>Makroelementy</b>	<b>w 100g</b>	<b>Aminokwasy</b>	<b>w 100 g</b>
	Energia [kcal/kJ]	367/1538	L-Alanina [g]	3,42
	Białka [g]	28	L-Arginina [g]	3
	Węglowodany [g]	30	Kwas L-Asparginowy [g]	2,72
	cukry [g]	3,1	L-Cysteina [g]	1,56
	laktoza [g]	-	L-Glutamina [g]	3,61
	Tłuszcze [g]	12,5	Glicyna [g]	1,37
	tłuszcze nasycone [g]	2	L-Histydyna [g]	2,02
	tłuszcze jednonienasycone [g]	8,2	L-Izoleucyna [g]	<0,025
	tłuszcze wielonienasycone [g]	1,8	L-Leucyna [g]	4,54

	Kwas dokozaheksaenowy [mg]	180	L-Lizyna [g]	3,05
	<b>Witaminy</b>	<b>w 100 g</b>	L-Metionina* [g]	Nie dodano
	Witamina A [µg]	525	L-Fenylalanina [g]	1,99
	Witamina D [µg]	26,3	L-Prolina [g]	1,37
	Witamina E [mg]	10,5	L-Seryna [g]	1,98
	Witamina K [µg]	17,5	L-Treonina* [g]	Nie dodano
	Tiamina [mg]	0,91	L-Tryptofan [g]	0,69
	Ryboflawina [mg]	0,91	L-Tyrozyna [g]	1,99
	Niacyna [mg]	2,5	L-Walina* [g]	Nie dodano
	Kwas pantotenowy [mg]	5,3	<b>Minerały</b>	<b>w 100 g</b>
	Witamina B6 [mg]	0,91	Sód [mg]	385
	Kwas foliowy [mcg]	263	Potas [mg]	613
	Witamina B12 [µg]	1,6	Chlorki [mg]	560
	Biotyna [µg]	14	Wapń [mg]	1348
	Witamina C [mg]	52,5	Fosfor [mg]	885
	<b>Inne składniki odżywcze</b>	<b>w 100 mg</b>	Magnez [mg]	154
	L-Karnityna [g]	0,02	Żelazo [mg]	13,6
	Cholina [mg]	280	Cyнк [mg]	6,6
	Tauryna [g]	0,06	Miedź [µg]	780
	Myo-Inozytol [mg]	70	Mangan [mg]	1,3
	Błonnik [g]	11,2	Molibden [µg]	35
	-	-	Selen [µg]	38,5
	-	-	Chrom [µg]	14
-	-	Jodki [µg]	174	
<b>Wskazania</b>	Stosowany w diecie kwasicy metylomalonowej lub propionowej (MMA/PA) u dzieci w wieku 1-10 lat.			
<b>Dawkowanie</b>	Zalecane rozcieńczenie to jedna saszetka (18 g) MMA/PA Anamix Junior w 50 ml wody do końcowej objętości około 63 ml. Woda, dodatkowe płyny powinny być podawane w tym samym czasie co MMA/PA Anamix Junior, aby zapewnić odpowiednie spożycie płynów. Zalecane dawkowanie zależy od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta i powinno być ustalone wyłącznie przez lekarza lub dietetyka.			
<b>Środki ostrożności</b>	Preparat przeznaczony wyłącznie do stosowania dojelitowego. Nie może stanowić jedyne go źródła pożywienia. Musi być uzupełniony źródłem naturalnego białka i innych składników odżywczych w ilościach przepisanych przez lekarza, aby zaspokoić zapotrzebowanie na metioninę, treoninę, walinę, izoleucynę, płyny i ogólne potrzeby żywieniowe pacjenta.			

Źródło: <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/mma-pa-anamix-junior.html>, data odczytu: 12.02.2025 r.

**Tabela 5. Informacje śsspż MMA/PA gel, proszek doustny**

<b>Nazwa śsspż</b>	MMA/PA gel			
<b>Producent</b>	Vitaflo			
<b>Postać i droga podania</b>	Proszek do sporządzania roztworu doustnego (w postaci żelu lub napoju o małej objętości)			
<b>Opakowanie</b>	saszetka 24 g; 30 saszetek w opakowaniu 1 saszetka 24 g = 10 g PE (1 saszetka 24 g dostarcza 10 g ekwiwalentu białka)			
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Preparat w proszku na bazie aminokwasów bez metioniny, treoniny i waliny, o niskiej zawartości izoleucyny, zawierający aminokwasy egzogenne i endogenne, węglowodany, kwasy tłuszczowe, błonnik, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe.			
	<b>Makroelementy</b>	<b>w 100g</b>	<b>Aminokwasy</b>	<b>w 100 g</b>

	Energia [kcal/kJ]	339/1440	L-Alanina [g]	4,15
	Ekwiwalent białka [g]	41,7	L-Arginina [g]	4,3
	Węglowodany [g]	42,9	Kwas L-Asparaginowy [g]	7,46
	cukry [g]	27,1	L-Cysteina [g]	1,77
	Tłuszcze [g]	0,05	L-Glutamina [g]	5,06
	<b>Witaminy</b>	<b>w 100 g</b>	Glicyna [g]	1,95
	Witamina A [µg]	600	L-Histydyna [g]	2,78
	Witamina D [µg]	14,6	L-Izoleucyna [g]	0,15
	Witamina E [mg]	9	L-Leucyna [g]	6,58
	Witamina K [µg]	41	L-Lizyna [g]	4,58
	Tiamina [mg]	1	L-Fenylalanina [g]	2,78
	Ryboflawina [mg]	1,2	L-Prolina [g]	2,02
	Niacyna [mg]	14	L-Seryna [g]	2,93
	Kwas pantotenowy [mg]	5	L-Tryptofan [g]	1,11
	Witamina B6 [mg]	1,1	L-Tyrozyna [g]	2,78
	Kwas foliowy [µg]	208	<b>Inne składniki odżywcze</b>	<b>w 100 mg</b>
	Witamina B12 [µg]	2	L-Karnityna [mg]	46
	Biotyna [µg]	25	Cholina [mg]	279
	Witamina C [mg]	63	Tauryna [mg]	92
	<b>Minerały</b>	<b>w 100 g</b>	<b>Minerały</b>	<b>w 100 g</b>
	Sód [mg]	379	Cynk [mg]	11
	Potas [mg]	938	Miedź [mg]	0,8
	Chlorki [mg]	583	Molibden [µg]	50
	Wapń [mg]	1083	Mangan [mg]	1,7
	Fosfor [mg]	825	Selen [µg]	35
	Magnez [mg]	167	Chrom [µg]	71
	Żelazo [mg]	14	Jodki [µg]	138
<b>Wskazania</b>	Substytut białka do stosowania dietetycznego w przypadku kwasicy metylomalonowej i propionowej. Odpowiedni dla dzieci w wieku od 6 miesięcy do 10 lat.			
<b>Dawkowanie</b>	Dawkowanie ustalane jest przez lekarza lub dietetyka i zależy od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta. Produkt można stosować wymiennie z innymi śsspż w celu zaspokojenia indywidualnego zapotrzebowania na białko. Żel MMA/PA można łatwo przygotować w postaci gładkiej, półstałej konsystencji. Preparat może być przyjmowany w postaci żelu lub napoju o małej objętości.			
<b>Środki ostrożności</b>	Wyłącznie do podawania dojelitowego. Nie stosować jako jedyne źródła pożywienia. Dieta musi być uzupełniana naturalnym białkiem, wodą i innymi składnikami odżywczymi w zalecanych ilościach w celu dostarczenia lizyny i tryptofanu, płynów i ogólnego zapotrzebowania. W celu uzupełnienia dodatkowej energii, należy dostarczać pokarmy bogate w węglowodany i tłuszcze, ale ubogie w białko. Woda lub dodatkowe napoje powinny być przyjmowane po spożyciu żelu MMA/PA.			

Źródło: [MMA/PA gel™ | Protein Substitute | Vitafo International](#), data odczytu: 12.02.2025 r.

**Tabela 6. Informacje dotyczące śsspż MMA/PA Express 15, proszek doustny**

<b>Nazwa śsspż</b>	MMA/PA Express 15
<b>Producent</b>	Vitafo
<b>Postać i droga podania</b>	Proszek do sporządzania roztworu doustnego (w postaci żelu lub napoju o małej objętości)

<b>Opakowanie</b>	saszetka 25 g; 30 sztuk w opakowaniu 1 saszetka 25 g = 15 g PE (1 saszetka 24 g dostarcza 15 g ekwiwalentu białka)			
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Preparat w proszku na bazie aminokwasów bez metioniny, treoniny i waliny, o niskiej zawartości izoleucyny, zawierający aminokwasy egzogenne i endogenne, węglowodany, kwasy tłuszczowe, błonnik, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe.			
	<b>Makroelementy</b>	<b>w 100g</b>	<b>Aminokwasy</b>	<b>w 100 g</b>
	Energia [kcal]	297	L-Alanina [g]	5,92
	Ekwiwalent białka [g]	60	L-Arginina [g]	6,14
	Węglowodany [g]	13,7	Kwas L-Asparginowy [g]	10,64
	cukry [g]	1	L-Cysteina [g]	2,53
	Tłuszcze [g]	0,2	L-Glutamina [g]	7,22
	tłuszcze nasycone [g]	0	Glicyna [g]	2,79
	<b>Witaminy</b>	<b>w 100 g</b>	L-Histydyna [g]	3,97
	Witamina A [µg]	740	L-Izoleucyna [g]	0,22
	Witamina D [µg]	11,7	L-Leucyna [g]	9,39
	Witamina E [mg]	14	L-Lizyna [g]	6,54
	Witamina K [µg]	89	L-Metionina* [g]	0
	Tiamina [mg]	1,8	L-Fenyloalanina [g]	3,97
	Ryboflawina [mg]	2	L-Prolina [g]	2,89
	Niacyna [mg]	22	L-Seryna [g]	4,19
	Kwas pantotenowy [mg]	7,1	L-Treonina* [g]	0
	Witamina B6 [µg]	2,5	L-Tryptofan [g]	1,59
	Kwas foliowy [µg]	360	L-Tyrozyna [g]	3,97
	Witamina B12 [µg]	4,3	L-Walina* [g]	0
	Biotyna [µg]	170	<b>Inne składniki odżywcze</b>	<b>w 100 mg</b>
	Witamina C [mg]	96	L-Karnityna [mg]	64
	-	-	Cholina [mg]	530
	-	-	Tauryna [mg]	132
	<b>Minerały</b>	<b>w 100 g</b>	<b>Minerały</b>	<b>w 100 g</b>
	Sód [mg]	510	Cynk [mg]	19
	Potas [mg]	840	Miedź [mg]	2
Chlorki [mg]	650	Mangan [mg]	2,8	
Wapń [mg]	1090	Molibden [µg]	130	
Fosfor [mg]	990	Selen [µg]	78	
Magnez [mg]	330	Chrom [µg]	78	
Żelazo [mg]	19	Jodki [µg]	220	
<b>Wskazania</b>	Do stosowania w leczeniu dietetycznym kwasicy metylomalonowej/kwasicy propionowej (MMA/PA) u pacjentów od 3 roku życia.			
<b>Dawkowanie</b>	Stosowanie pod nadzorem lekarza. 1 saszetka 24 g dostarcza 15 g ekwiwalentu białka. Zawartość opakowania połączyć z 80 ml płynu. Produkt umożliwia przygotowanie preparatu w preferowanej objętości. Możliwości przygotowania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Express pasta – kilka łyżeczek preparatu.</li> <li>• Express mini drink – mała objętość preparatu, pozwalająca na szybkie wypicie</li> <li>• Express flexi drink – do przygotowania według własnych preferencji objętościowych i smakowych.</li> </ul>			

<b>Środki ostrożności</b>	Nie stosować jako jedyne źródła pożywienia. Dieta musi być uzupełniona o naturalne białko, wodę i inne składniki odżywcze w zalecanych ilościach, aby dostarczyć metioninę, treoninę, walinę, izoleucynę, piny i ogólne wymagania żywieniowe. Nie stosować dożylnie. Wyłącznie do stosowania dojelitowego.
---------------------------	--

Źródło: [MMA/PA express®](#) | [Vitaflor Polska](#), data odczytu: 12.02.2025 r.

