



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

**GA gel, GA 1 Anamix Infant,  
GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 prima  
we wskazaniu  
Acyduria glutarowa typu I**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.15.2020

Data ukończenia: 18 grudnia 2020 r.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
<b>Bd</b>	brak danych
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>CZD</b>	Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
<b>EEG</b>	Encefalogram
<b>GA 1</b>	Acyduria glutarowa typu I (ang. <i>glutaric acidemia type-1</i> )
<b>GCDH</b>	Dehydrogenaza A glutarylo-CoA
<b>GDD</b>	niedobór dehydrogenazy A glutarylo-CoA (ang. <i>glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency</i> )
<b>GA</b>	kwas glutarowy (ang. <i>glutaric acid</i> )
<b>GIS</b>	Główny Inspektorat Sanitarny
<b>5HIAA</b>	Kwas 5-hydroksyindoloocetowy
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>3-OH-GA</b>	kwas 3-hydroksyglutarowy

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

**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 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. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) 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:** osoba fizyczna.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów</b> .....	<b>2</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
2.2. Problem zdrowotny .....	6
3.2 Liczebność populacji.....	8
<b>3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne</b> .....	<b>9</b>
3.1. Technologia oceniana.....	9
3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	11
3.3. Alternatywne technologie medyczne .....	13
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych</b> .....	<b>15</b>
<b>5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych</b> .....	<b>16</b>
5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej .....	16
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	16
<b>6. Wskazanie dowodów naukowych</b> .....	<b>17</b>
6.1. Opis metodyki .....	17
6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	17
6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu .....	18
6.4. Wyniki.....	18
6.4.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....	18
6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa .....	20
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b> <b>21</b>	
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	21
7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce .....	21
<b>8. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>23</b>
<b>9. Źródła</b> .....	<b>25</b>
<b>10. Załączniki</b> .....	<b>26</b>
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	26
10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 1, Milupa GA 2 Prima w analizowanym wskazaniu (aktualizacja wyszukiwania z 27 stycznia 2017 r.).....	29
10.3. <i>Skład ocenianych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i> .....	29

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR) i znak pism zlecających	23.10.2020 <sup>1</sup> PLD.46434.1055.2020.AD
--	---

---

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- GA gel, proszek, saszetka á 24g,
- 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

sprowadzane są z zagranicy w oparciu o art. 29 ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021).

---

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. 2020 poz. 357, 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:

- GA gel, proszek, saszetka á 24g,
- 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

---

Do finansowania we wskazaniach:

- Acyduria glutarowa typu I
- 

---

<sup>1</sup> Zlecenie skorygowano pismem z dnia 2.12.2020 r., znak: PLD.45340.1055.2020.3.AD, dodając do listy produktów poddanych ocenie produkt Milupa GA 2 Prima

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.09.2020 r., znak PLD.46434.1055.2020.AD (data wpływu do AOTMiT: 23.09.2020 r.), skorygowanym pismem z dnia 02.12.2020 r., znak PLD.45340.1055.2020.3.AD (data wpływu do AOTMiT: 02.12.2020 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. 2020 poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego<sup>2</sup>:

- 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.

Powyższe produkty nie znajdują się w obrocie na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

Ze względu na fakt, iż wszystkie analizowane produkty stanowią mieszanki aminokwasowe bez lizyny i o ograniczonej zawartości tryptofanu podobnie jak produkt GA 1 Anamix Infant, który podlegał ocenie Agencji w analizowanym wskazaniu w 2017 r., niniejsze opracowanie, tam gdzie było to uzasadnione, stanowi aktualizację raportu OT.431.3.2017.

### 2.2. Problem zdrowotny

#### Definicja

Acyduria glutarowa typu I (ang. *glutaric acidemia type-1*, GA I), ICD-10 E71.3, zwana także inaczej niedoborem dehydrogenazy glutarylo-CoA (ang. *glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency*, GDD) jest zaburzeniem neurometabolicznym dziedzicznym autosomalnie recesywnie, należącym do chorób rzadkich. Charakteryzuje się przełomami ostrej encefalopatii, które powodują uszkodzenia w prądkowiu oraz poważne zaburzenia ruchu o charakterze dystonii i dyskinezy.

Źródło: OT.431.3.2017

#### Epidemiologia

Częstość występowania acydurii glutarowej typu I szacuje się na 1:40 000 – 1:80 000. Acyduria glutarowa typu I występuje najczęściej u rdzennej ludności w Kanadzie, Podróżników Irlandzkich oraz w plemieniu Lumbee w Ameryce Północnej. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania acydurii glutarowej typu I w Polsce.

