



Rekomendacja nr 87/2025

z dnia 1 lipca 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację
produktów HCU Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Cooler, HCU Express,
HCU gel, HCU Lophlex, HCU Lophlex LQ we wskazaniach:
homocystynuria, deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny (SAHH), deficyt
adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III)**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów HCU Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Cooler, HCU Express, HCU gel, HCU Lophlex, HCU Lophlex LQ we wskazaniach: homocystynuria, deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny, deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III).

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto, że wnioskowane wskazania obejmują rzadkie zaburzenia metaboliczne, a oceniane produkty przeznaczone są do postępowania dietetycznego głównie u dzieci, jako uzupełnienie diety.

Produkty HCU Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Cooler, HCU Express, HCU gel, HCU Lophlex, oraz HCU Lophlex LQ były już przedmiotem oceny Agencji. W 2022 roku wydano pozytywną rekomendację w zakresie ich finansowania w jednym wskazaniu - homocystynuria. Zgodnie z uwzględnionymi wówczas publikacjami, u pacjentów z homocystynurią stosowane jest postępowanie dietetyczne – w tym mieszanki aminokwasów wolne od metioniny.

W zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów HCU w dwóch nieocenianych wcześniej wskazaniach, czyli deficycie hydrolazy S-adenozylhomocysteiny (SAHH) oraz deficycie adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III) uwzględniono publikacje analizujące przypadki chorych, u których stosowano postępowanie dietetyczne. U pacjentów z deficytem MAT I/III stosujących dietę ubogą w metioninę uzyskiwano spadek stężenia Met, ponadto u pacjentów z deficytem SAHH stosujących interwencje dietetyczne wskazano na możliwą poprawę siły mięśniowej oraz funkcji poznawczych. Nie jest jednak pewne czy terapia dietą jest wystarczająca do spowolnienia albo zmiany progresji choroby.

W opublikowanych wytycznych klinicznych, u pacjentów z ww. schorzeniami zalecane jest stosowanie diety ubogiej w metioninę, w tym podawanie mieszanki aminokwasów bez metioniny.

Wzięto także pod uwagę koszty leczenia, które w przypadku terapii przewlekłej 33 pacjentów (wielkość populacji w latach 2024-2025) szacuje się na kwotę wynoszącą około 2,92 mln zł / rok.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: HCU Anamix Junior, HCU Anamix Infant, HCU Cooler, HCU Express, HCU Lophlex LQ i HCU gel, we wskazaniach: homocystynuria, deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny i deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III), 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.).

Problem zdrowotny

Homocystynuria klasyczna należy do zaburzeń metabolizmu aminokwasów siarkowych i jest spowodowana deficytem β -syntazy cystationiny (ang. cystathionine- β -synthase, CBS). Jest to choroba uwarunkowana genetycznie, rozpoznawana zwykle w dzieciństwie lub we wczesnej młodości. Diagnostyka homocystynurii jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków. Choroba objawia się nieprawidłowym rozwojem kości, wadami wzroku i zaburzeniami neurologicznymi, a także wiąże się ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnej miażdżycy oraz zakrzepicy żyłnej. Wyróżnia się postać pirydoksynozależną i pirydoksynoniezależną (o gorszym rokowaniu). Częstość występowania klasycznej homocystynurii (HCY) szacuje się na około 1:100 000-200 000. W Polsce odnotowano kilkadziesiąt przypadków.

Deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny (ang. S-adenosylhomocysteine hydrolase, SAHH) jest rzadką dziedziczną chorobą metaboliczną, charakteryzującą się klinicznie zmiennym spektrum nasilenia, obejmującym przede wszystkim opóźnienie psychomotoryczne, miopatię i zaburzenia czynności wątroby. Najczęściej objawia się w okresie niemowlęcym. Według Orphanet rozpowszechnienie choroby wynosi $<1 / 1\,000\,000$.

Deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (ang. methionine adenosyltransferase I/III deficiency, MAT I/III) to wrodzone zaburzenia metabolizmu spowodowane mutacjami w MAT1A, prowadzące do trwałej hipermetioninemii. Deficyt MAT I/III jest często wykrywany przy okazji testów przesiewowych na homocystynurię u noworodków; pacjenci przejawiają hipermetioninemię. Częstość występowania deficytu MAT I/III waha się od około 1:30 000-120 000.

Alternatywna technologia medyczna

W ramach programu lekowego „Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (ICD-10 E72.1), jest dostępna betaina, natomiast nie stanowi komparatora dla ocenianych interwencji ze względu na inny skład i inny cel terapeutyczny.