**Tabela 7. Informacje dotyczące środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MMA/PA Cooler 15, płyn doustny**

<b>Nazwa śspz</b>	MMA/PA Cooler 15			
<b>Producent</b>	Vitaflor			
<b>Postać i droga podania</b>	Wygodny, gotowy do spożycia preparat białkozastępczy, w postaci napoju o niewielkiej objętości.			
<b>Opakowanie</b>	Woreczek 130 ml; 30 woreczków w opakowaniu Woreczek 130 ml = 15 g PE (1 opakowanie 130 ml dostarcza 15 g ekwiwalentu białka)			
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Preparat w proszku na bazie aminokwasów bez metioniny, treoniny i waliny, o niskiej zawartości izoleucyny, zawierający aminokwasy egzogenne i endogenne, węglowodany, kwasy tłuszczowe, błonnik, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe.			
	<b>Makroelementy</b>	<b>w 100g</b>	<b>Aminokwasy</b>	<b>w 100 g</b>
	Energia [kcal]	75	L-Alanina [g]	1,22
	Ekwiwalent białka [g]	11,5	L-Arginina [g]	1,25
	Węglowodany [g]	5,1	Kwas L-Asparaginowy [g]	2,12
	cukry [g]	3,4	L-Cysteina [g]	0,53
	Tłuszcze [g]	0,9	L-Glutamina [g]	0
	tłuszcze nasycone [g]	0,2	Glicyna [g]	0,58
	Kwas dokozaheksaenowy [mg]	77	L-Histydyna [g]	0,82
	<b>Witaminy</b>	<b>w 100 g</b>	L-Izoleucyna [g]	0,04
	Witamina A [μg]	133	L-Leucyna [g]	1,72
	Witamina D [μg]	5,1	L-Lizyna [g]	1,33
	Witamina E [mg]	2,7	L-Metionina* [g]	0
	Witamina K [μg]	12	L-Fenylalanina [g]	0,82
	Tiamina [mg]	0,35	L-Prolina [g]	0,6
	Ryboflawina [mg]	0,39	L-Seryna [g]	0,9
	Niacyna [mg]	1,8	L-Treonina* [g]	0
	Kwas pantotenowy [mg]	0,98	L-Tryptofan [g]	0,34
	Witamina B6 [mg]	0,44	L-Tyrozyna [g]	0,82
	Kwas foliowy [μg]	51	L-Walina* [g]	0
	Witamina B12 [μg]	0,82	Magnez [mg]	60
	Biotyna [μg]	6,7	Żelazo [mg]	3,7
	Witamina C [mg]	19	Cynk [mg]	2,8
	<b>Minerały</b>	<b>w 100 g</b>	Miedź [mg]	0,37
	Sód [mg]	60	Mangan [mg]	0,25
	Potas [mg]	124	Molibden [μg]	11
	Chlorki [mg]	71	Selen [μg]	13
Wapń [mg]	210	Chrom [μg]	7,1	
Fosfor [mg]	190	Jodki [μg]	45	

	<b>Inne składniki odżywcze</b>	<b>w 100 mg</b>	Cholina [mg]	102
	L-Karnityna [mg]	13	Tauryna [mg]	25
<b>Wskazania</b>	Przeznaczony do postępowania dietetycznego w kwasicy metylomalonowej i propionowej, dla pacjentów powyżej 3 roku życia.			
<b>Dawkowanie</b>	Stosowanie pod nadzorem lekarza. 1 opakowanie 130 ml dostarcza 15 g ekwiwalentu białka.			
<b>Środki ostrożności</b>	Do stosowania pod nadzorem lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta. Nie stosować jako jedyne źródła pożywienia. Dieta musi być uzupełniona naturalnym białkiem, wodą i innymi składnikami odżywczymi w zalecanych ilościach, aby dostarczyć metioninę, treoninę, walinę, izoleucynę, płyny i ogólne wymagania żywieniowe. Nie stosować dożylnie, wyłącznie do stosowania dojelitowego.			

Źródło: <https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflor/metabolizm-bialek/kwasica-metylomalonowa-i-propionowa/mmapa-cooler>, data odczytu: 12.02.2025 r.

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

Pismem z dnia 05.11.2024 r., znak PLD.45341.1104.2024.1.AB 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 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- MMA/PA Anamix Infant, proszek doustny;
- MMA/PA Anamix Junior, proszek doustny;
- MMA/PA gel, proszek doustny;
- MMA/PA Express 15, proszek doustny;
- MMA/PA Cooler 15, płyn doustny

we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa.

Analizowane śsspz nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Natomiast w ramach importu docelowego, we wskazaniach acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa oceniane były następujące produkty lecznicze i śsspz: XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid<sup>10</sup>, Milupa Basic-P<sup>11</sup>, Isoleucine 50<sup>12</sup>, FruitiVits<sup>13</sup>, S.O.S. 10, 15, 20, 25<sup>14</sup> (AP), MCT Oil<sup>15</sup> (MMA).

Z uwagi na fakt, iż śsspz XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid mają zbliżony skład do ocenianych preparatów, w tabeli poniżej przedstawiono wynik ich ostatniej oceny w Agencji. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendacja Prezesa Agencji były negatywne.

**Tabela 8: Rekomendacje Agencji dotyczące śsspz zawierających mieszankę aminokwasów bez metioniny, treoniny i waliny**

Nr i data wydania	Stanowiska/ Opinie Rady Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa Agencji
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 133/2024 z dnia 25.11.2024 r.</b>	Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego XMTVI Maxamum we wskazaniu: acyduria metylomalonowa/propionowa u pacjentów pediatrycznych od 8. roku życia i dorosłych, w tym kobiet ciężarnych oraz XMTVI Maxamaid we wskazaniu: acyduria metylomalonowa/propionowa u niemowląt i małych dzieci.

<sup>10</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/096/RPT/OT.4211.18.2024%20XMTVI%20Maxamum.%20XMTVI%20Maxamaid%20BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/096/RPT/OT.4211.18.2024%20XMTVI%20Maxamum.%20XMTVI%20Maxamaid%20BIP.pdf), data dostępu: 15.01.2024 r.

<sup>11</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/048/RPT/48\\_RPT\\_OT.4211.9.2022\\_Milupa\\_Basic\\_p\\_BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/048/RPT/48_RPT_OT.4211.9.2022_Milupa_Basic_p_BIP.pdf), data dostępu: 15.01.2024 r.

<sup>12</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/143/RPT/143\\_RPT\\_OT.4211.31.2023\\_isoleucine\\_BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/143/RPT/143_RPT_OT.4211.31.2023_isoleucine_BIP.pdf), data dostępu: 15.01.2024 r.

<sup>13</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/107/RPT/OT.4211.20.2024\\_FruitiVits%20BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/107/RPT/OT.4211.20.2024_FruitiVits%20BIP.pdf), data dostępu: 15.01.2024 r.

<sup>14</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/075/RPT/OT.4211.7.2024\\_SOS%2010,15,20,25\\_BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/075/RPT/OT.4211.7.2024_SOS%2010,15,20,25_BIP.pdf), data dostępu: 15.01.2024 r.

<sup>15</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/102/RPT/OT.4211.19.2024\\_MCT\\_Oil\\_BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/102/RPT/OT.4211.19.2024_MCT_Oil_BIP.pdf), data dostępu: 15.01.2024 r.



Nr i data wydania	Stanowiska/ Opinie Rady Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa Agencji
	<p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Brak jest dowodów naukowych na skuteczność ocenianych preparatów z uwzględnieniem ich dawkowania; brak badań u kobiet w ciąży; niejasne wskazania dotyczące wskazań w zależności od wieku; istnieją alternatywne technologie, które nie zostały porównane kosztowo; bardzo wysoki koszt interwencji dietetycznej w przeliczeniu na pacjenta.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 138/2024 z dnia 4.12.2024 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: XMTVI Maxamum we wskazaniu: acyduria metylomalonowa/propionowa u pacjentów pediatrycznych od 8. roku życia i dorosłych, w tym kobiet ciężarnych oraz XMTVI Maxamaid we wskazaniu: acyduria metylomalonowa/propionowa u niemowląt i małych dzieci.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>(...) Zgodnie ze zleceniem MZ we wskazaniach MMA i PA sprowadzane są także inne produkty spożywcze tj. MMA/PA Anamix Infant, MMA/PA Anamix Junior, MMA/PA Express, MMA/PA Cooler 15, MMA/PA Gel, Milupa Basic P, Isoleucine Valine. Stosowanie tych produktów ma na celu zapewnienie w procesie leczenia odpowiednich proporcji aminokwasów w diecie. (...)</p> <p>Aktualizacja przeglądu w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii nie wykazała istnienia dowodów naukowych zmieniających wnioskowanie z poprzedniej oceny. Podobnie jak w przypadku poprzedniej analizy brak jest możliwości jednoznacznego wnioskowania w zakresie skuteczności suplementacji aminokwasami w MMA i PA. (...)</p> <p>Jednocześnie Prezes zwraca uwagę, że określone w zleceniu wskazania w zakresie wieku pacjentów wykraczają poza te określone w ulotkach ocenianych sśspż.</p>

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja zwróciła się do pięciu ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie stanowiska.

Do dnia przekazania raportu otrzymano opinię od jednego eksperta klinicznego, prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, która została przedstawiona poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 9. Liczebność populacji według stanowiska eksperta klinicznego**

Pytanie	Wskazanie	prof. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Obecna liczba chorych w Polsce	acyduria metylomalonowa	ok. 25
	acyduria propionowa	ok. 20
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	acyduria metylomalonowa	1-3
	acyduria propionowa	1-2
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	acyduria metylomalonowa	szacunki własne 1: 50 tys. urodzeń wg Baumgartner 2014
	acyduria propionowa	szacunki własne 1: 100-150 tys. urodzeń wg Baumgartner 2014

Prof. Sykut-Cegielska wskazała, że odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, zarówno w pierwszym jak i w drugim roku po objęciu ich refundacją wynosić może między 0 a 100% w zależności od stanu klinicznego.



Tabela 10. Stanowisko eksperta klinicznego

Pytanie	prof. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak bezpośredniej dostępności śsspż, tj. brak rejestracji w Polsce, co znacznie utrudnia niezwłoczne wprowadzenie rekomendowanego postępowania dietetycznego;</li> <li>• brak możliwości wyboru innego preparatu przy złej tolerancji preparatu zastosowanego (brak opcji zlecenia preparatu na próbę);</li> <li>• wysoka cena certyfikowanej żywności o niskiej zawartości białka;</li> <li>• brak porad dietetycznych realizowanych w ramach NFZ gwarantowanych pacjentom z wrodzonymi wadami metabolizmu.</li> </ul>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• skrócenie czasu realizacji wniosków na import docelowy;</li> <li>• zapewnienie ciągłości realizacji wniosku – w chwili obecnej zgoda na refundację preparatu jest wstrzymywana do czasu wydania przez AOTMiT opinii;</li> <li>• wprowadzenie porad dietetycznych do koszyka świadczeń gwarantowanych;</li> <li>• wymóg zatrudniania dietetyka w placówkach zajmujących się wrodzonymi wadami metabolizmu.</li> </ul>
Jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	długie terminy realizacji śsspż w procedurze importu docelowego, co może opóźnić rozpoczęcie leczenia lub prowadzić do braku ciągłości leczenia
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?	stosowania śsspż mimo braku ewidentnych wskazań ale ryzyko to zostaje wyeliminowane przez objęcie pacjenta opieką zespołu terapeutycznego, w skład którego wchodzi dietetyk. Postępowanie dietetyczne jest wtedy na bieżąco monitorowane i dostosowywane do stanu klinicznego pacjenta
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	pacjenci, u których niemożliwa jest dobra kontrola tylko przy stosowaniu diety o kontrolowanej ilości białka naturalnego
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	pacjenci ze złą tolerancją preparatu i pacjenci, których stan kliniczny pozwala na realizację diety o kontrolowanej zawartości białka naturalnego

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu (PTWWM): <https://ptwwm.pl/>
- Polskie Towarzystwo Pediatriczne (PTP): <https://ptp.edu.pl/>
- Polskie Towarzystwo Żywności Klinicznej Dzieci (PTŻKD): <https://ptzkd.org/>
- Polskie Towarzystwo Dietetyki (PTD): <https://ptd.org.pl/>
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <http://www.nice.org.uk/guidance>
- Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI): <https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>
- British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG): <https://bimdg.org.uk/guidelines/nbs-guidelines/>
- The New England Consortium of Metabolic Programs: <https://www.newenglandconsortium.org/amino-organic-acid>
- Belgian Health Care Knowledge Centre: <https://kce.fgov.be/>

- The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN): <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
- European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN): <https://www.espghan.org/home>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/>
- Canadian Pediatric Society (CPS), <https://cps.ca/en/>
- National Health and Medical Research Council: <https://www.nhmrc.gov.au/>
- Metabolic.ie: <https://metabolic.ie/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 4-7.02.2025 r. wykorzystując słowa kluczowe: management of / guidelines / treatment, aciduria, rare diseases, oraz nazwy specyficzne dla danych jednostek chorobowych w języku polskim (acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa) i angielskim (m.in. methylmalonic acidaemia/acidemia/aciduria, MMA, propionic acidaemia/acidemia/aciduria, PA).

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki internetowej Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji.

