



**Rekomendacja nr 139/2025
z dnia 14 października 2025 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego
przeznaczenia żywieniowego EAA we wskazaniu: hiperamonemia**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA we wskazaniu: hiperamonemia.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz) EAA we wskazaniu hiperamonemia. Produkt był oceniany przez Agencję w 2021 r. i uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji.

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych zidentyfikowano 2 badania retrospektywne, które wskazują na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania mieszanki niezbędnych aminokwasów EAA argininy w ocenianym wskazaniu.

Dokumenty wytycznych klinicznych, w których opisano postępowanie lecznicze, zalecają stosowanie EAA w leczeniu hiperamonemii.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu EAA.

Szacunkowe roczne obciążenie z tytułu wydawania zgód na refundację produktów EAA sprowadzanego z zagranicy w trybie importu docelowego wyniosłoby 115 381 zł.

Mając na uwadze powyższe oraz uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje jak w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA, proszek, saszetki 12,5g, we wskazaniu: hiperamonemia, 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Hiperamonemia jest definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu $>50 \mu\text{mol/l}$ ($>100 \mu\text{mol/l}$ u noworodków). Gromadzenie amoniaku w ciele pacjenta jest skutkiem zaburzenia działania cyklu mocznikowego (ang. urea cycle disorders, UCD). W połączeniu z objawami klinicznymi jest traktowany jako stan nagły. Przyczyny gromadzenia amoniaku mogą być pierwotne (wrodzone) lub wtórne (np. na skutek innych zaburzeń, pośrednio wpływających na cykl mocznikowy).

Częstość występowania hiperamonemii szacuje się na 1:35 000 – 1:69 000 żywych urodzeń.

Objawy kliniczne w zaburzeniach cyklu mocznikowego mogą mieć przebieg ostry, przewlekły i występować z przerwami, o różnym nasileniu od lekkich, ustępujących samoistnie do bardzo ciężkich. Objawy ostre to najczęściej: zaburzenia świadomości; ostra encefalopatia; napady drgawek i ataksja; epizody udaropodobne; przemijająca utrata wzroku; wymioty i brak apetytu; niewydolność wątroby,

koagulopatia; niewydolność wielonarządowa; niewydolność krążenia obwodowego; objawy psychiatryczne (omamy, paranoja, zmiany emocjonalne lub osobowości); „psychoza poporodowa”. Objawami przewlekłymi są w szczególności: dezorientacja, letarg, zawroty głowy; bóle głowy, migreny, drżenie, ataksja, dysartia, asteriksje; trudności w uczeniu się, zaburzenia poznawcze, zapalenie skóry. Wczesna diagnoza, odpowiednie prowadzenie i leczenie epizodów hiperamonemii pozwalają uniknąć powikłań. Mimo to długotrwałe powikłania (tj. opóźnienie rozwoju, zaburzenia neurologiczne, choroby wątroby) są dość częste i mają negatywny wpływ na jakość i długość życia.

Alternatywna technologia medyczna

Według wytycznych w ocenianym wskazaniu stosuje się odpowiednie leczenie dietetyczne (dieta niskobiałkowa) oraz leki obniżające poziom azotu w cyklu mocznikowym, tj. benzoesan sodu lub fenylomaślan, suplementację argininy lub cytruliny, a także suplementację EAA.

Inne produkty sprowadzany w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu to Arginine, Isoleucine, środki UCD, Citrulline, Lysine, Milupa Basic-P, Fruiti Vits, Leucine, MCT Oil, SOS.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt EAA Supplement nie jest zarejestrowany jako lek przez EMA na terenie Unii Europejskiej, natomiast jest dostępny w niektórych krajach jako środek dietetyczny specjalnego przeznaczenia żywieniowego (w Polsce niedostępny w sprzedaży).

Zgodnie z ulotką producenta oceniany śsspż jest mieszkanką aminokwasów egzogennych uzupełnioną witaminami i minerałami. Produkt ten jest przeznaczony do postępowania dietetycznego w zaburzeniach cyklu mocznikowego (UCD) i innych zaburzeniach metabolizmu białek, przy których wskazane są aminokwasy egzogenne. Preparat przeznaczony jest dla pacjentów od 3. roku życia.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

W ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 2 badania retrospektywne, w których pacjenci stosowali dietę z ograniczoną ilością białka wraz z suplementacją EAA (Vela-Amieva 2025, Keshavan 2021).

Skuteczność i bezpieczeństwo

Vela-Amieva 2025

W badaniu Vela-Amieva pacjenci stosowali leczenie dietą, na którą składała się dieta z ograniczoną ilością białka suplementowana niezbędnymi aminokwasami (EAA) oraz przyjmowali leki obniżające poziom amoniaku.