Źródło: OT.431.3.2017

#### Etiologia i patogeneza

<sup>2</sup> w zleceniu MZ zastosowano nieaktualną nomenklaturę – zamiast nazwy żywność specjalnego przeznaczenia medycznego. w zleceniu posłużono się nieaktualnym: środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Od dnia 20 lipca 2016 r. obowiązują przepisy rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 609/2013 z dnia 12 czerwca 2013 r. w sprawie żywności przeznaczonej dla niemowląt i małych dzieci oraz żywności specjalnego przeznaczenia medycznego i środków spożywczych zastępujących całodzienną dietę, do kontroli masy ciała oraz uchylające dyrektywę Rady 92/52/EWG, dyrektywy Komisji 96/8/WE, 1999/21/WE, 2006/125/WE i 2006/141/WE, dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/39/WE oraz rozporządzenia Komisji (WE) nr 41/2009 i (WE) nr 953/2009 (Dz. Urz. UE L 181 z 29.6.2013, str. 35, z późn. zm.). Rozporządzenie (UE) nr 609/2013 uchyliło dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/39/WE z dnia 6 maja 2009 r. w sprawie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. (Dz. Urz. UE L 124 z 20.5.2009, str. 21). Oznacza to, że od 20 lipca 2016 r. te przepisy, które zostały przeniesione z dyrektywy 2009/39/WE do ustawy o bezpieczeństwie żywności i żywienia oraz rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, nie obowiązują.

Od dnia 20 lipca 2016 r. nie funkcjonuje określenie, definicja i kategoria „środek spożywczy (żywność) specjalnego przeznaczenia żywieniowego” oraz „żywność dietetyczna”.

Źródło: <https://www.gov.pl/web/gis/sytuacja-prawna-zywnosci-dla-okreslonych-grup> [dostęp: 17.12.2020 r.]

Choroba jest spowodowana mutacjami w genie *GCDH*, który znajduje się na chromosomie 19p13.2 i zaangażowany jest w szlaki kataboliczne L-lizyny, L-hydroksylizyny i L-tryptofanu. W genie *GCDH* odnotowano ponad 200 mutacji. W przebiegu choroby dochodzi do nagromadzenia kwasu glutarowego (ang. *glutaric acid*, GA), kwasu 3-hydroksyglutarowego (3-OH-GA) i glutakonowego oraz glutarylkarnityny w płynach ustrojowych z powodu deficytu enzymu GCDH.

Źródło: OT.431.3.2017

### **Obraz kliniczny**

U 75% chorych na GA I w wieku niemowlęcym obserwuje się makrocefalię, zanik czołowo-ciemieniowy, destrukcję prążkową. U dzieci występuje hipotonia oraz drażliwość. U niektórych osób objawy nie występują. W przypadku dzieci niezdiagnozowanych, pierwszy przełom encefalopatyczny ma miejsce pomiędzy 3. a 36. miesiącem życia i zazwyczaj jest związany z gorączką, bądź przebyłym szczepieniem, czy też zabiegiem chirurgicznym. Przełom encefalopatyczny charakteryzuje się hipotonią, utratą zdolności motorycznych i drgawkami, które powodują obustronne uszkodzenia prążkowiec z ciężką wtórną dystonią, a także czasem z krwotokiem podtwardówkowym i siatkówkowym. Acyduria glutarowa typu I może w niektórych przypadkach prowadzić do hipoglikemii i kwasicy. Przełomy encefalopatyczne mijają u dzieci powyżej 6. roku życia, u których stosuje się odpowiednie leczenie. Choroba może mieć późny lub skryty początek.

Źródło: OT.431.3.2017, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2022>, data dostępu: 2.12.2020 r.

### **Rozpoznanie**

W przypadku bezobjawowej postaci choroby rozpoznanie może nastąpić podczas rutynowych przesiewowych badań noworodków. Jeżeli natomiast badania takie nie są dostępne, należy postawić rozpoznanie na podstawie występujących objawów klinicznych, a następnie zweryfikować w oparciu o badania neuroradiologiczne, w których wykrywa się uszkodzenie jąder podstawnych. Rozpoznanie choroby ostatecznie potwierdza analiza genetyczna lub stwierdzenie podwyższonych poziomów GA, 3-OH-GA, kwasu glutakonowego i glutarylkarnityny w ilościowej analizie kwasów organicznych w moczu, przy wykorzystaniu chromatografii gazowej ze spektrometrią mas lub tandemowej spektrometrii masowej (diagnostyka acylokarnityny).

Często GA I jest rozpoznawane błędnie. Rozpoznanie różnicowe obejmuje m.in. zapalenie mózgu, zespół Reye'a, rodzinną niemowlęcą obustronną martwicę zlokalizowaną w prążkowiec, uszkodzenie mózgu wywołane szczepieniem.

W rodzinach obarczonych ryzykiem można przeprowadzić badania prenatalne, polegające na analizie enzymatycznej GCDH (ang. *glutaryl-CoA dehydrogenase*) kosmówki lub poprzez pomiar poziomu GA w płynie owodniowym.

Diagnostyka acydurii glutarowej typu I jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2019-2022.

Źródło: OT.431.3.2017, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2022>, data dostępu 2.12.2020 r.

### **Rokowanie**

Rokowanie jest zależne od szybkości rozpoznania choroby oraz od podjętego leczenia. Obecnie acydurię glutarową typu I klasyfikuje się jako chorobę neurometaboliczną, którą można leczyć. Jednak objawy neurologiczne są nieodwracalne.