W wyniku dokonanych przeszukiwań odnaleziono 6 dokumentów (Zalecenia dietetyczne 2020, BDA 2020, E-IMD 2024 am/ap, Forny 2021, Jurecki 2019, Baumgartner 2014). Żadne z wytycznych nie odnosiły się konkretnie do opisywanych w niniejszym raporcie śsspż. Wszystkie odnalezione dokumenty zalecają ograniczenie aminokwasów prekursorowych (izoleucyny, waliny, treoniny i metioniny) poprzez ograniczenie spożycia naturalnego białka, a w przypadku gdy spożycie naturalnego białka okaże się niewystarczające do pokrycia dziennego zapotrzebowania na białko, zalecane jest wprowadzenie suplementów aminokwasowych ubogich w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu (MMA/PA) wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia wybranych wrodzonych wrodzone wad metabolizmu: kwasica metylomalonowa, kwasica propionowa</b></p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż wskazanych w zleceniu MZ, ale odnoszą się do suplementów wolnych od prekursorów L-aminokwasów (PFAA).</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <p><b>Acyduria metylomalonowa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• witamina B12 u chorych reagujących na nią;</li> <li>• <u>dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę</u></li> <li>• karnityna: 50–100 mg/kg m.c./dobę.</li> </ul> <p><b>Acyduria propionowa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę;</u></li> <li>• karnityna: 50–100 mg/kg m.c./dobę.</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> <i>nie podano.</i></p>
<p><b>BDA 2020 (Wielka Brytania)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Zalecenia praktyczne British Dietetic Association dotyczące żywienia klinicznego u dzieci z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu: acydurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego</b></p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż wskazanych w zleceniu MZ, ale odnoszą się do suplementów wolnych od prekursorów L-aminokwasów (PFAA) i wskazują stronę producenta jako źródło szczegółowych informacji.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące leczenia dietetycznego:</p> <p>Głównym celem leczenia dietetycznego jest zmniejszenie produkcji toksycznych kwasów organicznych poprzez:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ograniczenie aminokwasów prekursorowych (izoleucyny, waliny, treoniny i metioniny) poprzez ograniczenie spożycia naturalnego białka;</li> <li>• unikanie postu w celu ograniczenia lipolizy, a tym samym utleniania kwasów tłuszczowych o nieparzystych łańcuchach z uwolnieniem propionyl-CoA;</li> <li>• zapewnienie odpowiedniej podaży energii w celu ograniczenia katabolizmu.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Żywienie pozajelitowe należy stosować, gdy białko dojelitowe nie jest tolerowane w momencie rozpoznania, podczas epizodów zapalenia trzustki, nietolerancji żywienia dojelitowego.</p> <p><u>Komentarz dotyczący suplementów wolnych od prekursorów L-aminokwasów</u></p> <p>Niektóre ośrodki zapewniają część całkowitego spożycia białka z suplementów wolnych od prekursorów L-aminokwasów (PFAA) (czyli bez metioniny, treoniny, waliny, izoleucyny), aby jeszcze bardziej zmniejszyć spożycie naturalnego białka w celu poprawy stabilności metabolicznej, poprawy jakości diety niskobiałkowej lub osiągnięcia zapotrzebowania na białko. Wydaje się, że jest to bardziej powszechna praktyka w niektórych ośrodkach środkowoeuropejskich, ale jest rzadko stosowana w ośrodkach w Wielkiej Brytanii. Przepisywanie suplementów PFAA jest bardzo zmienne i może zapewniać do 40%–50% całkowitego spożycia białka. <u>Jednak wartość kliniczna PFAA pozostaje kontrowersyjna.</u> (...) Równowagę metaboliczną można osiągnąć bez PFAA, które są niesmaczne i mogą być trudne do podania dzieciom, chyba że dzieci są karmione przez sondę. <u>Podczas stosowania PFAA, przepisana ilość powinna zapewniać tylko część całkowitego spożycia białka i być oparta na parametrach wzrostu i biochemicznych, w tym na poziomie białka, takim jak aminokwasy osocza.</u> Należy obliczyć spożycie izoleucyny, waliny, treoniny i metioniny w diecie i porównać je z wymaganiami FAO/WHO/UNU, aby uniknąć stanów niedoboru. Spożycie leucyny należy również obliczyć, aby uniknąć wysokiego stosunku leucyny do innych dużych neutralnych aminokwasów, który mógłby powodować nierównowagę.</p> <p>Suplementy PFAA są dostępne w postaci mleka modyfikowanego dla niemowląt, dodatków do napojów, żeli lub czystych aminokwasów przeznaczonych dla różnych grup wiekowych.</p> <p>Szczegółowe informacje na temat prezentacji, składu, odpowiedniości dla wieku i przygotowania można znaleźć na stronach internetowych producentów: <a href="http://www.nutricia.co.uk">www.nutricia.co.uk</a>, <a href="http://www.vitaflo.co.uk">www.vitaflo.co.uk</a>. Podobne produkty są dostępne poza Wielką Brytanią (<a href="http://www.abbottnutrition.com">www.abbottnutrition.com</a>, <a href="http://www.meadjohnson.com">www.meadjohnson.com</a>, <a href="http://www.milupa-metabolics.com">www.milupa-metabolics.com</a>).</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> <i>nie podano.</i></p>
<p><b>E-IMD 2024 am/ap (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD) dotyczące leczenia acydurii metylomalonowej i acydurii propionowej</b></p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż wskazanych w zleceniu MZ, ale odnoszą się do suplementów wolnych od prekursorów aminokwasów.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postępowanie dietetyczne w MMA/PA ma na celu stabilność metaboliczną i prawidłowy wzrost. Opiera się na odpowiednim zaopatrzeniu w energię w połączeniu z unikaniem długotrwałego postu i zmniejszonym spożyciem aminokwasów prekursorowych poprzez <u>ograniczoną dietę opartą na naturalnych białkach, zwykle uzupełnianą syntetycznymi aminokwasami bez prekursorów.</u> [C]</li> <li>• <u>Suplementy wolne od prekursorów aminokwasów MMA/PA powinny stanowić część całkowitego spożycia białka, jeśli naturalna tolerancja białka jest poniżej bezpiecznych poziomów spożycia białka WHO/UNU/FAO.</u> [D]</li> <li>• Żywienie dojelitowe może być konieczne, aby uniknąć katabolizmu/przedłużonego postu, osiągnąć adekwatność żywieniową, podawać leki i suplementy oraz utrzymać stabilność metaboliczną. [C]</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> <i>C: zalecenie powstało w oparciu o badania z poziomu 2+, które można bezpośrednio odnieść do ocenianej populacji lub w oparciu o ekstrapolację dowodów z poziomu 2++</i> <i>D: zalecenie powstało w oparciu o badania z poziomu 3 i 4, lub w oparciu o ekstrapolację dowodów z poziomu 2+</i></p>
<p><b>Forny 2021 (Świat)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><b>Zalecenia międzynarodowego zespołu ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia acydurii metylomalonowej (MMA) i propionowej (PA)</b></p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż wskazanych w zleceniu MZ, ani suplementów wolnych od prekursorów aminokwasów.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecenie nr 7: Sugerujemy dietę o niskiej zawartości naturalnego białka, biorąc pod uwagę odpowiednie dla wieku całkowite zapotrzebowanie na białko, aby poprawić stabilność metaboliczną (siła rekomendacji: słaba, jakość dowodów: niska)</li> </ul> <p>Komentarz w części opisowej:</p> <p>Obecna praktyka postępowania dietetycznego u pacjentów z MMA i PA ma na celu zarówno stabilność metaboliczną, jak i prawidłowy wzrost. <u>Opiera się ona na odpowiednim zaopatrzeniu w energię, unikaniu długotrwałego postu i zmniejszonym spożyciu prekursorowych aminokwasów (metioniny, treoniny, waliny, izoleucyny) poprzez dietę z ograniczeniem naturalnego białka oraz odpowiednią podaż witamin, minerałów i pierwiastków śladowych oraz niezbędnych kwasów tłuszczowych dla wieku.</u> Ilość naturalnego białka musi być oceniana indywidualnie i musi być oparta na monitorowaniu klinicznym i biochemicznym. Karmienie piersią jest możliwe, biorąc pod uwagę całkowite naturalne spożycie białka. Jednakże nie ma wystarczających danych, aby określić szczegółową strategię dietetyczną opartą na dowodach w MMA i PA.</p> <p><u>Siła i jakość rekomendacji:</u> <i>w ocenie posłużono się metodologią GRADE</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Jurecki 2019 (Stany Zjednoczone, Kanada)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> częściowo sfinansowano z grantu Health Resources and Services Administration (HRSA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące zarządzania żywieniem w przypadku kwasicy propionowej: podejście oparte na dowodach i konsensusie opracowane przez Southeast Regional Genetics Network (SERN) oraz Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI)</b></p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż wskazanych w zleceniu MZ, ale odnoszą się do suplementów wolnych od prekursorów aminokwasów.</u></p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące diety i suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z niskim stężeniem propiogennych aminokwasów w osoczu należy dostarczyć dodatkowe źródła białka, zamiast suplementować pojedyncze L-aminokwasy. (konsensus; nakazujące)</li> <li>• Jeżeli zalecenia dotyczące dziennego spożycia białka są niespełnione (lub nie mogą być spełnione), należy rozważyć żywność medyczną z ograniczoną zawartością propiogennych aminokwasów lub całkowicie pozajelitowe żywienie roztworem z ograniczoną zawartością propiogennych aminokwasów (u pacjentów wymagających przedłużonej przerwy jelitowej), aby zapewnić dzienne zapotrzebowanie na białko. (konsensus; nakazujące)</li> </ul> <p><u>Siła i jakość rekomendacji:</u> <i>Włączano tylko te stwierdzenia, do których autorzy mieli zgodność co najmniej 80%.</i></p> <p><i>Każde stwierdzenie miało przypisaną siłę dowodów (niewystarczające dowody, konsensus, słaba, umiarkowana, silna) oraz wpływ na działanie kliniczne (nakazujące lub warunkowe)</i></p>
<p><b>Baumgartner 2014 (międzynarodowe)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Propozycja wytycznych postępowania w przypadku MMA i PA:</b></p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania śsspż wskazanych w zleceniu MZ, ale odnoszą się do suplementów wolnych od prekursorów aminokwasów.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecenie nr 15: Żywienie pozajelitowe jest wskazane, gdy żywienie dojelitowe nie może zostać przywrócone w ciągu 24-48 godzin. Aminokwasy są wprowadzane stopniowo, aby zapewnić bezpieczne poziomy spożycia białka. Często konieczne jest dodatkowe doustne suplementowanie L-izoleucyny. Aby zapobiec selektywnym niedoborom, konieczne jest dostarczanie witamin, minerałów i mikroelementów. [D]</li> <li>• Zalecenie nr 35: Celem leczenia dietetycznego MMA i PA jest uzyskanie stabilności metabolicznej i prawidłowego wzrostu. Tolerancja białka powinna być oceniana indywidualnie. Leczenie dietetyczne opiera się o odpowiednią podaż energii i unikanie długotrwałego postu oraz zmniejszenie podaży aminokwasów prekursorowych przed dietę ograniczającą podaż naturalnego białka zwykle uzupełnioną o wolne od prekursorów syntetyczne aminokwasy. Użyteczne przy przepisywaniu białka są normy FAO/WHO/UNU z 2007 r. dotyczące bezpiecznego poziomu spożycia białka. [C-D]</li> <li>• Zalecenie nr 36: Suplementy wolne od prekursorów aminokwasów powinny stanowić część całkowitego spożycia białka, jeśli tolerancja naturalnego białka jest niższa niż bezpieczny poziom spożycia białka określony w normach FAO/WHO/UNU z 2007 r., aby uzupełnić niedobory białka. [C-D]</li> </ul> <p><u>Stopień rekomendacji:</u> <i>C: Dowody poziomu 3 (głównie opracowania nieanalityczne: opisy przypadków i serii przypadków).</i> <i>D: Dowody poziomu 4 (głównie opinie ekspertów).</i></p>

Skróty: FAO/WHO/UNU - Food and Agriculture Organization / World Health Organization / United Nations University, MMA-acyduria metylomalonowa, PA-acyduria propionowa, PFAA- suplement wolny od prekursorów L-aminokwasów, śsspż – środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego

## 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania śsspż: MMA/PA Anamix Infant, MMA/PA Anamix Junior, MMA/PA gel, MMA/PA Express 15, MMA/PA Cooler 15, we wskazaniach: acyduria metylomalonowa (MMA) i acyduria propionowa (PA) 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 – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Królestwo Niderlandów – <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/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12 lutego 2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych MMA/PA Anamix Infant, MMA/PA Anamix Junior, MMA/PA gel, MMA/PA Express 15, MMA/PA Cooler 15.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji wydanych przez australijską agencję PBAC. Rekomendacje dotyczą wszystkich środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego będących przedmiotem niniejszego wniosku i wszystkie są pozytywne.

Warto nadmienić, że ocena preparatu MMA/PA Anamix Infant była związana ze zmianą zawartości witamin i minerałów kilku preparatów Anamix Infant stosowanych w różnych chorobach metabolicznych<sup>16</sup>, wynikającą z nowego rozporządzenia w sprawie minimalnych i maksymalnych dawek witamin i minerałów w preparatach niebędących głównym źródłem pożywienia; nie odnaleziono pierwszej oceny dotyczącej zasadności finansowania śsspż MMA/PA Anamix Infant.

Ponadto, odnaleziono pozytywną rekomendację nowozelandzkiej Agencji Pharmac z 2024 r. dotyczącą finansowania śsspż MMA/PA Anamix Infant, MMA/PA Anamix Junior we wskazaniu: acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa. Rekomendacja ta jest jednocześnie decyzją o refundacji.

