

**Rekomendacja nr 100/2020  
z dnia 31 grudnia 2020 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środków  
spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego  
GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15,  
Milupa GA 2 Prima  
we wskazaniu:  
acyduria glutarowa typu I**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 Prima we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I.

**Uzasadnienie opinii**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 Prima we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I, w trybie określonym w 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 2020 r. poz. 357, z późn. zm.).

Zgodnie z wytycznymi w terapii acydurii glutarowej typu 1 rekomendowane jest stosowanie mieszanek aminokwasowych niezawierających w składzie lizyny lub tryptofanu oraz stosowanie diety eliminującej lizynę i tryptofan z jednoczesną suplementacją w mikro- i makroelementy.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej odnotowano korzystny wpływ diety uzupełnianej w mieszanki pozbawione lizyny i z niską zawartością tryptofanu (wraz z leczeniem towarzyszącym) na objawy choroby. Wskazano również, iż wczesne wykrycie acydurii glutarowej typu I, np. podczas badań przesiewowych noworodków, i szybkie wdrożenie złożonego postępowania zmniejszają ryzyko poważnych zaburzeń neurologicznych. Badania nie odnosiły się bezpośrednio do ww. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego a do produktów o zbliżonym składzie, oraz są nisko sklasyfikowane w hierarchii dowodów naukowych, gdyż należą do badań obserwacyjnych i opisów przypadków.

Biorąc pod uwagę wyniki skuteczności i bezpieczeństwa odnalezione w dowodach naukowych, można wskazać na korzyści z zastosowania ocenianych technologii we wnioskowanej populacji pacjentów. Tym samym refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

## **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego:

- GA gel, proszek, saszetka á 24 g,
- GA 1 Anamix Infant, proszek, puszka á 400 g,
- GA 1 Anamix Junior, proszek, saszetki á 18 g,
- GA Express 15, proszek, saszetki á 25 g,
- Milupa GA 2 Prima, proszek, puszka á 500 g

we wskazaniu acyduria glutarowa typu I, 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 2020 r. poz. 357, z późn. zm.).

## **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Acyduria glutarowa typu I to choroba neurometaboliczna, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, która polega na zaburzeniach w metabolizmie aminokwasów L-lizyny, L-hydroksylizyny i L-tryptofanu, prowadzących do kumulowania się kwasu glutarowego i innych metabolitów w organizmie. Kumulacja tych związków prowadzi do zaburzeń neurologicznych, m.in. groźnych przełomów encefalopatycznych. Uszkodzenia powstałe w trakcie rozwoju choroby są nieodwracalne. Rokowanie zależy od szybkości rozpoznania i zastosowanego leczenia. Postępowanie terapeutyczne polega na leczeniu podtrzymującym, na które składa się suplementacja L-karnityny i dieta o niskiej zawartości lizyny oraz odpowiednim postępowaniu w stanach nagłych (m.in. eliminacja podaży białka, zwiększona dawka L-karnityny). Ze względu na częstość występowania wynoszącą ok. 1:40 000- 1:80 000, GA 1 należy do chorób rzadkich.

## **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, w leczeniu acydurii glutarowej typu I stosowana jest jednocześnie suplementacja L-karnityną i dieta z ograniczeniem lizyny. Wytyczne nie wskazują konkretnych produktów do stosowania w analizowanym wskazaniu. Eksperti kliniczni w opiniach z 2017 r. wskazywali, iż w przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej zasadności refundowania produktu GA1 Anamix Infant w ramach importu docelowego, żadna z technologii medycznych nie zostanie zastąpiona. Jednocześnie zgodnie z Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz danymi dostępnymi na stronie GIS oraz stronach internetowych firm farmaceutycznych na rynku polskim w ocenianym wskazaniu obecnie brak jest dostępu do preparatów dietetycznych innych niż oceniane.

W 2017 r. zwrócono jednak uwagę na dostępność za granicą innych produktów bez lizyny, z ograniczoną zawartością tryptofanu, które mogłyby być sprowadzane dla pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Podsumowując, biorąc pod uwagę powyższe, analizowane produkty oraz inne produkty bez lizyny i z ograniczoną zawartością tryptofanu dostępne na rynkach zagranicznych mogłyby stanowić względem siebie komparatory, jednakże biorąc pod uwagę aspekty związane

z przedziałem wiekowym, w jakim mogą być stosowane poszczególne preparaty, różnice w składzie poszczególnych produktów oraz kwestie związane z indywidualną tolerancją różnych mieszanek, uznano, iż różne produkty sprowadzane z zagranicy dla pacjentów z acydurią typu I nie stanowią dla siebie technologii alternatywnych. Tym samym za komparator przyjęto brak stosowania żywności specjalnego przeznaczenia medycznego.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Analizowane preparaty należą do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego, które są pozbawione lizyny i charakteryzują się niską zawartością tryptofanu.