Źródło: OT.431.3.2017

### **Leczenie i cele leczenia**

Terapia osób chorych obejmuje obecnie stosowanie diety o niskiej zawartości lizyny i tryptofanu (ograniczenie prekursorów kwasu glutarowego) oraz suplementację karnityną. Zwiększona ilość glutarylokarnityny w przebiegu choroby powoduje zmniejszenie zawartości karnityny w organizmie. Dlatego podstawowym lekiem stosowanym w GA I jest L-karnityna, podawana na stałe doustnie w dużych dawkach. L-karnityna ma działanie odtruwające, ponieważ łączy się z toksycznym kwasem glutarowym i tworzy nietoksyczny związek zwany glutarylokarnityną, który jest wydalany z moczem.

W przypadku ostrych epizodów należy zwiększyć podaż energii (20-100% powyżej zalecanego dziennego spożycia), wyeliminować z diety naturalne białko na 24-48 godzin, a następnie je przywrócić. Należy także podwoić dawkę suplementowanej L-karnityny oraz ściśle monitorować mocznik, glukozę, elektrolity, bilans płynów oraz stan wątroby. Konieczne jest przestrzeganie zaleceń terapeutycznych medycyny ratunkowej, aby zapobiec uszkodzeniu neuronów i późniejszej wtórnej dystonii.

Źródło: OT.431.3.2017

### 3.2 Liczebność populacji

W toku prac nad niniejszym opracowaniem, Agencja nie zwróciła się z prośbą o opinie ekspertów. Natomiast w celu określenia liczebności populacji pacjentów z acydurią glutarową typu I kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego o ograniczonej zawartości lizyny i tryptofanu wykorzystano opinie uzyskane w ramach prac nad wcześniejszym raportem z 2017 r. dotyczącym stosowania produktu GA 1 Anamix Infant we wskazaniu acyduria glutarowa I (GAI) oraz drgawki pirydoksynozależne (OT.431.3.2017).

[REDAKTOR] wskazał wówczas, iż w Centrum Zdrowia Dziecka leczonych było około 10 chorych z analizowanym rozpoznaniem. Natomiast dr. hab. Jolanta Wierzbę – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii odnosząc się do dwóch wskazań określiła, iż liczba nowych przypadków zamyka się w sumie do kilku rocznie.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 1. Oszacowania ekspertów dot. rocznej populacji pacjentów kwalifikujących się do terapii GA 1 Anamix Infant w 2017 r.**

Ekspert	Wskazanie	Oszacowanie
[REDAKTOR]	AG	<i>Okolo 10 chorych w CZD. Dane populacyjne są dostępne w ośrodku prowadzącym skrining noworodkowy – ImiD.</i>
<b>Dr hab. n.med. Jolanta Wierzbę</b> <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii</b> <b>Metabolicznej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku</b>	AG i PDE	<i>Przy dotychczasowej znanej częstości występowania obu schorzeń w populacjach liczba pacjentów zamknie się w sumie do kilku rocznie nowych przypadków.</i>

Skróty: CZD – Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, AG – acyduria glutarowa typu I, PDE – drgawki pirydoksynozależne

Według danych zaprezentowanych w raporcie z 2017 r. w 2016 r. wydano zgodę na sprowadzenie GA1 Anamix Infant dla 10 pacjentów, Milupa GA 2 Prima dla 4 pacjentów, XLYS Low Try Maxamaid dla 3 pacjentów i GA gel dla 2 pacjentów.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w ramach aktualnego zlecenia (pismo znak: PLD.45340.1055.2020.3.AD) w 2019 r. produkt GA gel sprowadzono i zrefundowano dla 4 pacjentów (liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach), GA 1 Anamix Infant dla 10 pacjentów, GA 1 Anamix Junior dla 9 pacjentów, GA Express 15 dla 2 pacjentów, Milupa GA 2 prima dla 1 pacjenta. Szczegóły zaprezentowano w rozdziale 7.1.

Dane otrzymane z Ministerstwa Zdrowia nie pozwalają na weryfikację czy 1 pacjent otrzymywał zgodę na import więcej niż jednego rodzaju produktu.

Zakładając, iż jeden pacjent otrzymywał zgodę na import docelowy tylko jednego rodzaju środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego można oszacować, iż łączna liczba pacjentów z acydurią glutarową typu I, dla których ww. produkty były sprowadzane wzrosła z 19 osób w 2016 r. do 26 osób w 2019 r..



### 3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

#### 3.1. Technologia oceniana

##### Status rejestracyjny i refundacyjny

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.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanych środkach spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego na podstawie informacji dostępnych na stronie internetowej producenta. Dokładne informacje dotyczące składu preparatów znajduje się w załączniku 10.3 do raportu.