Szczegóły odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Rekomendacje refundacyjne dla MMA/PA Anamix Infant, MMA/PA Anamix Junior, MMA/PA gel, MMA/PA Express 15, MMA/PA Cooler 15**

Organizacja, rok	Śsspż Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PHARMAC 2024 <sup>17</sup>	MMA/ PA Anamix Infant, MMA/ PA Anamix Junior we wskazaniu: acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Na podstawie przeprowadzonych konsultacji, wydano decyzję o finansowaniu m.in. śsspż w acydurii metylomalonowej i propionowej.
PBAC 2020 <sup>18</sup>	m.in. MMA/PA Anamix Infant we wskazaniu: acyduria propionowa, acyduria metylomalonowa	<b>Rekomendacja pozytywna</b> PBAC zalecił utrzymanie w Wykazie Produktów o Ograniczonych Korzyściach produktów (...) śsspż MMA/PA Anamix Infant® do postępowania dietetycznego w udowodnionej kwasicy metylomalonowej i kwasicy propionowej, po zmianie składu wynikającej ze zmiany rozporządzenia w sprawie minimalnej i maksymalnej zawartości witamin i minerałów w preparatach niebędących głównym źródłem pożywienia.
PBAC 2015 <sup>19</sup>	<b>MMA/PA Anamix Junior</b> we wskazaniu: acyduria propionowa, acyduria metylomalonowa	<b>Rekomendacja pozytywna</b> PBAC zalecił umieszczenie preparatu MMA/PA Anamix Junior w Wykazie Produktów o Ograniczonych Korzyściach we wskazaniach kwasica metylomalonowa i kwasica propionowa na zasadzie minimalizacji kosztów w stosunku do MMA/PA Gel i XMTVI Maxamaid w równoważnej cenie za gram białka. Oszacowania budżetowe zakładają zerowy wzrost wydatków w przypadku refundacji śsspż Analix Junor, jako że spodziewane jest zastąpienie preparatów dotychczas refundowanych.
PBAC 2012 <sup>20</sup>	<b>MMA/PA Cooler</b> we wskazaniu: acyduria propionowa, acyduria metylomalonowa	<b>Rekomendacja pozytywna</b> [nie podano dodatkowych informacji]
	<b>MMA/PA Express 15</b> we wskazaniu: acyduria propionowa, acyduria metylomalonowa	<b>Rekomendacja pozytywna</b> PBAC zaleca utrzymanie refundacji tak jak dotychczas, bez żadnych zmian. Ocena dotyczyła zmiany nazwy preparatów Express tak, aby w nazwie pojawiła się wartość określająca zawartość białka, np. Express 15

<sup>16</sup> PKU Anamix Infant, TYR Anamix Infant, GA1 Anamix Infant, MMA/PA Anamix Infant, HCU Anamix Infant, MSUD Anamix Infant

<sup>17</sup> <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2024-07-decision-to-fund-supplements-for-phenylketonuria-and-other-inherited-metabolic-diseases> data odczytu: 12.02.2025 r.

<sup>18</sup> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/amino-acid-formula-with-vitamins-Anamix-Infant-products-psd-july-2020.pdf> data odczytu: 12.02.2025 r.

<sup>19</sup> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/amino-acid-formula-mma-pa-anamix-junior-psd-november-2015.pdf> data odczytu 12.02.2025 r.

<sup>20</sup> <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-03/positive-recommendations>, data odczytu: 18.02.2025 r.



Organizacja, rok	Śsspż Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2010 <sup>21</sup>	MMA/PA Express we wskazaniu: acyduria propionowa, acyduria metylomalonowa	<b>Rekomendacja pozytywna</b> PBAC rekomenduje umieszczenie MMA/PA Express na Wykazie Produktów o Ograniczonych Korzyściach we wskazaniach kwasica metylomalonowa i kwasica propionowa przy cenie za gram białka jak w preparacie XMTVI Maxamaid.
PBAC 2010 <sup>22</sup>	MMA/PA Gel we wskazaniu: acyduria propionowa, acyduria metylomalonowa	<b>Rekomendacja pozytywna</b> PBAC rekomenduje umieszczenie MMA/PA Express na Wykazie Produktów o Ograniczonych Korzyściach we wskazaniach kwasica metylomalonowa i kwasica propionowa przy cenie za gram białka jak w preparacie XMTVI Maxamaid.

Skróty: PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, śsspż – środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego;

## 8. Alternatywne technologie medyczne

Tabela 13. Technologie alternatywne w leczeniu acydurii metylomalonowej i acydurii propionowej

Komparator	Uzasadnienie
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dieta ubogobiałkowa</li> <li>Inne śsspż zawierające mieszankę aminokwasów, ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę, np. śsspż XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid sprowadzane w ramach importu docelowego dla pacjentów kontynuujących terapię</li> <li>W wybranych przypadkach inne śsspż odpowiadające potrzebom poszczególnych pacjentów</li> </ul>	<p>Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają ograniczenie aminokwasów prekursorowych (izoleucyny, waliny, treoniny i metioniny) poprzez ograniczenie spożycia naturalnego białka, a w przypadku gdy spożycie naturalnego białka okaże się niewystarczające do pokrycia dziennego zapotrzebowania na białko, zalecane jest wprowadzenie suplementów aminokwasowych ubogich w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę.</p> <p>Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu MZ, w ocenianym wskazaniu w ramach importu docelowego sprowadzano również następujące środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego: XMTVI Maxamum, XMTVI Maxamaid, Milupa Basic P, FruitVits, Isoleucine, Valine, S.O.S. Preparaty Milupa Basic P, FruitVits, Isoleucine, Valine, S.O.S. nie zawierają mieszanki aminokwasów (FruitVits to śsspż zawierający witaminy i minerały, Milupa Basic P to śsspż zawierający węglowodany, tłuszcze, chlorek sodu, witaminy, składniki mineralne, azot niebiałkowy, S.O.S. to śsspż zawierający mieszankę węglowodanów, a Isoleucine i Valine to preparaty dostarczające pojedyncze aminokwasy), dlatego nie są one w stanie zastąpić wszystkich składników obecnych w ocenianych w niniejszym zleceniu preparatach.</p> <p>Poza ww. preparatami, w analizowanych wskazaniach w Agencji oceniano następujące śsspż sprowadzane w ramach importu docelowego: L-Carnitine Crystalline i MCT Oil.</p> <p>Dodatkowo, analitycy Agencji na stronie producenta Nutricia znaleźli informacje o innych śsspż stosowanych w MMA i PA: MMA/PA Anamix Early Years, MMA/PA Anamix Next, MMA/PA Maxamum, jednakże nie odnaleziono informacji, aby były one sprowadzane w ramach importu docelowego.</p> <p>Prof. Sykut-Cegielska, Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej wskazała, że aktualnie stosowanym postępowaniem medycznym jest postępowanie dietetyczne w zakresie kontrolowanego spożycia białka naturalnego i suplementacji środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego nie zawierających białka (np. Basic-p lub Basecal).</p> <p>Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ<sup>23</sup>, dla pacjentów z acydurią metylomalonową lub propionową refundowana jest L-karnityna (program lekowy B.109) i kwas kargluminowy (program lekowy B.143), które nie stanowią komparatora dla ocenianych interwencji.</p>

<sup>21</sup> <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-03/positive-recommendations>, data odczytu: 18.02.2025 r.

<sup>22</sup> <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-03/positive-recommendations>, data odczytu: 18.02.2025 r.

<sup>23</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r>, data odczytu: 11.02.2025 r.

## 9. Wskazanie dowodów naukowych

### 9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono 23.01.2025 r. Zastosowane strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz 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 dwóch analityków.

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

Tabela 14. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Pacjenci z acydurią propionową/metylomalonową.	Inne jednostki chorobowe.
<b>Interwencja</b>	Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MMA/PA Anamix Infant, proszek doustny;</li> <li>• MMA/PA Anamix Junior, proszek doustny;</li> <li>• MMA/PA gel, proszek doustny;</li> <li>• MMA/PA Express 15, proszek doustny;</li> <li>• MMA/PA Cooler 15, płyn doustny</li> </ul> lub inny preparat zawierający mieszankę aminokwasów bez metioniny, treoniny, waliny i z ograniczoną zawartością izoleucyny.	Brak spełnienia kryteriów włączenia.
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w analizowanych wskazaniach.	Inne punkty końcowe, np. dotyczące farmakodynamiki i farmakokinetyki, ocena cech klinicznych populacji.
<b>Typ badań</b>	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne</li> </ul> Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne/metaanalizy</li> </ul> Dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA. W przypadku nieodnalezienia badań RCT włączano badania z najwyższego dostępnego poziomu.	Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji.
<b>Inne</b>	Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, publikacje pełnotekstowe.	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

### 9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

#### 9.2.1. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono badań z najwyższych poziomów wiarygodności wg Wytycznych HTA, tj. randomizowanych badań klinicznych i/lub przeglądów systematycznych, metaanaliz, zatem do analizy klinicznej włączono badania retrospektywne.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- **Mobarak 2021** – badanie retrospektywne mające na celu długoterminowy szczegółowy przegląd diety, profili aminokwasów w osoczu i parametrów wzrostu pacjentów z acydurią propionową.
- **Manoli 2016** – badanie retrospektywne mające na celu ocenę wpływu niezrównoważonego spożycia aminokwasów rozgałęzionych na parametry metaboliczne i wzrostowe u pacjentów z acydurią metylomalonową.
- **Touati 2006** – badanie retrospektywne mające na celu porównanie długoterminowych wyników neuromotorycznych, psychicznych i ogólnych oraz danych żywieniowych pacjentów z acydurią metylomalonową oraz acydurią propionową.
- **Stanescu 2021** – badanie retrospektywne mające na celu ocenę związku między występowaniem ciężkiej, przewlekłej anemii a praktykami żywieniowymi, spożyciem specjalnych mieszanek aminokwasów i stężeniem aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach bocznych (BCAA) u pacjentów z acydurią propionową;
- **Molema 2019a** – badanie retrospektywne mające na celu ocenę korelacji pomiędzy stężeniem L-argininy, stężeniem aminokwasów rozgałęzionych (L-izoleucyny, L-leucyny i L- waliny), a wzrostem pacjentów z acydurią metylomalonową (MMA)/ propionową (PA) lub zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD);
- **Molema 2019b** – badanie retrospektywne mające na celu ocenę długoterminowego leczenia dietetycznego pod kątem spełnienia obowiązujących zaleceń klinicznych stężenia aminokwasów w osoczu u pacjentów z kwasicami organicznymi i zaburzeniami cyklu mocznikowego.