Według danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia we wskazaniu homocystynuria oprócz ocenianych interwencji sprowadzano, w ramach importu docelowego, śsspż: Milupa Hom 2 Prima, Milupa Hom 2 Secunda.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

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

Wnioskowane produkty były przedmiotem oceny Agencji (rekomendacja pozytywna wydana w 2022 roku, ocena dotyczyła jednego wskazania - homocystynurii).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

W analizie klinicznej, będącej aktualizacją (w zakresie jednego wskazania) poprzedniego opracowania, uwzględniono publikacje dotyczące stosowania diety ubogiej w metioninę, w tym mieszanki o obniżonej zawartości metioniny:

- Morris 2024 – obejmująca dane z rejestru E-HOD (The European network and registry for Homocystinurias and methylation Defects) dotyczące 311 pacjentów z homocystynurią;
- Huang 2022 – opis 1 przypadku pacjenta z deficytem SAHH z przeglądem niesystematycznym obejmującym łącznie 16 przypadków pacjentów, z czego 9 stosowało dietę ubogą w metioninę;
- Chien 2005 – opis 17 przypadków pacjentów z hipermetioninemią, w tym 16 osób z deficytem MAT I/III oraz 1 z homocystynurią;
- Chien 2015 – przegląd niesystematyczny 64 przypadków z deficytem MAT I/III;
- Mu 2024, Tong 2023, Hübner 2022, Zhang 2020 – opisy przypadków deficytu MAT I/III (opisy odpowiednio: 8, 35, 1 i 3 przypadków).

Opisy i szczegółowe wyniki włączonych do analizy badań przedstawiono w raporcie analitycznym.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Homocystynuria

Stosowanie diety IS zmniejszało ryzyko wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego RR=0,073 (95% CI: 0,01; 0,533, p<0,001) oraz zwichnięcia soczewki RR=0,069 (95% CI: 0,022; 0,218, p<0,001) w porównaniu do pacjentów z „naturalnym przebiegiem choroby”.

Pacjenci generalnie osiągalni stężenia homocysteiny (tHcy) poniżej 50 µmol/l. Większość stosowała leczenie dietetyczne, zwykle w połączeniu z betainą. Dieta obejmowała ograniczenie białka i stosowanie mieszanki aminokwasów bez metioniny. Pomimo leczenia dietetycznego i stosowania betainy część pacjentów miała średnie tHcy znacznie powyżej 100 µmol/l. Według autorów badania nieprzestrzeganie uciążliwej diety było prawdopodobnie głównym czynnikiem podwyższonego stężenia tHcy (Morris 2024).

Deficyt SAHH

Pacjentowi włączono dietę z ograniczoną zawartością metioniny, dodatkowo suplementowano kreatynę i fosfatydylocholinę. Obserwowano poprawę wzrostu, siły mięśni i ogólnego rozwoju. Po zastosowaniu terapii dietą, osiągnięto znaczące obniżenie poziomu metioniny (Met), S-adenozylometioniny (SAM) i S-adenozylhomocysteiny (SAH). Natomiast poziomy CK i transaminaz wątrobowych pozostały wysokie. Z powodu nawracających infekcji, chory był wielokrotnie hospitalizowany, a jego stan się pogarszał. W wieku 11,8 mies. doszło do zatrzymania krążenia i zgonu pacjenta.

U 9 przypadków pacjentów z niedoborem SAHH zastosowano dietę ubogą w metioninę: od 15 mg/kg/dzień do 40 mg/kg/dzień pochodzących z mieszanek pozbawionych metioniny oraz diety niskobiałkowej (u 7 pacjentów stosowano również kreatynę i fosfatydylocholinę). Obserwowano obniżenie poziomu SAM i SAH, przy czym wciąż były one powyżej normy. U 5 pacjentów nastąpiła poprawa w sile mięśniowej i sprawności umysłowej. U wszystkich pacjentów obserwowano opóźnienie rozwoju, 2 zmarło z powodu zatrzymania krążenia.

Według wniosków autorów publikacji, u ponad połowy pacjentów stosujących interwencje dietetyczne obserwuje się poprawę w sile mięśniowej oraz potencjalnie w funkcjach poznawczych. Nie jest jednak pewne czy terapia dietą jest wystarczająca do spowolnienia albo zmiany progresji choroby (Huang 2022).

Deficyt MAT I/III

Dietę ubogą w metioninę stosowano u 8/32 pacjentów bez oraz u 16/32 z nieprawidłowościami w OUN. U pacjentów bez nieprawidłowości w OUN, powyżej 5 miesiąca życia, obserwowano spadek poziomu Met do wartości $388 \pm 208 \mu\text{M}$. W przypadku zaprzestania stosowania diety zanotowano przypadki podwyższenia poziomu Met oraz pogorszenie stanu w obrazie MRI.

U większości pacjentów nie obserwowano negatywnych skutków wprowadzenia diety.

Według wniosków autorów publikacji, poziom Met obrazuje czy pacjenci będą wykazywać zmiany w OUN – wartość powyżej $800 \mu\text{M}$ oznaczała większe prawdopodobieństwo na wystąpienie nieprawidłowości. W przypadku deficytu MAT I/III przy wartościach poniżej $500 \mu\text{M}$ nie zaleca się stosować diety ubogiej w Met (Chien 2015).