Produkty GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior i GA Express 15 zawierają również egzogenne i endogenne aminokwasy, węglowodany, witaminy i składniki mineralne, a produkty GA 1 Anamix Junior i GA 1 Anamix Infant dodatkowo są wzbogacone o długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe i włókna prebiotyczne (błonnik).

Preparaty mają postać proszku a ich dawkowanie ustala lekarz lub dietetyk i jest ono zależne od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta.

Analizowane produkty są przeznaczone wyłącznie dla pacjentów w różnym wieku z acydurią glutarową typu 1:

- GA 1 Anamix Infant – dzieci od narodzin do 12 mies. życia jako wyłącznie pożywienie i do 3 r.ż. jako uzupełnienie diety
- GA 1 Anamix Junior – u dzieci od 1 do 10 r.ż.
- GA gel – od 6 mies. życia do 10 r.ż.
- GA Express 15 – od 3 r. ż.
- Milupa GA 2 Prima – od 1 r.ż., dzieci w wieku szkolnym, młodzież, dorośli.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze z przeznaczeniem powyższych produktów.

Produkty GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15 i Milupa GA 2 Prima nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo mieszanek aminokwasowych bez lizyny i o ograniczonej zawartości tryptofanu u pacjentów z acydurią glutarową typu I.

W związku z tym do analizy klinicznej włączono badania o niższym stopniu wiarygodności:

- Gokmen-Ozel 2012 – badanie obserwacyjne, retrospektywne (N=20), interwencja: dieta niskobiałkowa, suplementacja witamin i minerałów oraz w niektórych przypadkach substytut białka pozbawiony lizyny i z obniżoną zawartością tryptofanu, a w stanach nagłych zaprzestanie podaży białka, polimer glukozy oraz w niektórych przypadkach substytut białka pozbawiony lizyny i z obniżoną zawartością tryptofanu podawany za pomocą sondy nosowo-żołądkowej;
- Kölker 2007 – badanie obserwacyjne, prospektywne (kohorta badana (rozpoznanie podczas badań przesiewowych): 38; kohorta historyczna (rozpoznanie przed

wprowadzeniem badań przesiewowych): 62), interwencja: karnityna oraz dieta uboga w lizynę, uzupełniana preparatami aminokwasowymi, pozbawionymi lizyny i z obniżoną zawartością tryptofanu, a w stanach nagłych zaprzestanie podaży naturalnego białka, płyny wysokokaloryczne, zwiększona dawka karnityny, leki przeciwgorączkowe i/lub antybiotyki;

- Bijarnia 2008 – retrospektywny opis serii przypadków (N=10), interwencja: karnityna podawana doustnie w dawce 100 mg/kg/dzień; dieta niskobiałkowa i formuła aminokwasowa, niezawierająca lizyny, z niską zawartością tryptofanu. Średni czas obserwacji wynosił 55 miesięcy.;
- Lee 2013 – opis serii przypadków (N=6), interwencja: karnityna w dawce 50 mg/kg/dzień oraz dieta, w skład której wchodziła formuła pozbawiona lizyny, z niską zawartością tryptofanu (XLYS, low TRY Analog).

### **Skuteczność**

#### **Gokmen-Ozel 2012**

Pacjenci, u których choroba została zdiagnozowana przed wystąpieniem encefalopatii (9 osób)

U 5 pacjentów leczenie polegało na stosowaniu diety o obniżonej zawartości białka (1,5 g/kg/dzień) i suplementacji witamin i minerałów. 4 pacjentów, u których chorobę wykryto przed 2 r.ż., oprócz obniżonej podaży białka w diecie, stosowało substytut białka pozbawiony lizyny i z niższą zawartością tryptofanu.

Mediana liczby hospitalizacji w przypadku obu grup wynosiła 2, natomiast zakres liczby przyjęć w przypadku dzieci, u których stosowano substytut białkowy, jako uzupełnienie diety, wynosił 2 – 9, a u dzieci z grupy, nieprzyjmującej substytutu białkowego: 0 – 5. Do pogorszenia stanu klinicznego doszło u 2 pacjentów: 1 z grupy przyjmującej substytut oraz 1 z grupy, u której ograniczono się jedynie do redukcji podaży białka.