## 9.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo wyniki badań włączonych do przeglądu.

**Tabela 15. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p><b>Mobarak 2021</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>	<p><b>Typ badania:</b> retrospektywne</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci pediatryczni N=4 z acydurią propionową</p> <p><b>Interwencja:</b> dieta naturalna z restrykcjami białkowymi połączona z suplementacją L-karnityną i mieszankami aminokwasów bez aminokwasów prekursorowych</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 10-17 lat</p>	<p><b>Cel:</b> Długoterminowy szczegółowy przegląd diety, profili aminokwasów w osoczu i parametrów wzrostu pacjentów z PA.</p> <p><b>Wybrane wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnie spożycie naturalnego białka na poziomie <math>80\% \pm 13\%</math> RDA, nigdy nie osiągnęło 100%</li> <li>• średnie spożycie białka z mieszanek na poziomie <math>103\% \pm 49\%</math> RDA, wyższe u młodszych dzieci</li> <li>• średnie spożycie całkowite białka (białko naturalne + mieszanki AA) przekraczało 100 % RDA (<math>182\% \pm 50\%</math>)</li> <li>• z 5 monitorowanych AA Val i Ile to dwa AA o niskim poziomie w osoczu (odpowiednio: 91% i 42%)</li> <li>• współczynniki Leu/Val i Leu/Ile (stosunki stężeń aminokwasów) były znacząco wyższe niż referencyjne (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>• współczynnik wzrost do wieku (HAZ) przedstawiony jako z-score był niski ze średnią (<math>\pm</math>SD) wynoszącą <math>-1,078 \pm 0,957</math></li> </ul> <p><b>Wnioski autorów:</b> Pomimo wysokiego całkowitego spożycia białka i aminokwasów, pacjenci wykazali nierównowagę stosunków BCAA. Najnowsze wytyczne stanowią, że formuła medyczna wolna od prekursorowych AA powinna być przepisywana tylko pacjentom, którzy nie są w stanie tolerować całkowitego RDA białka z naturalnych źródeł. U tych pacjentów zaleca się, aby poziomy BCAA były monitorowane.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie podlegało ocenie.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p><b>Manoli 2016</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  finansowanie z różnych źródeł, w tym: Intramural Research Program of the National Human Genome Research Institute, NIH clinical center. K12 HD027748 NIH/NICHHD grant  <u>Konflikt interesów:</u>  Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.</p>	<p><b>Typ badania:</b> Badanie retrospektywne  <b>Populacja:</b> N=61, pacjenci z acydurią metylomalonową, 65 % przyjmowało dedykowane mieszanki AA  <b>Interwencja:</b>  specjalne mieszanki aminokwasowe dla MMA/PA z obniżoną zawartością VAL, Ile, Met, Tre; m.in. <b>MMA/PA Express</b>  <b>Okres obserwacji:</b> pacjenci rejestrowani w latach 2004-2014</p>	<p><b>Cel:</b> ocena wpływu nie zrównoważonego spożycia aminokwasów rozgałęzionych na parametry metaboliczne i wzrostowe u pacjentów z MMA</p> <p><b>Wybrane wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaobserwowano normalne proporcje BCAA u pacjentów (N=16), którzy nie spożywali mieszanek AA; współczynniki spożycia: Leu/Val 1,54±0,07; Leu/Ile 1,73±0,1 (CI 95%).</li> <li>• bardzo wysokie proporcje BCAA u pacjentów (N=34) spożywających mieszanki AA: Leu/Val 3,82±1,82; Leu/Ile 3,99±1,65</li> <li>• Współczynniki z-score dla wagi, wzrostu i gęstości kości były negatywnie skorelowane z współczynnikiem Leu/Val (waga: r = -0.453; P = 0.014; R<sup>2</sup> = 0.209; wzrost: r = -0.341; P = 0.05; R<sup>2</sup> = 0.123; gęstość kości: r = -0.406; P = 0.049; R<sup>2</sup> = 0.165)</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów:</b> Żywność medyczna dla MMA i PA zawiera minimalną lub zerową ilość Val, Ile, ale ma zwiększoną ilość Leu. Nadmierne stosowanie żywności medycznej, zwłaszcza w warunkach zmniejszonego spożycia naturalnego białka, spowodowało jatrogenne niedobory aminokwasów i było związane ze słabym wzrostem. Niezrównoważona podaż leucyny niesie długofalowe ryzyko dla wychwytu aminokwasów w mózgu i metabolizmu całego organizmu. Należy przeprowadzić prospektywne badania mające na celu uzyskanie optymalnego składu mieszanek aminokwasowych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie podlegało ocenie.</li> </ul>
<p><b>Touati 2006</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  Nie podano  <u>Konflikt interesów:</u>  Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>	<p><b>Typ badania:</b> badanie retrospektywne  <b>Populacja:</b> N=39 pacjenci z acydurią metylomalonową (n=22) lub propionową (n=17) zdiagnozowaną w okresie noworoskową lub niemowlęcą  Publikacja opisuje szerszą populację, ale szczegółowe wyniki przedstawiono dla N=39 pacjentów  <b>Interwencja:</b>  - suplementacja aminokwasowa: 16/39 (41%) dzieci w wieku 3 lat, 14/29 (50%) dzieci w wieku 6 lat, 8/15 (50%) w wieku 11 lat;  - dieta ubogobiałkowa, karnityna, antybiotyki u wszystkich pacjentów  <b>Okres obserwacji:</b> &gt; 3 lata</p>	<p><b>Cel badania:</b> Porównanie długoterminowych wyników neuromotorycznych, psychicznych i ogólnych oraz danych żywieniowych pacjentów z ciężkimi postaciami MMA i PA leczonych w tym samym ośrodku.</p> <p><b>Wybrane wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spożycie naturalnego białka:  Pacjenci otrzymujący suplementację AA vs pacjenci leczeni tylko dietą (g/kg/dzień):  w wieku 3 lat: 0,75 vs 0,92  w wieku 6 lat: 0,74 vs 0,78  w wieku 11 lat: 0,54 vs 0,77</li> <li>• Całkowite spożycie białka:  Pacjenci otrzymujący suplementację AA vs pacjenci leczeni tylko dietą (g/kg/dzień):  w wieku 3 lat: <b>1,29 vs 0,91, p&lt;0,01</b>  w wieku 6 lat: <b>1,17 vs 0,79, p&lt;0,01</b>  w wieku 11 lat: 0,89 vs 0,77, ns</li> <li>• Podaż energii:  Pacjenci otrzymujący suplementację AA vs pacjenci leczeni tylko dietą (kcal/kg/dzień):  w wieku 3 lat: 85,9 vs 93,1, ns  w wieku 6 lat: 70,2 vs 80,7, ns  w wieku 11 lat: 52,2 vs 66,4, ns</li> <li>• Stężenie mocznika:  Większość pacjentów, u których suplementowano AA miała stężenie mocznika przekraczające 30mmol/ mmol kreatyniny, zaś u pacjentów leczonych wyłącznie dietą wartość ta wynosiła poniżej 30 mmol/ mmol kreatyniny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie podlegało ocenie.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Stężenia aminokwasów w osoczu: Stężenie waliny, izoleucyny i leucyny było niskie lub bardzo niskie niezależnie od suplementacji AA, w mniejszym stopniu również feniloalaniny</li> <li>Inne wyniki: Inne wyniki przedstawiono bez podziału pacjentów na grupę otrzymującą suplementację AA i nie otrzymującą jej. Prędkość wzrostu była bliska wartościom normalnym. Albumina, witaminy, pierwiastki śladowe i markery metabolizmu kości mieściły się w granicach wartości prawidłowych. IGF1, 24-godzinne stężenia wapnia w moczu i gęstość masy ciała były niskie. Skład ciała wykazywał normalną do niskiej masę beztłuszczową i normalną do wysokiej masę tłuszczu.</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów:</b> W tym badaniu mieszanki AA (dawkowane 0,5-0,6 g/kg m.c.) nie wydają się odgrywać istotnej roli w długoterminowych wynikach żywieniowych i rozwojowych pacjentów ale długofalowy efekt niskiego poziomu niezbędnych aminokwasów we krwi nie został jeszcze oceniony.</p>	
<p><b>Stanescu 2021</b> <u>Źródło finansowania:</u> Grant "Ramon Areces" Foundation <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><b>Typ badania:</b> badanie retrospektywne <b>Populacja:</b> N=10, pacjenci z acydurią propionową w wieku od 5 do 38 lat <b>Interwencja:</b> metronidazol, karnityna, izoleucyna, suplementacja mieszankami aminokwasów bez aminokwasów prekursorowych (SMAA) (nie wskazano jaki odsetek pacjentów stosował suplementację, nie wskazano bardziej szczegółowych informacji dotyczących interwencji) <b>Okres obserwacji:</b> 10 lat</p>	<p><b>Cel badania:</b> ocena zależności między stężeniem ferrytyny w osoczu, naturalnym spożyciem białka, spożyciem SMAA a stężeniami aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach bocznych (BCAA) w osoczu.</p> <p><b>Wybrane wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u 3 spośród 10 pacjentów zdiagnozowano uporczywą, ciężką anemię wymagającą transfuzji</li> <li>spożycie naturalnego białka było negatywnie skorelowane z przeciążeniem żelazem: współczynnik regresji: -72,1, 95% CI: (-119,6; -24,5), p=0,003</li> <li>spożycie mieszanek aminokwasowych bez aminokwasów prekursorowych (SMAA) było pozytywnie skorelowane ze stężeniem ferrytyny w osoczu: współczynnik regresji: 37,8, 95% CI: (6,1; 69,5), p=0,019</li> <li>stężenie ferrytyny było negatywnie skorelowane ze stężeniem waliny w osoczu: współczynnik regresji: -8,6, 95% CI: (-12,3; -4,8), p&lt;0,001 oraz pozytywnie skorelowane ze stężeniem leucyny: współczynnik regresji: 5,6, 95% CI: (2,2; 9,1), p=0,001</li> <li>wykazano negatywną korelację między stosunkami stężeń w osoczu Val/Leu: współczynnik regresji: -771,5, 95% CI: (-987,4; -555,5), p&lt;0,001 i Ile/Leu: współczynnik regresji: -431 [95%CI: (-788,6; -73,3), p=0,018 a poziomem ferrytyny.</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów:</b> Pacjenci z acydurią propionową mogą doświadczać poważnych powikłań hematologicznych nawet w okresach stabilności metabolicznej. Ciężka niedokrwistość może być spowodowana brakiem równowagi poziomu BCAA w osoczu, prawdopodobnie z powodu niskiego spożycia naturalnego białka / wysokiego spożycia białka syntetycznego.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie podlegało ocenie.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p><b>Molema 2019a</b> <u>Źródło finansowania:</u> finansowanie z różnych źródeł, w tym: Metakids oraz Erasmus University Medical Center</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>	<p><b>Typ badania:</b> badanie retrospektywne</p> <p><b>Populacja:</b> Pacjenci pediatryczni z acydurią metylomalonową lub propionową: N=263, z zaburzeniami cyklu mocznikowego: N=311</p> <p><b>Interwencja:</b> pacjenci z acydurią metylomalonową lub propionową; Dieta ubogobiałkowa u wszystkich pacjentów; część pacjentów dodatkowo stosowała suplementację mieszanką aminokwasów (AAM), w tym mieszankę pozbawioną L-izoleucyny i L-waliny (AAM-OAD)) i/lub pojedyncze aminokwasy (nie wskazano jaki odsetek pacjentów stosował suplementację, nie wskazano bardziej szczegółowych informacji dotyczących interwencji)</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> średni czas obserwacji na jednego pacjenta wynosił 1,83 roku</p>	<p><b>Cel badania:</b> ocena korelacji pomiędzy stężeniem L-argininy, stężeniem aminokwasów rozgałęzionych (L-izoleucyny, L-leucyny i L-waliny), a wzrostem pacjentów z acydurią metylomalonową (MMA)/ propionową (PA) lub zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD)</p> <p><b>Wybrane wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podczas pierwszej wizyty zarejestrowane wartości z-score wzrostu nie różniły się między pacjentami bezobjawowymi i objawowymi, ani między pacjentami z i bez ograniczenia białka. <b>Wartość z-score wzrostu była niższa u pacjentów otrzymujących AAM-OAD niż u tych, którzy nie otrzymywali AAM-OAD</b> (Ws = 13 674,5, Z = -2,699, p = 0,07).</li> <li>Podczas pierwszej wizyty <b>pacjenci otrzymujący AAM-OAD mieli niższe stężenie L-waliny</b> (Ws = 6302,0, Z=-4,415, p &lt; 0,001) i <b>L-izoleucyny w osoczu</b> (Ws = 6697,5; Z = -3,245, p = 0,001) niż pacjenci, którzy nie otrzymywali AAM-OAD.</li> <li>Wielopoziomowa analiza wykazała, że z-score wzrostu był dodatnio skorelowany ze stężeniem L-waliny w osoczu pacjentów (współczynnik <math>\beta</math> = 0,005, t(350,759) = 4,157, p &lt; 0,001) i poziomem L-argininy (współczynnik <math>\beta</math> = 0,004, t(298,425) = 3,203, p = 0,002) i ujemnie skorelowany z ich wiekiem w chwili wizyty (współczynnik <math>\beta</math> = -0,033, t(144,698) = -2,064, p = 0,041).</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów:</b> Stężenia L-argininy i L-waliny w osoczu u pacjentów MMA/PA były dodatnio skorelowane z wynikami z-score wzrostu. Niezbędne są dalsze badania, aby umożliwić sformułowanie zaleceń dotyczących stężeń L-argininy w osoczu, stężeń BCAA w osoczu i optymalnego spożycia naturalnego białka (stosunku białka do energii) oraz aby określić, czy suplementacja L-argininą i BCAA u pacjentów MMA/PA może być ważną i bezpieczną metodą.</p>	Nie podlegało ocenie.
<p><b>Molema 2019b</b> <u>Źródło finansowania:</u> finansowanie z różnych źródeł, w tym: Metakids oraz Erasmus University Medical Center</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p><b>Typ badania:</b> retrospektywne</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci z MMA/PA: n=271 pacjenci z UCD: n=361</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>białko naturalne</li> <li>mieszanki aminokwasowe AAM-OAD (mieszanka aminokwasów dla kwasic organicznych (brak L-izoleucyny i L-waliny))</li> <li>pojedyncze aminokwasy: L-walina i (lub) L-izoleucyna (SAA)</li> </ul> <p>(nie wskazano jaki odsetek pacjentów stosował suplementację, nie wskazano bardziej</p>	<p><b>Cel badania:</b> ocena długoterminowego leczenia dietetycznego pod kątem spełnienia obowiązujących zaleceń klinicznych stężenia aminokwasów w osoczu u pacjentów z kwasicami organicznymi i zaburzeniami cyklu mocznikowego.</p> <p><b>Wybrane wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>250 (92%) spośród 271 pacjentów z acydurią propionową lub metylomalonową stosowało dietę ubogobiałkową. 150 (62%) spośród 250 pacjentów miało spożycie białka równe co najmniej dziennemu zapotrzebowaniu na białko (RDA) lub wyższe.</li> <li>Pacjenci z objawami MMA lub PA otrzymywali niższą ilość białka naturalnego i całkowitą ilość białka wg RDA niż pacjenci bezobjawowi.</li> <li>Analiza regresji liniowej wykazała, że stężenie L-waliny w osoczu było dodatnio skorelowane z ilością naturalnego białka na receptę jako % RDA i ujemnie skorelowane z ilością L-leucyny na receptę pochodzącej z AAM-OAD.</li> </ul>	Nie podlegało ocenie.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	szczegółowych informacji dotyczących interwencji) <b>Mediana okresu obserwacji:</b> dane z rejestru pochodzące z okresu: 01.02.2011 - 20.05.2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z MMA i PA stosunek stężeń w osoczu L-izoleucyna: L-leucyna: L-walina wynosił 1: 2,5: 2,9 (wartość referencyjna to 1: 2: 4). U pacjentów stosujących AAM-OAD stosunek ten wynosił 1:3:3,2, podczas gdy u pacjentów niesuplementujących AAM-OAD współczynnik ten wynosił 1: 1,9: 3,3</li> <li>Pacjenci stosujący AAM-OAD mieli IS wyższy współczynnik stężeń w osoczu L-leucyny do L-izoleucyny (<math>W_s = 4088</math>, <math>Z = -4,590</math>, <math>p &lt; 0,001</math>), a także współczynnik stężeń w osoczu L-leucyny do L-waliny (<math>W_s = 3569,5</math>, <math>Z = -6,084</math>, <math>p &lt; 0,001</math>) w porównaniu do pacjentów, którzy nie stosowali suplementacji AAM-OAD.</li> </ul> <b>Wnioski badaczy:</b> Zastosowanie naturalnego białka było blisko RDA, jednakże u pacjentów z MMA i PA obserwowano bardzo niskie stężenia w osoczu BCAA oraz nieprawidłowe stosunki stężeń BCAA.	