Tabela 2. Informacje dotyczące ocenianych technologii

Nazwa produktu	Produkt	Informacje
Skład jakościowy i ilościowy	<b>GA1 Anamix Infant</b>	Sproszkowana formuła pozbawiona lizyny i z niską zawartością tryptofanu, zawierająca egzogenne i endogenne aminokwasy, węglowodany, tłuszcze, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe, wzbogacona długołańcuchowymi wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi i włóknami prebiotycznymi.
	<b>GA 1 Anamix Junior</b>	GA1 Anamix Junior stanowi żywność spożywczą specjalnego przeznaczenia medycznego, która może być stosowana pod kontrolą lekarza. Sproszkowana formuła pozbawiona lizyny i z niską zawartością tryptofanu, zawierająca egzogenne i endogenne aminokwasy, węglowodany, tłuszcze, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe, wzbogacona długołańcuchowymi wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi (w tym kwas dokozaheksaenowy (DHA) i błonnik.
	<b>GA gel</b>	Bezzmakowy proszek pozbawiony lizyny, z niską zawartością tryptofanu, zawierający egzogenne i endogenne aminokwasy, węglowodany, witaminy, minerały i składniki mineralne.
	<b>GA Express 15</b>	Bezzmakowy proszek pozbawiony lizyny, z niską zawartością tryptofanu, zawierający egzogenne i endogenne aminokwasy, węglowodany, witaminy, minerały i składniki mineralne.
	<b>Milupa GA 2 Prima</b>	Mieszanka aminokwasów, bez lizyny o ograniczonej zawartości tryptofanu, zawierając a składniki mineralne i pierwiastki śladowe.
Postać farmaceutyczna	<b>GA1 Anamix Infant</b>	Proszek – 400 g
	<b>GA 1 Anamix Junior</b>	Proszek – saszetki 30 x 18 g
	<b>GA gel</b>	Proszek – saszetki 30 x 24 g
	<b>GA Express 15</b>	Proszek – saszetki 30 x 25 g
	<b>Milupa GA 2 Prima</b>	Proszek – 500 g
Wskazania	<b>GA1 Anamix Infant</b>	Postępowanie dietetyczne w przypadku udowodnionej acydurii glutarowej typu 1 u niemowląt od narodzin do 12 mies. oraz jako uzupełnienie diety dzieci do 3 r.ż.
	<b>GA 1 Anamix Junior</b>	Przeznaczony do podawania dojelitowego. Postępowanie dietetyczne w udowodnionej acydurii glutarowej typu u dzieci od 1 do 10 r.ż.
	<b>GA gel</b>	Przeznaczony do leczenia acydurii glutarowej u dzieci od 6 mies. życia do 10 r.ż.
	<b>GA Express 15</b>	Przeznaczony do leczenia acydurii glutarowej u dzieci od 3 r.ż.
	<b>Milupa GA 2 Prima</b>	Przeznaczony do leczenia acydurii glutarowej u dzieci od 1 r.ż. i dzieci w wieku szkolnym. W przypadku zaleceń lekarskich produkt może być stosowany u młodzieży i dorosłych.
Dawkowanie	<b>GA1 Anamix Infant</b>	Dawkowanie powinno zostać ustalone przez lekarza lub dietetyka w zależności od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta. Dzienna podaż zamiennika białka powinna być podzielona na porcje podawane w ciągu dnia. Produkt należy podawać łącznie ze źródłem białka, np. mlekiem matki lub odpowiednią formułą dla niemowląt w celu dostarczenia lizyny, tryptofanu, płynów i zaspokojenia potrzeb żywieniowych niemowlęcia, zgodnie z zaleceniami lekarza lub dietetyka.