Pacjenci, u których choroba została zdiagnozowana po wystąpieniu encefalopatii (11 osób)

Pacjenci zostali zdiagnozowani przed 2 r.ż. i charakteryzowali się silnymi zaburzeniami motorycznymi. U 7 osób stosowano suplementację karnityny i dietę ubogą w białko, wzbogaconą substytutem białkowym pozbawionym lizyny i z niską zawartością tryptofanu. Pięcioro z nich przyjmowało substytut białkowy długoterminowo. Pozostali pacjenci (4 osoby) z tej grupy byli leczeni jedynie suplementacją karnityny i dietą ubogą w białko, a troje z nich próbowało przyjmowania substytutu białkowego po postawieniu diagnozy, jednakże z przyczyn nieopisanych w publikacji, nie pozostało przy tej terapii. U wszystkich chorych postępowanie w nagłych przypadkach polegało na eliminacji białka z diety oraz podawaniu polimeru glukozy

Mediana wieku w momencie pojawienia się objawów wynosiła 10 miesięcy (zakres: 6 mies.-7 lat), a mediana wieku, do którego prowadzono obserwację: 12,3 lat (zakres: 2,2 – 16,5 lat). 4 dzieci z opisywanej grupy zmarło, a 6 charakteryzuje ciężki stopień niepełnosprawności, ale pozostają w stanie stabilnym. Tylko w przypadku 1 chłopca, u którego GA 1 zdiagnozowano w 1 r.ż., uzyskano poprawę.

Autorzy badania podkreślają, że pacjenci, u których nie doszło do rozwoju encefalopatii, oraz leczeni dietą ubogą w białko, wzbogaconą substytutem białkowym pozbawionym lizyny i z niską zawartością tryptofanu oraz u których włączano odpowiednie postępowanie

w stanach nagłych, nie rozwijali objawów klinicznych. Wyjątkiem była dziewczynka, u której oprócz acydurii towarzyszyło inne nieuleczalne schorzenie.

### **Kölker 2007**

Do badania włączono 38 pacjentów z badań przesiewowych noworodków (NBS) oraz 62 pacjentów, u których GA 1 wykryto przed wprowadzeniem badań przesiewowych noworodków (9 osób zdiagnozowano przed wystąpieniem objawów). Mediana wieku dzieci w momencie diagnozy w przypadku grupy NBS wynosiła 0,25 miesiąca, natomiast w drugiej kohorcie: 15 miesięcy.

Terapia podtrzymująca, stosowana w kohorcie analizowanej (NBS), polegała na suplementacji karnityny oraz diecie ubogiej w lizynę, uzupełnianej preparatami aminokwasowymi, pozbawionymi lizyny i z obniżoną zawartością tryptofanu.

Analizowano częstość występowania przełomu encefalopatycznego w okresie do 50 mies. życia w grupie NBS (4/38) względem pacjentów z kohorty historycznej, u których diagnozę postawiono po wystąpieniu objawów klinicznych (41/53):

- wartość ARR (ang. *absolute risk reduction*, bezwzględne zmniejszenie ryzyka) wynosiła 0,67,
- parametr NNT (ang. *number needed to treat*): 1,50.

Analiza przeżycia wykazała, że pacjentów zdiagnozowanych po wystąpieniu pierwszych objawów GA 1, charakteryzuje krótszy czas przeżycia niż pacjentów z grupy NBS oraz tych z kohorty historycznej, u których chorobę wykryto przed pojawieniem się objawów.

### **Bijarnia 2008**

Po rozpoznaniu GA 1, u wszystkich pacjentów rozpoczynano leczenie, polegające na doustnym podawaniu karnityny oraz postępowanie dietetyczne, obejmujące dietę niskobiałkową i formułę aminokwasową, niezawierającą lizyny, z niską zawartością tryptofanu. Oceniano stopień niepełnosprawności według skali Kyllermana w kategoriach: zdolności motoryczne, zdolności kognitywne i umiejętność mowy, w ciągu ostatnich 6 miesięcy obserwacji.

Zaobserwowano, że wykrycie choroby w badaniach przesiewowych noworodków i szybkie wdrożenie postępowania farmakologicznego i dietetycznego zmniejsza ryzyko poważnych zaburzeń neurologicznych. Dzieci, które zostały zdiagnozowane podczas badań przesiewowych noworodków, częściej wykazywały mniejszy stopień niepełnosprawności, w porównaniu do dzieci zdiagnozowanych w późniejszym wieku.