Skróty: AA – aminokwasy, AAM-OAD - mieszanina aminokwasów bez L-izoleucyny i L-waliny, BCAA - aminokwasy o rozgałęzionych łańcuchach bocznych (ang. branched-chain amino acids), Ile – izoleucyna, Leu – leucyna, MMA - acyduria metylomalonic (ang. methylmalonic aciduria), Met – metionina, PA-acyduria propionowa (ang. propionic aciduria), PFAA - suplement wolny od prekursorów L-aminokwasów (ang. precursor-free L-amino acid supplements), RDA – zalecane dzienne spożycie (ang. Recommended Daily Allowance), REE – spoczynkowy wydatek energetyczny (ang. resting energy expenditure), SAA – pojedyncze aminokwasy, UCD - zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. urea cycle disorders), Val - walina

### 9.3. Podsumowanie dowodów naukowych

Kluczowym ograniczeniem analizy jest fakt, iż nie odnaleziono prospektywnych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego MMA/PA Anamix Infant, proszek doustny; MMA/PA Anamix Junior, proszek doustny; MMA/PA gel, proszek doustny; MMA/PA Express 15, proszek doustny; MMA/PA Cooler 15, płyn doustny lub innych preparatów zawierających mieszankę aminokwasów bez metioniny, treoniny, waliny i z ograniczoną zawartością izoleucyny w leczeniu acydurii propionowej lub acydurii metylomalonic. Do analizy klinicznej włączono sześć badań retrospektywnych, w których ocenianą interwencją był preparat zawierający mieszankę aminokwasów bez metioniny, treoniny, waliny i z ograniczoną zawartością izoleucyny. W badaniu Manoli 2016 wśród zastosowanych preparatów wymieniono MMA/PA Express. Ponadto, cel badawczy części badań był inny niż ocena skuteczności i bezpieczeństwa środków zawierających mieszankę aminokwasów bez aminokwasów prekursorowych. Pacjenci uczestniczący w badaniach poza mieszanką aminokwasów stosowali dodatkowo inną suplementację / leczenie.

Mobarak 2021 było retrospektywnym badaniem, którego celem było zapewnienie długoterminowego szczegółowego przeglądu diety, profili aminokwasów w osoczu i parametrów wzrostu czterech pacjentów z PA otrzymujących dedykowane mieszanki MMA/PA jako suplementację diety ubogobiałkowej. Pomimo wysokiego całkowitego spożycia białka, w osoczu pacjentów obserwowano znaczącą nierównowagę BCAA w porównaniu z wartościami referencyjnymi, co autorzy bezpośrednio wiążą z wysoką zawartością leucyny w mieszankach aminokwasów przy braku izoleucyny i waliny. U pacjentów, którzy stosują mieszanki autorzy zalecają monitorowanie poziomów BCAA.

Manoli 2016 było retrospektywnym badaniem mającym na celu ocenę wpływu niezrównoważonego spożycia aminokwasów rozgałęzionych na parametry metaboliczne i wzrostowe u pacjentów z MMA. Spośród 61 pacjentów 40 stosowało różne środki; jednym z tych środków był preparat MMA/PA Express jednak nie podano ilu dokładnie pacjentów go otrzymywało. Uzyskane wyniki wskazują, iż stosunek stężeń w osoczu Leu/Val oraz Leu/Ile u pacjentów, którzy nie suplementowali mieszanki aminokwasów był w normie, podczas gdy u pacjentów suplementujących mieszankę aminokwasów bez aminokwasów prekursorowych stosunek ten wskazywał na podwyższone wartości. Współczynniki z-score dla wagi, wzrostu i gęstości kości były negatywnie skorelowane z współczynnikiem Leu/Val. Autorzy wnioskują, że spożywanie środków niezawierających Val i Ile zwłaszcza przy ograniczeniu naturalnego białka spowodowało jatrogenne niedobory aminokwasów i było związane ze słabym

wzrostem. Niezrównoważona podaż leucyny niesie długofalowe ryzyko dla wychwytu aminokwasów w mózgu i metabolizmu całego organizmu. Należy przeprowadzić prospektywne badania mające na celu uzyskanie optymalnego składu mieszanek aminokwasowych.

Badanie Touati 2006 było retrospektywnym badaniem mającym na celu porównanie długoterminowych wyników neuromotorycznych, psychicznych i ogólnorozwojowych pacjentów z MMA i PA stosujących aktualne w danym okresie zalecenia żywieniowe. Wyniki wskazują, że całkowite spożycie białka u pacjentów w wieku 3 i 6 lat było IS wyższe u pacjentów, którzy otrzymywali suplementację AA niż u pacjentów, którzy nie otrzymywali suplementacji AA, ale podaż kalorii była porównywalna (brak IS różnic pomimo niższych wartości liczbowych u pacjentów otrzymujących suplementację AA). Stężenie waliny, izoleucyny i leucyny było niskie lub bardzo niskie niezależnie od suplementacji AA, w mniejszym stopniu również fenyloalaniny. Większość pacjentów, u których suplementowano AA miała stężenie mocznika przekraczające 30mmol/mmol kreatyniny, zaś u pacjentów leczonych wyłącznie dietą wartość ta wynosiła poniżej 30 mmol/mmol kreatyniny. Inne wyniki przedstawiono bez podziału pacjentów na grupę otrzymującą suplementację AA i nie otrzymującą jej. Prędkość wzrostu była bliska wartościom normalnym. Albumina, witaminy, pierwiastki śladowe i markery metabolizmu kości mieściły się w granicach wartości prawidłowych. IGF1, 24-godzinne stężenia wapnia w moczu i gęstość masy ciała były niskie. Skład ciała wykazywał normalną do niskiej masę beztłuszczową i normalną do wysokiej masę tłuszczu.

Badanie Molema 2019a było retrospektywnym badaniem mającym na celu ocenę korelacji pomiędzy stężeniem L-argininy i stężeniem aminokwasów rozgałęzionych (L-izoleucyny, L-leucyny i L-waliny), a wzrostem pacjentów pediatrycznych z acydurią metylomalonową lub propionową. Wyniki zebrano od 263 pacjentów stosujących dietę ubogobiałkową, część pacjentów dodatkowo stosowała suplementację mieszaną aminokwasów (AAM), w tym mieszaną pozbawioną L-izoleucyny i L-waliny (AAM-OAD)) i/lub pojedyncze aminokwasy. Wartość z-score wzrostu była niższa u pacjentów otrzymujących AAM-OAD niż u tych, którzy nie otrzymywali AAM. Podczas pierwszej wizyty pacjenci otrzymujący AAM-OAD mieli niższe stężenie L-waliny i L-izoleucyny w osoczu niż pacjenci, którzy nie otrzymywali AAM-OAD. Wielopoziomowa analiza wykazała, że z-score wzrostu był dodatnio skorelowany ze stężeniem L-waliny w osoczu pacjentów i poziomem L-argininy i ujemnie skorelowany z ich wiekiem w chwili wizyty. Autorzy sugerują dalsze badania niezbędne do sformułowania zaleceń dotyczących optymalnego spożycia naturalnego białka oraz suplementacji.

Badanie Molema 2019b było retrospektywnym badaniem mającym na celu ocenę długoterminowego leczenia dietetycznego pod kątem spełnienia obowiązujących zaleceń klinicznych stężenia aminokwasów w osoczu u pacjentów m.in. z acydurią metylomalonową lub propionową. Uzyskane wyniki wskazywały, iż zarówno u pacjentów suplementujących AAM-OAD, jak i niestosujących AAM-OAD stosunki stężeń w osoczu aminokwasów rozgałęzionych były nieprawidłowe.

Badanie Stanescu 2021 było retrospektywnym badaniem mającym na celu ocenę zależności między stężeniem ferrytyny w osoczu, naturalnym spożyciem białka, spożyciem SMAA a stężeniami BCAA w osoczu u pacjentów z acydurią propionową. Uzyskane wyniki wskazują, iż spożycie mieszanek aminokwasowych bez aminokwasów prekursorowych (SMAA) było pozytywnie skorelowane ze stężeniem ferrytyny w osoczu, zaś stężenie ferrytyny było negatywnie skorelowane ze stężeniem waliny w osoczu oraz pozytywnie skorelowane ze stężeniem leucyny. Wykazano również negatywną korelację między stosunkami stężeń w osoczu waliny/leucyny i izoleucyny/leucyny a poziomem ferrytyny. Autorzy badania wnioskują, iż pacjenci z acydurią propionową mogą doświadczać poważnych powikłań hematologicznych nawet w okresach stabilności metabolicznej, zaś ciężka niedokrwistość może być spowodowana brakiem równowagi poziomu BCAA w osoczu, prawdopodobnie z powodu niskiego spożycia naturalnego białka / wysokiego spożycia białka syntetycznego.



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

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45341.1104.2024.1.AB z dnia 05.11.2024 r.) oraz dodatkowych uzupełnień przekazanych drogą mailową w dniu 17.01.2025 r. w okresie od stycznia do grudnia 2024 r. w ramach importu docelowego zrefundowano łącznie 193 opakowania ocenianych śsspz dla 14 pacjentów we wskazaniach acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa (złożono 20 wniosków o refundację).

Ponadto zgodnie z informacją zawartą w zleceniu ceny poszczególnych preparatów wynoszą:

- MMA/PA Anamix Infant, proszek doustny - 513,31 zł za opakowanie 400 g (cena śsspz pochodzi z raportów ZSMOPL z dnia 31 października 2024 r.)
- MMA/PA Anamix Junior, proszek doustny - 956,04 zł za opakowanie zbiorcze po 30 saszetek po 18 g (cena pochodzi ze strony <https://www.chemist.net/mma-pa-anamix-junior-30x18g-pd-20544>).
- MMA/PA gel, proszek doustny - 1 400,99 zł za opakowanie zbiorcze po 30 saszetek po 24 g (cena pochodzi ze strony <https://www.medikamenten.net/mma-pa-gel-9267118>).
- MMA/PA Express 15, proszek doustny - 4 426,24 zł za opakowanie zbiorcze po 30 saszetek po 25 g (cena pochodzi z raportów ZSMOPL z dnia 31 października 2024 r.)
- MMA/PA Cooler 15, płyn doustny - 3 824,04 zł za opakowanie zbiorcze po 30 saszetek po 130 ml (cena pochodzi z raportów ZSMOPL z dnia 31 października 2024 r.).

Z uwagi na to, że część cen wskazanych w zleceniu MZ nie pochodzi z raportów ZSMOPL, dla uproszczenia przyjęto, że wszystkie ceny wskazane przez MZ to szacunkowe ceny netto sprzedaży do apteki, zawierające marżę hurtową.

Na podstawie danych ze zlecenia MZ oszacowano średnią liczbę opakowań śsspz przypadającą na jednego pacjenta na rok terapii w zależności od stosowanego preparatu we wskazaniach MMA/PA. Najwyższa średnia liczba opakowań przypadających na roczną terapię jednego pacjenta była związana ze śsspz MMA/PA Anamix Junior (18,6 opakowań) i MMA/PA Express 15 (18 opakowań). Najniższa średnia liczba opakowań przypadająca na jednego pacjenta rocznie była związana ze stosowaniem MMA/PA Cooler 15 (8,8 opakowania). Warto zauważyć, że wykorzystanie poszczególnych śsspz jest zmienne: w 2024 r. nie zrefundowano żadnego opakowania MMA/PA gel, a w 2023 r. dla jednego pacjenta zrefundowano 12 opakowań MMA/PA gel.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Dane ze zlecenia MZ dotyczące liczby pacjentów oraz liczby opakowań śsspz sprowadzonych w 2024 r. we wskazaniach: MMA/PA.**

Preparat	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Średnia liczba opakowań/pacjenta na rok*	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]*
MMA/PA Anamix Infant	1	1	11	11	5 646,41
MMA/PA Anamix Junior	5	7	93	18,6	88 911,72
MMA/PA gel (**)	0 (1)	0 (1)	0 (12)	0 (12)	0 (16 811,88)
MMA/PA Express 15	2	3	36	18	159 344,64
MMA/PA Cooler 15	6	9	53	8,8	202 674,12
<b>Razem (**)</b>	<b>14 (15)</b>	<b>20 (21)</b>	<b>193 (205)</b>	<b>-</b>	<b>456 576,89 (473 388,77)</b>

Źródło: dane MZ,

\*średnia liczba opakowań zakłada wykorzystanie tej samej ilości preparatu przez każdego pacjenta, w rzeczywistości zaś dawkowanie zależy od przebiegu choroby, wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta, a dawka powinna być ustalana wyłącznie przez lekarza lub dietetyka; oszacowanie własne analityków Agencji.

\*\* dane w nawiasach dot. uwzględnienia refundacji MMA/PA gel w roku 2023 - brak refundacji preparatu MMA/PA gel w 2024 r.

Według danych NFZ od 2014 roku sprawozdano tylko jedno świadczenie z rozpoznaniem E71.<sup>24</sup>. Była to porada lekarska udzielona w miejscu udzielania świadczenia w 2022 r.

Natomiast liczebność pacjentów, dla których sprawozdano kod E71 (zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach i kwasów tłuszczowych) przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 17. Dane NFZ dot. liczby pacjentów, u których sprawozdano kod E71**

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Liczebność populacji (unikalne numery PESEL)</b>	1 165	1 184	1 124	831	808	623	446	409	370*	368

\*pozycja ta zawiera jedno zdarzenie występujące w 2022 r. tj. jedno świadczenie z rozpoznaniem E71.1. będące poradą lekarską udzieloną w miejscu realizowania świadczenia

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

Zebrane dane dotyczące liczebności populacji pochodzące ze zlecenia MZ, danych NFZ i opinii eksperta (opisane w rozdziale 3.2. oraz 10.1) obarczone są niepewnością. Zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- dane ze zlecenia MZ są danymi historycznymi, liczba pacjentów może ulec zmianie po wydaniu pozytywnej decyzji o refundacji śsspz sprowadzanych w ramach importu docelowego, ponadto na przykładzie śsspz MMA/PA gel widoczna jest zmienność zapotrzebowania (w 2024 r. preparat nie był sprowadzany, w 2023 r. sprowadzono 12 opakowań dla 1 pacjenta);
- dane NFZ obejmują populację szerszą niż wnioskowana;
- dane od eksperta klinicznego wskazują na szacunkową liczbę chorych rocznie oraz liczbę nowych zachorowań, jednakże prof. Sykut-Cegielska zaznaczyła, że odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją może wynieść między 0 a 100% w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, do dalszych analiz wykorzystano liczebność populacji z 2024 r. wskazaną w zleceniu MZ i przyjęto, że preparat MMA/PA gel będzie stosowany przez jednego pacjenta (dane dla 2023 r. z uwagi na brak refundacji w 2024 r.). Całkowita liczba pacjentów z acydurią propionową lub metylomalonową u których będzie stosowany jeden z ocenianych śsspz w ciągu roku wyniesie 15.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy.

Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta wyniesie, w zależności od śsspz od 5,9 tys. zł w przypadku terapii MMA/PA Anamix Infant do 81,1 tys. zł w przypadku terapii MMA/PA Express 15.

Średni roczny koszt terapii całej populacji wyniesie łącznie 483,2 tys. zł, w tym 205,8 tys. zł zostanie przeznaczony na terapię śsspz MMA/PA Cooler 15 i 162,2 tys. zł na terapię śsspz MMA/PA Express 15.

Należy pamiętać, że oszacowania te obarczone są niepewnością związaną z liczebnością populacji, rzeczywistą ceną śsspz sprowadzanych zza granicy oraz dawkowaniem (w analizie przyjęto założenie, że pacjenci będą stosowali poszczególne preparaty w podobnych ilościach, tymczasem dawkowanie wskazanych powyżej śsspz uzależnione jest od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjentów).

**Tabela 18. Koszt wnioskowanej technologii, średni roczny koszt terapii jednego pacjenta i całej populacji – oszacowanie analityków Agencji na podstawie danych ze zlecenia MZ**

Wskazanie	CHB (zł)*	CD (zł)	WDŚ (zł)	Cena dla płatnika (zł)	Średnia liczba opakowań/pacjenta na rok*	Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta (zł)**	Liczebność pacjentów	Średni roczny koszt terapii populacji (zł)**
MMA/PA Anamix Infant	513,31	538,64	3,2	535,44	11	5 889,87	1	5 889,87

<sup>24</sup> ICD-10 E71.1: Inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach (hiperleucynowa izoleucynemia, hiperwalinemia, kwasica z nadmiarem kwasu izowalerianowego, kwasica metylomalonowa, kwasica propionowa)

Wskazanie	CHB (zł)*	CD (zł)	WDS (zł)	Cena dla płatnika (zł)	Średnia liczba opakowań/pacjenta na rok*	Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta (zł)**	Liczebność pacjentów	Średni roczny koszt terapii populacji (zł)**
MMA/PA Anamix Junior	956,04	992,44	3,2	989,24	18,6	18 399,88	5	91 999,41
MMA/PA gel***	1 400,99	1 447,00	3,2	1 443,80	12	17 325,60	1	17 325,60
MMA/PA Express 15	4 426,24	4 510,07	3,2	4 506,87	18	81 123,62	2	162 247,25
MMA/PA Cooler 15	3 824,04	3 900,34	3,2	3 897,14	8,8	34 294,84	6	205 769,02
<b>Razem</b>					-		<b>15</b>	<b>483 231,15</b>

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

\* zgodnie z pismem MZ (PLD.45341.1104.2024.1.AB z dnia 05.11.2024 r. wraz z uzupełniającą informacją mailową z 17.01.2025 r.: *cena śsspż to cena netto sprzedaży produktów do apteki, zawierająca marżę hurtową,*

\*\* oszacowanie analityków Agencji na podstawie danych ze zlecenia MZ

\*\*\* dane dot. liczby opakowań i szacunkowych kosztów przyjęto i wyliczono na podstawie danych z 2023 r.



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 05.11.2024 r., znak PLD.45341.1104.2024.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 05.11.2024 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 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: MMA/PA Anamix Infant, MMA/PA Anamix Junior, MMA/PA gel, MMA/PA Express 15 - w postaci proszków doustnych oraz MMA/PA Cooler 15 - płyn doustny we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniane śsspż sprowadzane są z zagranicy w procedurze importu docelowego w oparciu o art.29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2023 r. poz.1448).

Analizowane śsspż nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa. Natomiast w ramach importu docelowego, w przedmiotowych wskazaniach MMA i/lub PA oceniane były następujące śsspż: L-Carnitine Cristalline<sup>25</sup>, Fruiti Vits<sup>26</sup>, MCT Oil<sup>27</sup>, XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid<sup>28</sup>, S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, S.O.S. 25<sup>29</sup>, Isoleucine<sup>30</sup>, Milupa Basic-P<sup>31</sup>.

Zgodnie z uzyskanymi informacjami powyższe śsspż nie są dostępne w Polsce. Dodatkowo Minister Zdrowia poinformował, że w ramach importu docelowego były sprowadzane inne produkty lecznicze w analizowanych wskazaniach: XMTVI Maxamum, XMTVI Maxamaid, Milupa Basic P, Fruiti Vits, Isoleucine, Valine, i S.O.S.

### Wytyczne kliniczne i technologie alternatywne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 4-7.02.2025 r. wykorzystując słowa kluczowe: management of / guidelines / treatment, aciduria, rare diseases, oraz nazw specyficznych dla danych jednostek chorobowych w języku polskim (m.in. acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa) i angielskim (m.in. methylmalonic acidemia, MMA, propionic acidemia, PA). Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki internetowej Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji.

W wyniku dokonanych przeszukiwań odnaleziono 6 dokumentów (Zalecenia dietetyczne 2020, BDA 2020, E-IMD 2024 am/ap, Forny 2021, Jurecki 2019, Baumgartner 2014).

Wszystkie odnalezione dokumenty zalecają ograniczenie aminokwasów prekursorowych (izoleucyny, waliny, treoniny i metioniny) poprzez ograniczenie spożycia naturalnego białka, a w przypadku gdy spożycie naturalnego białka okaże się niewystarczające do pokrycia dziennego zapotrzebowania na białka, zalecane jest wprowadzenie suplementów aminokwasowych ubogich w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę.

Alternatywną technologią medyczną dla ocenianych śsspż stanowi dieta ubogobiałkowa, inne śsspż zawierające mieszankę aminokwasów, ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę, np. śsspż XMTVI Maxamum i XMTVI Maxamaid sprowadzane w ramach importu docelowego dla pacjentów kontynuujących terapię oraz w wybranych przypadkach inne śsspż odpowiadające potrzebom poszczególnych pacjentów.

### Wskazanie dowodów naukowych

Kluczowym ograniczeniem analizy jest fakt, iż nie odnaleziono prospektywnych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego MMA/PA Anamix Infant, proszek doustny; MMA/PA Anamix Junior, proszek doustny; MMA/PA gel, proszek doustny; MMA/PA Express 15, proszek doustny; MMA/PA Cooler 15, płyn doustny lub innych preparatów zawierających mieszankę aminokwasów bez metioniny, treoniny, waliny i z ograniczoną zawartością izoleucyny w leczeniu acydurii propionowej lub acydurii metylomalonowej. Do analizy klinicznej włączono sześć badań retrospektywnych, w których ocenianą interwencją był preparat zawierający mieszankę aminokwasów bez metioniny, treoniny, waliny i z ograniczoną zawartością izoleucyny. W badaniu Manoli 2016 wśród zastosowanych preparatów wymieniono MMA/PA Express. Ponadto, cel badawczy części badań był inny niż ocena skuteczności

<sup>25</sup> [222/2016 ZLC - Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT](#), data odczytu: 06.02.2025 r.

<sup>26</sup> [OT.4211.20.2024 FruitVits BIP.pdf](#); data odczytu: 06.02.2025 r.

<sup>27</sup> [MCT Oil; OT.4211.13.2021 MCT Oil raport 2021.05.26 BIP.pdf](#); data odczytu: 06.02.2025 r.

<sup>28</sup> [OT.4211.18.2024 XMTVI Maxamum, XMTVI Maxamaid BIP.pdf](#); data odczytu: 06.02.2025 r.

<sup>29</sup> [OT.4211.7.2024 SOS 10,15,20,25 BIP.pdf](#); data odczytu: 06.02.2025 r.

<sup>30</sup> [143 RPT OT.4211.31.2023 isoleucine BIP.pdf](#); data odczytu: 06.02.2025 r.

<sup>31</sup> [48 RPT OT.4211.9.2022 Milupa Basic p BIP.pdf](#); data odczytu: 06.02.2025 r.

i bezpieczeństwa śsspż zawierających mieszankę aminokwasów bez aminokwasów prekursorowych. Pacjenci uczestniczący w badaniach poza mieszanką aminokwasów stosowali dodatkowo inną suplementację / leczenie.

Mobarak 2021 było retrospektywnym badaniem, którego celem było zapewnienie długoterminowego szczegółowego przeglądu diety, profili aminokwasów w osoczu i parametrów wzrostu czterech pacjentów z PA otrzymujących dedykowane mieszanki MMA/PA jako suplementację diety ubogobiałkowej. Pomimo wysokiego całkowitego spożycia białka, w osoczu pacjentów obserwowano znaczącą nierównowagę BCAA w porównaniu z wartościami referencyjnymi, co autorzy bezpośrednio wiążą z wysoką zawartością Leu w mieszankach AA przy braku Ile i Val. U pacjentów, którzy stosują mieszanki autorzy zalecają monitorowanie poziomów BCAA.

Manoli 2016 było retrospektywnym badaniem mającym na celu ocenę wpływu nie zrównoważonego spożycia aminokwasów rozgałęzionych na parametry metaboliczne i wzrostowe u pacjentów z MMA. Spośród 61 pacjentów 40 stosowało różne śsspż; jednym z tych środków był preparat MMA/PA Express jednak nie podano ilu dokładnie pacjentów go otrzymywało. Uzyskane wyniki wskazują, iż stosunek stężeń w osoczu Leu/Val oraz Leu/Ile u pacjentów, którzy nie suplementowali mieszanki aminokwasów był w normie, podczas gdy u pacjentów suplementujących mieszankę aminokwasów bez aminokwasów prekursorowych stosunek ten wskazywał na podwyższone wartości. Współczynniki z-score dla wagi, wzrostu i gęstości kości były negatywnie skorelowane z współczynnikiem Leu/Val. Autorzy wnioskują, że spożywanie śsspż niezawierających Val i Ile zwłaszcza przy ograniczeniu naturalnego białka spowodowało jatrogenne niedobory aminokwasów i było związane ze słabym wzrostem. Niezrównoważona podaż leucyny niesie długofalowe ryzyko dla wychwytu aminokwasów w mózgu i metabolizmu całego organizmu. Należy przeprowadzić prospektywne badania mające na celu uzyskanie optymalnego składu mieszanek aminokwasowych.

Badanie Touati 2006 było retrospektywnym badaniem mającym na celu porównanie długoterminowych wyników neuromotorycznych, psychicznych i ogólnorozwojowych pacjentów z MMA i PA stosujących aktualne w danym okresie zalecenia żywieniowe. Wyniki wskazują, że całkowite spożycie białka u pacjentów w wieku 3 i 6 lat było IS wyższe u pacjentów, którzy otrzymywali suplementację AA niż u pacjentów, którzy nie otrzymywali suplementacji AA, ale podaż kalorii była porównywalna (brak IS różnic pomimo niższych wartości liczbowych u pacjentów otrzymujących suplementację AA). Stężenie waliny, izoleucyny i leucyny było niskie lub bardzo niskie niezależnie od suplementacji AA, w mniejszym stopniu również fenyloalaniny. Większość pacjentów, u których suplementowano AA miała stężenie mocznika przekraczające 30mmol/mmol kreatyniny, zaś u pacjentów leczonych wyłącznie dietą wartość ta wynosiła poniżej 30 mmol/mmol kreatyniny. Inne wyniki przedstawiono bez podziału pacjentów na grupę otrzymującą suplementację AA i nie otrzymującą jej. Prędkość wzrostu była bliska wartościom normalnym. Albumina, witaminy, pierwiastki śladowe i markery metabolizmu kości mieściły się w granicach wartości prawidłowych. IGF1, 24-godzinne stężenia wapnia w moczu i gęstość masy ciała były niskie. Skład ciała wykazywał normalną do niskiej masę beztłuszczową i normalną do wysokiej masę tłuszczu.

Badanie Molema 2019a było retrospektywnym badaniem mającym na celu ocenę korelacji pomiędzy stężeniem L-argininy i stężeniem aminokwasów rozgałęzionych (L-izoleucyny, L-leucyny i L-waliny), a wzrostem pacjentów pediatrycznych z acydurią metylomalonową lub propionową. Wyniki zebrano od 263 pacjentów stosujących dietę ubogobiałkową, część pacjentów dodatkowo stosowała suplementację mieszanką aminokwasów (AAM). Wielopoziomowa analiza wykazała, że z-score wzrostu był dodatnio skorelowany ze stężeniem L-waliny w osoczu pacjentów i poziomem L-argininy i ujemnie skorelowany z ich wiekiem w chwili wizyty. Autorzy sugerują dalsze badania niezbędne do sformułowania zaleceń dotyczących optymalnego spożycia naturalnego białka oraz suplementacji.