Nazwa produktu	Produkt	Informacje
	<b>GA 1 Anamix Junior</b>	Dawkowanie powinno zostać ustalone przez lekarza lub dietetyka w zależności od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta. Dzienna porcja zamiennika białka powinna być podzielona na porcje podawane w ciągu dnia. Produkt powinien być suplementowany produktami będącymi źródłem naturalnego białka i innych składników pokarmowych w ilościach zalecanych przez lekarza w celu zapewnienia odpowiedniej podaży lizyny, tryptofanu, płynów i innych wymaganych składników z diety. Zalecane rozcieńczenie to jedna saszetka (18 g) GA 1 Anamix Junior na 50 ml wody (finalna objętość 63 ml). Najlepiej podawać schłodzony.
	<b>GA gel</b>	Dawkowanie ustala lekarz lub dietetyk i jest zależne od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta. Produkt można stosować pojedynczo lub zamiennie w celu dostosowania o indywidualnego zapotrzebowania na białko. <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dzienny substytut białka podawany w postaci GA gel</li> <li>2. Dodatkowe źródła białka stanowią naturalne białka, dostarczające kontrolowanych ilości aminokwasów, niezbędnych do rozwoju i wzrostu.</li> <li>3. Produkty bogate w tłuszcze i węglowodany, ale z niską zawartością białka powinny stanowić pozostałe źródła energii.</li> </ol>
	<b>GA Express 15</b>	Dawkowanie ustala lekarz lub dietetyk i jest zależne od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta. Produkt można stosować pojedynczo lub zamiennie w celu dostosowania o indywidualnego zapotrzebowania na białko. <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dzienny substytut białka podawany w postaci GA express</li> <li>2. Dodatkowe źródła białka stanowią naturalne białka, dostarczające kontrolowanych ilości aminokwasów, niezbędnych do rozwoju i wzrostu.</li> <li>3. Produkty bogate w tłuszcze i węglowodany, ale z niską zawartością białka powinny stanowić pozostałe źródła energii.</li> </ol>
	<b>Milupa GA 2 Prima</b>	Stosowanie produktu Milupa wymaga dodatkowej podaży energii, niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych, lizyny i tryptofanu. Całkowite dzienne zapotrzebowanie ustalone jest przez lekarza indywidualnie w zależności od wieku, masy ciała i indywidualnej sytuacji metabolicznej pacjenta. Dzienna porcja produktu podzielona jest na 3-5 porcji i spożywana wraz innymi posiłkami.
<b>Przeciwwskazania</b>	<b>GA1 Anamix Infant</b>	-
	<b>GA 1 Anamix Junior</b>	-
	<b>GA gel</b>	-
	<b>GA Express 15</b>	-
	<b>Milupa GA 2 Prima</b>	-
<b>Mechanizm działania</b>	<b>GA1 Anamix Infant</b>	Nie wskazano
	<b>GA 1 Anamix Junior</b>	Nie wskazano
	<b>GA gel</b>	Nie wskazano
	<b>GA Express 15</b>	Nie wskazano
	<b>Milupa GA 2 Prima</b>	Nie wskazano
<b>Przygotowanie</b>	<b>GA1 Anamix Infant</b>	Każda miarka produktu (5 g) powinna być rozprowadzona w 30 ml wody, aby zapewnić odpowiednie stężenie.
	<b>GA 1 Anamix Junior</b>	Wlać wymaganą ilość zimnej wody do pojemnika, dodać odpowiednią ilość produktu GA 1 Anamix Junior, przykryć i wstrząsać do momentu rozpuszczenia produktu.
	<b>GA gel</b>	GA gel może być spożywany w postaci żelu lub jako napój o niewielkiej objętości. Postać żelu: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przesyp zawartość opakowania do kubka</li> </ol>

Nazwa produktu	Produkt	Informacje
		2. Dodaj ok. 30 ml zimnej wody. Zamknij i wstrząśnij przez 10 sekund 3. Pozostaw na 2 minuty, aby produkt uzyskał postać żelu Postać napoju: 1. Wsyp zawartość saszetki do kubka 2. Dodaj ok. 80 ml zimnej wody. Zamknij i wstrząśnij przez 10 sekund 3. Pij od razu po przyrządzeniu
	<b>GA Express 15</b>	GA Express może być przygotowany w postaci pasty, napoju o niskiej objętości lub w postaci rozcieńczonego napoju. W celu przyrządzenia pasty 1. Wsyp zawartość saszetki i opakowanie smakowe (w przypadku istnienia takiej potrzeby) do kubka 2. Dodaj około 10 – 20 ml zimnej wody. Mieszaj dokładnie łyżką do uzyskania gładkiej pasty 3. Jedz od razu po przyrządzeniu W celu przyrządzenia napoju: 1. Wsyp zawartość saszetki i opakowanie smakowe (w przypadku istnienia takiej potrzeby) do kubka 2. Dodaj około 80 – 100 ml zimnej wody (napój o małej objętości) lub dowolną porcję wody w zależności od potrzeby. Wstrząśnij przez 10 sekund. 3. Wypij od razu po przyrządzeniu
	<b>Milupa GA 2 Prima</b>	Wymieszać indywidualnie dobraną dawkę z wodą, sokiem owocowym lub mussem owocowym.

[https://www.nutriciahcp.com/adult/products/GA1\\_Anamix\\_Junior/](https://www.nutriciahcp.com/adult/products/GA1_Anamix_Junior/) (data dostępu: 10.12.2020 r.) <https://nutriciamedical.com.au/products/ga1-anamix-infant/> (data dostępu 10.12.2020 r.) <https://www.nutricia-metabolics.de/produkte/produkte-fuer-seltene-stoffwechselstoerungen/glutarazidurie-typ-1/milupa-ga-2-prima/> (data dostępu 10.12.2020 r.), <https://www.nestlehealthscience.com/vitaflo/conditions/protein-metabolism/ga/ga-express-hcp> (data dostępu 10.12.2020 r.), <https://www.nestlehealthscience.co.uk/vitaflo/conditions/protein-metabolism/glutaric-aciduria-type-1/ga-gel-hcp> (data dostępu: 10.12.2020 r.)

### Komentarz Agencji

Wszystkie analizowane produkty stanowią uzupełnienie diety bez lizyny i z ograniczeniem tryptofanu. Produkty GA 1 Anamix Junior, GA 1 Anamix Infant w odróżnieniu do pozostałych produktów są również źródłem tłuszczów. Produkt Milupa GA 2 Prima stanowi produkt beztłuszczowy, natomiast zawartość tłuszczów w produktach GA Express 15 i GA gel jest pomijalna.