W badaniu wzięło udział 24 pacjentów z deficytem arginazy (ARG1d), w tym 7/24 zostało zdiagnozowanych przy pomocy badań przesiewowych noworodków (ang. newborn screening, NBS), natomiast 17/24 w późniejszym okresie - na podstawie objawów klinicznych. Hiperamonemię obserwowano u 83% pacjentów w momencie diagnozy. W przypadku pacjentów zdiagnozowanych w późniejszym okresie obserwowano zaburzenia chodu (100% pacjentów) oraz ogólne opóźnienie rozwoju (94%). Dla grupy NBS objawy związane ze zmienionym zachowaniem oraz opóźnienie rozwoju występowały u 57,1%. Pozostałe zaburzenia jak niepełnosprawność intelektualna, utrata zdolności do poruszania się, objawy żołądkowo-jelitowe oraz paraliż czterokończynowy pojawiły się u znacznie mniejszego odsetka pacjentów w grupie NBS niż zdiagnozowanych później.

Autorzy publikacji wskazali na potrzebę jak najwcześniejszego diagnozowania ARG1d w celu uzyskania jak najlepszych wyników. Wcześniejsza diagnoza wraz ze stosowaniem się do zaleceń dietetycznych wiązała się z mniej poważnymi objawami, mniejszym prawdopodobieństwem niedożywienia jak i wyższym wzrostem w późniejszym okresie.

Keshavan 2021

Do badania włączono 6 pacjentów z ARG1d. Pacjenci stosowali dietę z ograniczoną podażą białka, suplementację EAA oraz leki zmniejszające poziom amoniaku. Obserwacje prowadzono przez okres

do 10 lat. Średni wiek pojawienia się pierwszych objawów wynosił 3,3 lata, natomiast diagnozę postawiono w wieku średnio 8,8 lat. U wszystkich pacjentów obserwowano znaczącą niepełnosprawność związaną z zaburzeniami neurologicznymi oraz spastyczność. Pomimo stosowania suplementacji EAA (w stosunku 40- 50% w porównaniu do normalnego białka z diety), wszyscy pacjenci mieli niskie stężenie EAA podczas obserwacji.

W publikacji wskazano, że mimo stosowania się do zaleceń dietetycznych i włączenia leków, u pacjentów obserwowano podwyższone wartości Arg oraz dekomensację metaboliczną, jak również znaczące upośledzenie neurologiczne. Jednak należy podkreślić, że do badania włączono jedynie pacjentów zdiagnozowanych w późniejszym wieku.

Ograniczenia

Nie zidentyfikowano wysokiej jakości dowodów naukowych, odnaleziono jedynie dwa badania retrospektywne. Ograniczenia badań włączonych do analizy dotyczą liczebności i charakterystyki populacji - badania obejmują małoliczne grupy pacjentów, w przypadku badania Vela-Amieva 2025 była to populacja meksykańska, a w przypadku badania Keshavan 2021 5 pacjentów etnicznie pochodzących z Somalii i 1 z Pakistanu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z informacją ze zlecenia, cena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA wynosi 855,13 zł za 1 opakowanie zbiorcze 30 saszetek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 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.).

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Wg danych Ministerstwa Zdrowia z 2024 r. w ramach importu docelowego sprowadzono łącznie 124 opakowania EAA, dla 6 indywidualnych pacjentów na łączną kwotę około 106 tys. zł. Jest to wzrost liczby sprowadzanych saszetek o 46% oraz całkowitej kwoty refundacji o 57% względem 2020 r.

W ramach oszacowań przyjęto dane z roku 2024 tj. 6 pacjentów (124 opakowania zbiorcze) oraz cenę zgodnie ze zleceniem MZ (koszt dla płatnika za 1 opakowanie zbiorcze – 930,49 zł). Wydatki płatnika oszacowano na kwotę 115 381 zł.

Ograniczenia

Do głównych ograniczeń należy niepewność co do wielkości populacji pacjentów w późniejszych latach oraz możliwość wzrostu cen produktu.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych rekomendacji klinicznych dla wskazania hiperamonemia.

W ramach poprzedniej oceny odnaleziono 4 publikacje odnoszące się do wskazania hiperamonemia (Häberle 2019, polskie zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019, Clinical Paediatric Dietetics 2015, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2018). Zalecenia w przypadku wystąpienia hiperamonemii rekomendują zastosowanie diety niskobiałkowej, leków obniżających poziom azotu w cyklu moczniowym, tj. benzoesanu sodu i/lub fenylomaślanu, suplementacji argininy i/lub cytruliny, suplementacji EAA. Suplementacja EAA jest konieczna, gdy tolerancja na białka pochodzące z żywności jest zbyt niska. Stosowanie EAA powinno zapewnić od 20% do 30% całkowitego spożycia białka.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczuk

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.04.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: znak PLD.45341.351.2025.2.KSz), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych EAA we wskazaniu: hiperamonemia, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 132/2025 z dnia 30 września 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych EAA we wskazaniu hiperamonemia.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2025 z dnia 30 września 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA we wskazaniu hiperamonemia.
2. Raport nr: OT.4211.11.2025 EAA we wskazaniu: hiperamonemia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację: Data ukończenia: 24 września 2025 r.