### **Lee 2013**

Opisano przypadki 6 dzieci w wieku 3,3 – 6.5 r.ż. z GA 1, zdiagnozowanych w ramach badań przesiewowych noworodków, najpóźniej w 35. dobie życia. Zastosowano dietę, w skład której wchodziła formuła pozbawiona lizyny i z niską zawartością tryptofanu. Celem postępowania dietetycznego było utrzymanie poziomu lizyny i tryptofanu w organizmie w dolnych granicach normy. Stosowano również suplementację karnityny.

Wyniki 4 pacjentów znajdowały się w granicach normy dla skali WPPSI-R (test inteligencji dzieci ang. Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised). W przypadku jednej pacjentki wystąpiły dwa ostre epizody choroby oraz zaobserwowano zanikające zmiany w gałce błędej. Wynik oceny stopnia rozwoju według WPPSI-R dla wieku 6,5 lat znajdował się

poniżej normy. Inna pacjentka charakteryzowała się powolnym rozwojem od niemowlęstwa, w konsekwencji w momencie zakończenia obserwacji przyjmowała lek rozluźniający mięśnie i fenobarbital. Zaobserwowano u niej zanikające zmiany w obrębie skorupy oraz gałki bladej. Wynik oceny rozwoju w skali Bayley-III, przeprowadzonej w 4 r.ż. znajdował się poniżej normy.

Wnioski płynące z badania Lee 2013 potwierdzają, że szybka diagnoza i natychmiastowe wdrożenie leczenia mogą skutkować prawidłowym rozwojem dzieci z GA 1, jednakże u niektórych pacjentów mimo terapii dochodzi do rozwoju zaburzeń neurologicznych.

### **Bezpieczeństwo**

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała działań niepożądanych związanych ze stosowaniem mieszanek aminokwasów bez lizyny oraz z ograniczoną zawartością tryptofanu. Oceniane w badaniach parametry antropometryczne i wskaźniki odżywienia nie wskazywały na istnienie niedożywienia.

W badaniu obserwacyjnym, opisanym w publikacji Gokmen-Ozel 2012, istotne różnice na korzyść diety niskobiałkowej, wzbogaconej substytutem białkowym pozbawionym lizyny i z niską zawartością tryptofanu, uzyskano w przypadku median stężeń witaminy B12 w surowicy krwi oraz wapnia, albumin, hemoglobiny, waliny, tauryny, tyrozyny, treoniny, leucyny i fenyloalaniny w osoczu. Natomiast stężenie lizyny w osoczu oraz średnia objętość komórek były istotnie mniejsze u pacjentów leczonych substytutem białkowym. Różnica w wartości Z mediany przy uwzględnieniu wieku była większa w przypadku pacjentów, których dietę wzbogacano substytutem białkowym, nie była to jednak zmiana istotna.

W badaniu Kölker 2007 dzieci zdiagnozowane w ramach badań przesiewowych noworodków, u których wdrożono postępowanie dietetyczne i poddano obserwacji pod względem wzrostu, masy ciała oraz wartości BMI do 24 miesiąca życia. Wartości tych parametrów mieściły się w zakresie odpowiednim dla zdrowych dzieci. U żadnego z pacjentów nie występowała dystrofia. Nie stwierdzono również zwiększonego współczynnika otyłości. Średni obwód głowy był podwyższony, co było zgodne z oczekiwaniami i jest odzwierciedleniem wysokiej częstości występowania makrocefalii u dzieci chorych na acydurię glutarową typu I.

### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Na stronach URPL, EMA, FDA, GIS i WHO nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15 i Milupa GA 2 Prima.

W informacjach o produktach zamieszczono adnotacje, że mogą być one podawane tylko enteralnie, wyłącznie pod kontrolą lekarza oraz nie mogą stanowić wyłącznego źródła pożywienia.

### *Ograniczenia analizy*

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15 i Milupa GA 2 Prima w ocenianym wskazaniu. Włączone do analizy badania dotyczą oceny skuteczności postępowania dietetycznego lub innych mieszanek aminokwasów stosowanych w skojarzeniu z innymi terapiami.

- Dla acydurii glutarowej typu I brak jest badań ukierunkowanych na ocenę skuteczności przyjmowania mieszanek aminokwasowych pozbawionych lizyny i ze zmniejszoną zawartością tryptofanu. We wszystkich opisanych badaniach, mieszanki te były włączane do leczenia jednocześnie z innym postępowaniem, a celem badań była analiza skuteczności wczesnej diagnostyki połączonej z odpowiednio zaimplementowanym leczeniem.
- Ze względu na brak badań randomizowanych do analizy włączono badania o niższym stopniu wiarygodności (badania obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, opisy serii przypadków).
- Badania dotyczą chorób rzadkich, dlatego liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka.
- W badaniu Kölker 2007 analizę przeprowadzono korzystając z ograniczonej ilości danych, ze względu na krótszy okres obserwacji dzieci z grupy NBS.
- W badaniach do oceny rozwoju psychomotorycznego dzieci wykorzystywano różne skale pomiarowe, również w obrębie pojedynczych badań, co uniemożliwia jednoznaczną interpretację wyników.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Z uwagi na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanych produktów.