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

- GA 1 Anamix Infant – dzieci od narodzin do 12 mies. życia jako wyłączone 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

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w 2019 r. Minister zdrowia wydał zgodę na sprowadzenie dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego we wskazaniu acyduria glutarowa typu I wszystkich analizowanych produktów: GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 Prima. Nadmienić należy, iż zgodnie z danymi MZ przekazanymi w ramach prac nad raportem z 2017 r. w latach 2014-2016 dla pacjentów z acydurią glutarową typu I sprawdzane były produkty: GA 1 Anamix Infant, Milupa GA 2 Prima, XLYS Low Try Maxamaid, GA gel.

Produkty GA 1 Anamix Junior, GA Express 15 i Milupa GA 2 Prima nie stanowiły dotychczas przedmiotu oceny Agencji.

Oceni Agencji podlegały natomiast produkty GA gel w 2014 r. i GA 1 Anamix Infant w 2017 r. we wskazaniu acyduria glutarowa typu I (produkt GA 1 Anamix Infant oceniano również we wskazaniu drgawki pirydoksynozależne).

W 2014 r. Rada Przejrzystości w stanowisku nr 67/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. i Prezes Agencji w rekomendacji nr 58/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. uznali za zasadne wydawanie zgody na refundację GA gel, saszetki á 24 g we wskazaniu acyduria glutarowa typu I. W uzasadnieniu wskazano, iż nie ma badań klinicznych omawiających skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne GA gel w podanym wskazaniu. Jednak odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych i 1 finansową stwierdzającą przydatność GA gel dla pacjentów od 6 mies. do 10 r.ż. W wytycznych NHS NIHR 2012 wskazano ten środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego jako jeden z kilku do stosowana w diecie w acydurii glutarowej typu I.

W 2017 r. Rada Przejrzystości w stanowisku nr 17/2017 z dnia 27 lutego 2017 r. i Prezes Agencji w rekomendacji nr 11/2017 z dnia 15 marca 2017 r. uznali za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu GA Anamix Infant we wskazaniu acyduria glutarowa typu I i drgawki pirydoksynozależne. W uzasadnieniach wskazano na brak dostępu do badań z wyższego poziomu wiarygodności. W większości odnalezionych wytycznych klinicznych, zalecane jest stosowanie mieszanek aminokwasowych niezawierających lizyny obok zaleceń dotyczących stosowania diety ubogiej w te aminokwasy, mimo oparcia wniosku o dowody naukowe niskiej jakości.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące wcześniejszych rekomendacji Agencji dotyczących produktów GA gel i GA 1 Anamix Infant.

**Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące produktów GA gel i GA 1 Anamix Infant**

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2014 z dnia 25 lutego 2014 roku</b></p>	<p><u>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GA gel</li> </ul> <p>we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u></p> <p><i>Brak badań klinicznych omawiających skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel w podanym wskazaniu. Jednak odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych i 1 finansową stwierdzającą przydatność GA gel dla pacjentów od 6 m.c. do 10 r.ż. W wytycznych NHS NIHR 2012 wskazano ten środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego jako jeden z kilku do stosowana w diecie w Acydurii glutarowej typu I. Umożliwia pokrycie zapotrzebowania na białko w zależności od fazy rozwoju pacjenta, umożliwia przygotowanie preparatu w formie żelu, który można podać pacjentom od 6 mc. życia, jako jedyny nie wymaga dużych rozcieńczeń w jego przygotowaniu.</i></p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 58/2014 z dnia 25 listopada 2014 r</b></p>	<p><u>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GA gel (dieta eliminacyjna)</li> </ul> <p>we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p><i>Brak jest badań klinicznych omawiających skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel w podanym wskazaniu. Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych i 1 finansową stwierdzającą przydatność GA gel dla pacjentów od 6 mc do 10 r. życia. W wytycznych NHS NIHR 2012 wskazano ten środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego jako jeden z kilku do stosowana w diecie w Acydurii glutarowej typu I.</i></p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2017 z dnia 27 lutego 2017 r.</b></p>	<p><u>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GA Anamix Infant</li> </ul> <p>we wskazaniu: acyduria glutarowa I, drgawki pirydoksynozależne.</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u></p> <p><i>(...) Nie odnaleziono przeglądów systematycznych ani badań klinicznych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA1 Anamix Infant u pacjentów z acydurią glutarową typu I i drgawkami pirydoksynozależnymi. Do analizy włączono badania o niższym stopniu wiarygodności.</i></p> <p><i>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. Odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących acydurii glutarowej typu I. W rekomendacjach wskazuje się na możliwość stosowania diety z ograniczeniem lizyny. W 3 rekomendacjach wskazuje się na możliwość realizacji diety z zastosowaniem mieszanek aminokwasów niezawierających lizyny oraz dodatkowo z niską zawartością lub niezawierających tryptofanu.</i></p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p><i>Nie odnaleziono rekomendacji finansowych. W wyniku uproszczonej analizy wpływu na budżet oszacowano, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wydatki płatnika, w przypadku braku wzrostu liczby pacjentów w porównaniu z 2016 rokiem oraz przy założeniu, że oceniany środek zastąpi inne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w ocenianych wskazaniach, będą wynosiły ok.475 tys. złotych rocznie. Otrzymano dwie pozytywne opinie ekspertów klinicznych. Na szczególną uwagę zasługuje informacja przekazana przez jednego z ekspertów, mówiąca że brak jest konsensusu, dotyczącego postępowania dietetycznego u chorych, ze względu na małą liczbę obserwowanych przypadków.</i></p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 11/2017 z dnia 15 marca 2017 r.</b></p>	<p><u>Prezes Agencji rekomenduje</u> wydawania zgód na refundację produktu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GA 1 Anamix Infant, proszek do sporządzania roztworu doustnego, puszka á 400 g,</li> </ul> <p>we wskazaniu: acyduria glutarowa I oraz drgawki pirydoksynozależne, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod..</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p><i>(...) W badaniach włączonych do analizy klinicznej odnotowano korzystny wpływ diety zrealizowanej z zastosowaniem mieszanek aminokwasów pozbawionymi lizyny i z niską zawartością tryptofanu(wraz z leczeniem towarzyszącym) na objawy choroby oraz na możliwość uzyskania normalnego rozwoju u chorego dziecka. Interpretując wyniki warto jednak mieć na uwadze, że badania te nie umożliwiają jednoznacznego określenia skuteczności wnioskowanej technologii medycznej we wskazaniach GA I oraz drgawki pirydoksynozależne, gdyż nie odnosiły się bezpośrednio do wnioskowanej technologii medycznej, a do produktów o zbliżonym składzie, zaś włączone publikacje stanowiły badania obserwacyjne oraz opisy przypadków, które są nisko klasyfikowane w hierarchii dowodów naukowych. Jednocześnie nie było możliwe porównanie ocenianej technologii z innymi środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia mogą być stosowane w ocenianych wskazaniach. Biorąc jednak pod uwagę wyniki analizy bezpieczeństwa oraz fakt, że omawiany produkt miałby być refundowany jedynie przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta wszystkie dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, można wskazać, że korzyści ze stosowania wnioskowanej technologii przewyższają ewentualne ryzyko.</i></p> <p><i>Znajduje to potwierdzenie w większości odnalezionych wytycznych klinicznych, gdzie stosowanie mieszanek aminokwasowych niezawierających lizyny jest rekomendowane obok zaleceń dotyczących stosowania diety ubogiej w te aminokwasy, mimo oparcia wnioskowania o dowody naukowe niskiej jakości.</i></p> <p><i>Oszacowania Agencji wskazują, że koszt jednego opakowania (bez uwzględnienia marży detalicznej) wynosić może ok. 657,61 PLN. Co istotne, w omawianych wskazaniach w ramach importu docelowego sprowadzane są 3 inne produkty o składzie podobnym do ocenianego, a z dostępnych danych wynika, iż GA1 Anamix Infant stanowi opcję najtańszą, co przemawia na korzyść finansowania ocenianej technologii.</i></p>

### 3.3. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydania zgody na refundację produktów GA gel, GA1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15 oraz Milupa GA 2 Prima we wskazaniu acyduria glutarowa 1. Według informacji uzyskanej z Ministerstwa Zdrowia dla polskich pacjentów sprowadzane są jedynie produkty objęte zleceniem.

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.

Według opinii ekspertów wyrażonych w toku prac nad raportem z 2017 r. w przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej zasadności refundowania produktu GA1 Anamix Infant w ramach importu docelowego, żaden z technologii medycznych nie zostanie zastąpiona. Według ekspertów najtańszymi dostępnymi technologiami stosowanymi w acydurii glutarowej typu I jest dieta z ograniczeniem białka.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 r. w chwili obecnej żaden środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, stanowiący mieszanekę aminokwasów bez lizyny i z ograniczoną zawartością tryptofanu nie jest refundowany w analizowanych wskazaniach. Co więcej przeprowadzone dnia 11 grudnia 2020 r. przeszukiwanie rejestru żywności prozdrowotnej prowadzonego przez Główny Inspektorat Sanitarny (GIS) oraz stron internetowych firm farmaceutycznych wskazuje na brak innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego o zbliżonym składzie i przeznaczeniu.

W związku z powyższym, na rynku polskim w ocenianym wskazaniu obecnie brak jest dostępu do preparatów dietetycznych innych niż oceniane.

W raporcie z 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.

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 (przede wszystkim w zakresie zawartości tłuszczów – szczegółowe zestawienie składu analizowanych produktów przedstawiono w załączniku 10.3) oraz kwestie związane z indywidualną tolerancją różnych mieszanek, uznano, iż różne produkty sprowadzane z zagranicy dla pacjentów z acydurią glutarową typu I nie stanowią dla siebie technologii alternatywnych. Tym samym za komparator przyjęto brak przyjmowania żywności specjalnego przeznaczenia medycznego przy stosowaniu diety ubogiej w lizynę.