W badaniu obejmującym 16 pacjentów z podejrzeniem MAT I/III nie było możliwe stwierdzenie skuteczności diety ubogiej w Met (brak wykazania zależności pomiędzy poziomem Met oraz wynikami testów IQ - mierzonym punktem końcowym). Natomiast zmniejszenie podaży metioniny może zmniejszać stężenie S- adenozylochetioniny. Nie obserwowano negatywnych skutków postępowania dietetycznego (Chien 2005).

U pacjentów z deficytem MAT I/III stosujących dietę ubogą w metioninę uzyskiwano spadek stężenia Met (Mu 2024, Tong 2023, Hübner 2022, Zhang 2020).

Ograniczenia

Niepewność wnioskowania z przeprowadzonej analizy wynika głównie z ograniczonych dowodów na skuteczność stosowania ocenianych śspz – dane pochodzą głównie z opisów przypadków.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z przekaznymi danymi MZ, we wskazaniu homocystynuria sprowadzane są śspz: HCU Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Cooler 10, HCU Cooler 15, HCU Cooler 20, HCU Express 15, HCU Express 20, HCU gel, HCU Lophlex, HCU Lophlex LQ 10 oraz HCU Lophlex LQ 20. W pozostałych wskazaniach sprowadzano natomiast produkt HCU Anamix Junior (deficyt hydrolazy S- adenozylohomocysteiny) oraz HCU gel (deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III).

Zgodnie z danymi uwzględnionymi w zleceniu MZ, cena netto sprzedaży do apteki zawierająca marżę hurtową poszczególnych produktów wynosi:

- HCU Anamix Infant (400 g) - 831,46 zł;
- HCU Anamix Junior (30x36 g) - 3 766,40 zł;
- HCU Cooler 10 (30x87 ml) - 2 270,28 zł;
- HCU Cooler 15 (30x130 ml) - 3 649,46 zł;
- HCU Cooler 20 (30x174 ml) - 4 805,11 zł;
- HCU Express 15 (30x25 g) - 4 874,46 zł;
- HCU Express 20 (30x34 g) - 5 083,74 zł;
- HCU gel (30x24 g) - 1 699,49 zł;
- HCU Lophlex (30x29 g) - 3 741,54 zł;

- HCU Lophlex LQ 10 (60x62,5 ml) - 5 029,20 zł;
- HCU Lophlex LQ 20 (30x125 ml) - 5 307,67 zł.

Ponadto we wskazaniu homocystynuria, w ramach importu docelowego, sprowadzane są też inne preparaty tj. Milupa Hom 2 Secunda (500 g), w cenie 2 283,30 zł za opakowanie oraz Milupa HOM 2 Prima (500 g), w cenie 1 497,09 zł za opakowanie.

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Nie dotyczy.

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

Zgodnie z danymi MZ produkty HCU są sprowadzane dla 33 pacjentów (w tym 31 z homocystynurią, 1 z deficytem MAT I/III oraz 1 z deficytem SAHH).

Uwzględniając wielkość populacji docelowej na aktualnym poziomie tj. 33 pacjentów, oszacowany wpływ na wydatki z perspektywy NFZ wyniesie ok. 2,92 mln zł rocznie.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować oceniane produkty. W latach 2022-2024 liczba sprowadzanych opakowań wzrosła od 24% (HCU Lophlex) do 400% (HCU gel). Obserwuje się ponadto wzrost cen – w zależności od produktu – zmiany w zakresie od 24% (HCU gel) do 98% (HCU Lophlex LQ).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych dotyczących postępowania w homocystynurii. W poprzednio uwzględnionych wytycznych zalecenia obejmowały wprowadzenie diety ubogiej w metioninę oraz dodatkową suplementację substytutem białka zawierającym mieszankę l-aminokwasów oraz dodatek minerałów.

W aktualnym opracowaniu uwzględniono dwa dokumenty wytycznych (międzynarodowe konsensusy z 2015 i z 2017 r.) odnoszących się do leczenia chorób zaburzenia metylacji, zgodnie z którymi zarówno w przypadku deficytu MAT I/III, jak i deficytu SAHH, zalecana jest dieta uboga w metioninę. W wytycznych z 2017 roku wskazuje się na możliwość podawania mieszanki aminokwasów bez metioniny.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 9 maja 2025 (znak pisma: PLD.45341.463.2025.1.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Cooler, HCU Express, HCU gel, HCU Lophlex, HCU Lophlex LQ we wskazaniach: homocystynuria, deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny, deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III), 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.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 80/2025 z dnia 30 czerwca 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: HCU Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Cooler, HCU Express, HCU gel, HCU Lophlex, HCU Lophlex LQ, we wskazaniach: homocystynuria, deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny, deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III).

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.4211.7.2025 HCU Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Cooler, HCU Express, HCU gel, HCU Lophlex, HCU Lophlex LQ we wskazaniach: homocystynuria, deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny, deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III).
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2025 z dnia 30 czerwca 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: HCU Anamix Infant, HCU Anamix Junior, HCU Cooler, HCU Express, HCU gel, HCU Lophlex, HCU Lophlex LQ, we wskazaniach: homocystynuria, deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny, deficyt adenozylotransferazy metioninowej I/III (MAT I/III).