Z danych przekazanych przez MZ wynika, iż w 2019 r. dla pacjentów chorych na acydurię glutarową typu I nie były sprowadzane inne niż wnioskowane środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego.

Koszt za opakowanie wnioskowanych produktów w 2019 r.:

- GA gel – 1 812,80 PLN netto
- GA 1 Anamix Infant – 564,64 PLN netto
- GA 1 Anamix Junior – 713,30 PLN netto
- Milupa GA 2 Prima – 966,00 PLN netto
- GA Express 15– 4 169,00 PLN netto

Liczba pacjentów, dla których te produkty zostały sprowadzone w 2019 r.:

- GA gel – 4 pacjentów
- GA 1 Anamix Infant – 10 pacjentów
- GA 1 Anamix Junior – 9 pacjentów

- Milupa GA 2 Prima – 1 pacjent
- GA Express 15 – 2 pacjentów

W celu określenia średniej liczby opakowań przypadających na 1 pacjenta wykorzystano dane MZ dla produktów GA 1 Anamix Infant, GA Gel, Milupa GA 2 Prima za 2016 r. przekazane w ramach prac nad raportem z 2017 r. Dla produktów GA 1 Anamix Junior oraz GA Express 15 dane te nie były dostępne, gdyż nie były one wówczas sprowadzane.

- GA gel – dla 2 pacjentów sprowadzono 18 opakowań (9 opakowań/pacjenta)
- GA 1 Anamix Infant – dla 10 pacjentów sprowadzono 368 opakowań (36,8 opakowania/pacjenta)
- Milupa GA 2 Prima – dla 4 pacjentów sprowadzono 49 opakowań (12,3 opakowania/pacjenta)

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima oraz GA Express 15 dla 26 pacjentów, roczne wydatki płatnika wyniosą ok. 475 tysięcy PLN. Wydatki po stronie pacjentów wyniosą natomiast ok. 1 648,80 PLN.

Założono, że liczebność populacji docelowej wynosi 26 osób rocznie.

Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia przeprowadzonych oszacowań, polegające przede wszystkim na:

- przyjęciu liczby sprowadzanych opakowań produktów GA Express 15 i GA 1 Anamix Junior dla 1 pacjenta na podstawie danych dla GA gel, ze względu na brak danych dotyczących liczby opakowań tych produktów sprowadzonych dla pacjentów w poprzednich latach;
- przyjęciu liczby sprowadzanych opakowań dla pozostałych produktów na podstawie danych z 2017 r.;
- dane otrzymane z Ministerstwa Zdrowia nie pozwalają na weryfikację czy 1 pacjent otrzymywał zgodę na import więcej niż jednego rodzaju produktu. W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia dotyczące wpływu na budżet przy założeniu, iż jeden pacjent otrzymywał zgodę na import docelowy tylko jednego rodzaju produktu.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 opracowań rekomendacji dotyczących acydurii glutarowej typu I (Boy 2016, BIMDG 2013, Kölker 2011, Orphanet 2013 oraz NHS NIHR 2012).

W terapii acydurii glutarowej typu 1 rekomendowane jest stosowanie mieszanek aminokwasowych niezawierających w składzie lizyny lub tryptofanu oraz stosowanie diety eliminującej lizynę i tryptofan z jednoczesną suplementacją w mikro- i makroelementy.



W brytyjskim dokumencie NHS NIHR 2012 jako produkty stosowane w analizowanym wskazaniu wymieniono GA gel, GA Anamix Infant, XLys Low Try Maxamaid, XLys Try Glutaridon.

Się zaleceń podano tylko w rekomendacji Kölker 2011, w której zaznaczono, że dowody na stosowanie bezlizynowych suplementów aminokwasów z niską zawartością tryptofanu oparto o dowody z poziomu C (opisy przypadków).

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla analizowanych produktów.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.10.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1055.2020.AD) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie wydawania zgody na refundację: środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego: GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 Prima we wskazaniu acyduria glutarowa typu I., 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 2020 r. poz. 357, z późn. zm.), na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 100/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 Prima we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I oraz raportu nr OT.4311.15.2020 „GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 prima we wskazaniu Acyduria glutarowa typu I”, data ukończenia: 18.12.2020 r.