Badanie Molema 2019b było retrospektywnym badaniem mającym na celu ocenę długoterminowego leczenia dietetycznego pod kątem spełnienia obowiązujących zaleceń klinicznych stężenia aminokwasów w osoczu u pacjentów m.in. z acydurią metylomalonową lub propionową. Uzyskane wyniki wskazywały, iż zarówno u pacjentów suplementujących AAM-OAD, jak i niestosujących AAM-OAD stosunki stężeń w osoczu aminokwasów rozgałęzionych były nieprawidłowe.

Badanie Stanescu 2021 było retrospektywnym badaniem mającym na celu ocenę zależności między stężeniem ferrytyny w osoczu, naturalnym spożyciem białka, spożyciem SMAA a stężeniami BCAA w osoczu u pacjentów z acydurią propionową. Uzyskane wyniki wskazują, iż spożycie mieszanek aminokwasowych bez aminokwasów prekursorowych (SMAA) było pozytywnie skorelowane ze stężeniem ferrytyny w osoczu, zaś stężenie ferrytyny było negatywnie skorelowane ze stężeniem waliny w osoczu oraz pozytywnie skorelowane ze stężeniem leucyny. Wykazano również negatywną korelację między stosunkami stężeń w osoczu waliny/leucyny i izoleucyny/leucyny a poziomem ferrytyny. Autorzy badania wnioskują, iż pacjenci z acydurią propionową mogą doświadczać poważnych powikłań hematologicznych nawet w okresach stabilności metabolicznej, zaś ciężka niedokrwistość

może być spowodowana brakiem równowagi poziomu BCAA w osoczu, prawdopodobnie z powodu niskiego spożycia naturalnego białka / wysokiego spożycia białka syntetycznego.

### **Opinie ekspertów**

Agencja zwróciła się do pięciu ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie stanowiska. Do dnia przekazania raportu otrzymano opinię od jednego eksperta klinicznego, prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Prof. Sykut-Cegielska oszacowała, że obecnie w Polsce na acydurię propionową choruje ok 20 osób, a na acydurię metylomalonową ok 25 osób, zaś liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi 1-2 w przypadku PA i 1-3 w przypadku MMA. Oceniając odsetek osób, u których analizowane śsspż byłyby stosowane po objęciu ich refundacją, ekspertka napisała „0 - 100% w zależności od stanu klinicznego” dla obydwu chorób. Populacje, które w ocenie eksperta mogą bardziej skorzystać z ocenianych preparatów to pacjenci, u których niemożliwa jest dobra kontrola tylko przy stosowaniu diety o kontrolowanej ilości białka naturalnego. Jako najważniejsze problemy związane ze stosowaniem ww. technologii ekspert wymieniła: brak bezpośredniej dostępności śsspż, tj. brak rejestracji w Polsce, co znacznie utrudnia niezwłoczne wprowadzenie rekomendowanego postępowania dietetycznego, brak możliwości wyboru innego preparatu przy złej tolerancji preparatu zastosowanego (brak opcji zlecenia preparatu na próbę) oraz wysoką cenę certyfikowanej żywności o niskiej zawartości białka.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Przy założeniu, że liczba populacji pozostanie na poziomie wskazanym w zleceniu MZ, całkowita liczba pacjentów z acydurią propionową lub metylomalonową u których będzie stosowany jeden z ocenianych śsspż w ciągu roku wyniesie 15.

Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta wyniesie, w zależności od śsspż od 5,9 tys. zł w przypadku terapii MMA/PA Anamix Infant do 81,1 tys. zł w przypadku terapii MMA/PA Express 15.

Średni roczny koszt terapii całej populacji wyniesie łącznie 483,2 tys. zł, w tym 205,8 tys. zł zostanie przeznaczone na terapię śsspż MMA/PA Cooler 15 i 162,2 tys. zł na terapię śsspż MMA/PA Express 15.

Należy pamiętać, że oszacowania te obarczone są niepewnością związaną z liczebnością populacji, rzeczywistą ceną śsspż sprowadzanych zza granicy oraz dawkowaniem (w analizie przyjęto założenie, że pacjenci będą stosowali poszczególne preparaty w podobnych ilościach, tymczasem dawkowanie wskazanych powyżej śsspż uzależnione jest od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjentów).

## 12. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Mobarak 2021** Mobarak A, Stockler S, Salvarinova R et al. Long term follow-up of the dietary intake in propionic acidemia. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, Vol. 27, 2021, 100757, ISSN 2214-4269; <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100757>, data dostępu: 23.01.2025 r.
- Manoli 2016** Manoli, I., Myles, J., Sloan, J. et al. A critical reappraisal of dietary practices in methylmalonic acidemia raises concerns about the safety of medical foods. Part 1: isolated methylmalonic acidemias. *Genet Med* 18, 386–395 (2016). <https://doi.org/10.1038/gim.2015.102> data dostępu: 23.01.2025 r.
- Touati 2006** Touati G, Valayannopoulos V, Mention K et al. Methylmalonic and propionic acidurias: management without or with a few supplements of specific amino acid mixture. *J Inherit Metab Dis*. 2006 Apr-Jun;29(2-3):288-98. doi: 10.1007/s10545-006-0351-7. PMID: 16763890. data dostępu: 23.01.2025 r.
- Stanescu 2021** Stanescu S, Belanger-Quintana A, Fernandez-Felix BM, Arrieta F, Quintero V, Maldonado MS, Alcaide P, Martínez-Pardo M. Severe anemia in patients with Propionic acidemia is associated with branched-chain amino acid imbalance. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 May 18;16(1):226. doi: 10.1186/s13023-021-01865-7. PMID: 34006296; PMCID: PMC8130149, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34006296> data dostępu: 23.01.2025 r.
- Molema 2019a** Molema F, Gleich F, Burgard P, van der Ploeg AT, Summar ML, Chapman KA, Lund AM, Rizopoulos D, Kölker S, Williams M; Additional individual contributors from E-IMD. Decreased plasma l-arginine levels in organic acidurias (MMA and PA) and decreased plasma branched-chain amino acid levels in urea cycle disorders as a potential cause of growth retardation: Options for treatment. *Mol Genet Metab*. 2019 Apr;126(4):397-405. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.02.003. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30827756, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30827756/>, data dostępu: 23.01.2025 r.
- Molema 2019b** Molema F, Gleich F, Burgard P, van der Ploeg AT, Summar ML, Chapman KA, Barić I, Lund AM, Kölker S, Williams M; Additional individual contributors from E-IMD. Evaluation of dietary treatment and amino acid supplementation in organic acidurias and urea-cycle disorders: On the basis of information from a European multicenter registry. *J Inherit Metab Dis*. 2019 Nov;42(6):1162-1175. doi: 10.1002/jimd.12066. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30734935, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30734935/>, data dostępu: 23.01.2025 r.

### Wytuczne kliniczne

- Zalecenia dietetyczne 2020** Albrecht P, Pituch-Zdanowska A et al. Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych. <https://www.dietywpediatry.pl/>, data dostępu: 07.02.2025 r.
- BDA 2020** Shaw V. *Clinical Paediatric Dietetics*. Fifth Edition. 2020 John Wiley & Sons Ltd., data dostępu: 07.02.2025 r.
- E-IMD 2024 am/ap** Methylmalonic and Propionic acidurias: Quick reference guide. The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD). <https://www.e-imd.org/recommendations>, data dostępu: 07.02.2025 r.
- Forny 2021** Forny P, Hörster F, Ballhausen D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44:566–592. <https://doi.org/10.1002/jimd.12370>, data dostępu: 07.02.2025 r.
- Jurecki 2019** Jurecki E, Ueda K, Frazier D, Rohr F, Thompson A, Hussa C, Obernolte L, Reineking B, Roberts AM, Yannicelli S, Osara Y, Stembridge A, Splett P, Singh RH. Nutrition management guideline for propionic acidemia: An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab*. 2019 Apr;126(4):341-354. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.02.007. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30879957, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30879957/>, data dostępu: 07.02.2025 r.
- Baumgartner 2014** Baumgartner, M.R., Hörster, F., Dionisi-Vici, C. et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 9, 130 (2014). <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0130-8> data dostępu: 07.02.2025 r.

### Pozostałe publikacje

- Orpha.net a** <https://www.orpha.net/en/disease/detail/308425?name=methylmalonic%20aciduria&mode=name> data dostępu: 03.02.2025
- Orpha.net b** <https://www.orpha.net/en/disease/detail/35?name=Propionic%20aciduria&mode=name> data dostępu: 03.02.2025
- PHARMAC** <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2024-07-decision-to-fund-supplements-for-phenylketonuria-and-other-inherited-metabolic-diseases> data dostępu: 12.02.2025 r.
- PBS 2020** <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/amino-acid-formula-with-vitamins-Anamix-Infant-products-psd-july-2020.pdf> data dostępu: 12.02.2025 r.
- PBS 2015** <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/amino-acid-formula-mma-pa-anamix-junior-psd-november-2015.pdf> data odczytu 12.02.2025 r.
- Ulotka MMA/PA Anamix Infant** <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/mma-pa-anamix-infant.html>, data odczytu: 20.02.2025 r.
- Ulotka MMA/PA Anamix Junior** <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/mma-pa-anamix-junior.html>, data odczytu: 20.02.2025 r.
- Ulotka MMA/PA gel** [MMA/PA gel™ | Protein Substitute | Vitaflor International](https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/mma-pa-anamix-junior.html), data odczytu: 20.02.2025 r.

<b>Ulotka MMA/PA Express 15</b>	<a href="#">MMA/PA express®   Vitaflo Polska</a> , data odczytu: 20.02.2025 r.
<b>Ulotka MMA/PA Cooler 15</b>	<a href="https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflo/metabolizm-bialek/kwasica-metylomalonowa-i-propionowa/mmapa-cooler">https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflo/metabolizm-bialek/kwasica-metylomalonowa-i-propionowa/mmapa-cooler</a> , data odczytu: 20.02.2025 r.
<b>Raport OT.4211.18.2024</b>	<a href="#">OT.4211.18.2024 XMTVI Maxamum, XMTVI Maxamaid BIP.pdf</a> ; data odczytu: 06.02.2025 r.
<b>Raport OT.4211.20.2024</b>	<a href="#">OT.4211.20.2024 FruitVits BIP.pdf</a> ; data odczytu: 06.02.2025 r.
<b>Raport OT.4211.13.2021</b>	<a href="#">MCT Oil</a> ; data odczytu: 06.02.2025 r.
<b>Raport OT.4211.7.2024</b>	<a href="#">OT.4211.13.2021 MCT Oil raport 2021.05.26 BIP.pdf</a> ; data odczytu: 06.02.2025 r.
<b>Raport OT.4211.31.2023</b>	<a href="#">OT.4211.7.2024 SOS 10,15,20,25 BIP.pdf</a> ; data odczytu: 06.02.2025 r.
<b>Raport OT.4211.9.2022</b>	<a href="#">143 RPT OT.4211.31.2023 isoleucine BIP.pdf</a> ; data odczytu: 06.02.2025 r.
<b>RP SRP</b>	<a href="#">48 RPT OT.4211.9.2022 Milupa Basic p BIP.pdf</a> ; data odczytu: 06.02.2025 r.
	<a href="#">222/2016 ZLC - Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT</a> , data odczytu: 06.02.2025 r.

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data wyszukiwania: 24.01.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	acidemia, propionic[MeSH Terms] or propionic acidemia[Title/Abstract] OR propionic aciduria[Title/Abstract] or methylmalonic acidemia[Title/Abstract] OR methylmalonic aciduria[Title/Abstract]	2 047
#2	amino acid supplementation	22 313
#3	MMA/PA Anamix Infant or MMA/PA Anamix Junior or MMA/PA gel or MMA/PA Express 15 or MMA/PA Cooler 15	1
#4	#2 OR #3	22 314
#5	RCT OR trial OR metaanalysis OR study	16 582 586
#6	#1 AND #4 AND #5	28
#7	#1 AND #4 AND #5 Filters: English	25
#8	#1 AND #4 AND #5 Filters: English, Polish	25

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 24.01.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(propionic acidemia or propionic aciduria).ab,ti.	1 056
#2	methylmalonic acidemia/ or propionic acidemia/	2 528
#3	(methylmalonic acidemia or methylmalonic aciduria).ab,ti.	2 048
#4	#1 or #2 or #3	3 657
#5	(MMA PA Anamix Infant or MMA PA Anamix Junior or MMA PA gel or MMA PA Express 15 or MMA PA Cooler 15).af.	0
#6	"aminoacid*".ab,ti.	7 422
#7	"supplement*".ab,ti.	551 867
#8	#5 or #6 or #7	558 888
#9	(RCT or trial or metaanalysis or study).af.	21 217 867
#10	#4 and #8 and #9	228
#11	limit 10 to (english or polish)	214

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 24.01.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	acidemia, propionic	17
#2	(acidemia, propionic):ti,ab,kw	16
#3	(propionic aciduria):ti,ab,kw	1
#4	(methylmalonic acidemia):ti,ab,kw	16
#5	(methylmalonic aciduria):ti,ab,kw	5
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	25
#7	MMA PA Anamix Infant OR MMA PA Anamix Junior OR MMA PA gel OR MMA PA Express 15 OR MMA PA Cooler 15	3
#8	aminoacid*	751
#9	supplement*	111 387
#10	#7 or #8 or #9	111 944
#11	RCT OR trial OR metaanalysis OR study	1 913 192
#12	#6 AND #10 AND #11	6



### 13.2. Diagram selekcji publikacji