## 4. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad raportem z 2017 r. dotyczącym produktu GA 1 Anamix Agencja otrzymała opinie od 2 ekspertów dotyczące stosowania produktu GA1 Anamix Infant, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Odpowiedzi ekspertów w zakresie wskazania acyduria glutarowa typu 1 prezentuje poniższa tabela.

Tabela 4. Opinie ekspertów dotyczące finansowania analizowanych technologii

Ekspert	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
[REDAKTOWANE]	Brak	TAK. Poprawa rokowania, Optymalizacja rozwoju. Zapobieganie przełomom katabolicznym z regresem rozwoju.	Wskazane leczenie GA1 Anamix Infant. Jedyne stosowany preparat u dzieci od urodzenia.
Dr hab. n.med. Jolanta Wierzba Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii Metabolicznej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku	Brak	Ga1 Anamix Infant to produkt, który zdaniem eksperta pozwala na racjonalizację reżimu dietetycznego niezbędnego w powyższej jednostce chorobowej. (...) Tylko rozpoczęta od pierwszych dni życia dieta oparta na eliminacji lizyny oraz restrykcji tryptofanu daje dziecku szansę na poprawę rozwoju. Stosowanie pozbawionych powyższych aminokwasów preparatów pozwala na racjonalizowanie leczenia dietetycznego zgodnie z wytycznymi dla wieku, masy ciała itd. Leczenie wymaga monitorowania stężenia aminokwasów. Preparat, zgodnie z założeniami producenta przeznaczony jest dla niemowląt oraz jako leczenie uzupełniające dla dzieci powyżej 1 roku życia*.	Jestem za wprowadzeniem preparatu na polski rynek w podanych jednostkach chorobowych

\*Wskazanie przez eksperta, iż produkt GA1 Anamix Infant jest, zgodnie z założeniami producenta, przeznaczony jako leczenie uzupełniające dla dzieci powyżej 1. roku życia jest stwierdzeniem nie do końca precyzyjnym, gdyż zgodnie z informacją dostępną na stronie internetowej producenta GA1 Anamix Infant jest przeznaczony dla dzieci do 3 r.ż.

Dr hab. Jolanta Wierzba w swojej opinii zaznaczyła, iż *jak dotąd podejmowane są próby wypracowania zindywidualizowanego leczenia dietetycznego, oparte na doświadczeniach klinicznych wielu ośrodków, jednak daleko jest do ustalenia consensusu postępowania, co wynika z niewielkiej ilości obserwowanych przypadków. Jednak we wszystkich opracowaniach stosowanie jako źródła energii specjalnych środków spożywczych opartych na eliminacji lizyny jest zalecane, nie stanowiąc jednak jedynej podstawy zapotrzebowania białkowego.*

W 2017 r. dodatkowo w ramach prowadzonych konsultacji zwrócono się również z prośbą o opinię do organizacji reprezentującej pacjentów – Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Fenylketonurię i Choroby Rządkie „Ars Vivendi”. [REDAKTOWANE] jako argumenty za finansowaniem ocenianej technologii we wskazaniu acyduria glutarowa typu I wskazała, iż „w praktyce ograniczenie podaży lizyny i tryptofanu wymusza bardzo niskie spożycie białka naturalnego. Konsekwencjami niskiego podaża białka naturalnego są obok poważnych niedoborów pozostałych aminokwasów również zbyt niska podaż ważnych dla prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka mikroelementów. Z drugiej strony organizm człowieka potrzebuje odpowiedniej ilości białka (aminokwasów) do jego wzrostu i rozwoju. Dlatego istotnym elementem diety pacjentów z acydurią glutarową I są specjalistyczne preparaty zawierające wszystkie aminokwasy za wyjątkiem lizyny, mające obniżoną zawartość tryptofanu oraz zawierające wszystkie pozostałe składniki odżywcze, w tym witaminy, składniki mineralne i pierwiastki śladowe. Preparaty te pozwalają na pokrycie zapotrzebowania na białko oraz pozostałe składniki odżywcze zgodnie z zapotrzebowaniem w danym wieku. Zbilansowanie diety pacjenta z acydurią glutarową I nie byłoby możliwe bez udziału w jego diecie specjalistycznych preparatów.(...)”

## 5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

### 5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- Strony internetowe stowarzyszeń naukowych i pacjenckich.

Do wyszukiwania użyto również wyszukiwarki google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.11.2020 r. dla wskazania: acyduria glutarowa typu I. Nie odnaleziono dokumentów opublikowanych po dacie publikacji ostatniej rekomendacji włączonej do raportu odnoszącego się do produktu GA 1 Anamix z 2017 r.

W odnalezionych w 2017 r. 5 z 6 dokumentów wytycznych (Boy 2016, BIMDG 2013, NHS NIHR 2012, Kölker 2011 poza Orphanet 2013) w terapii acydurii glutarowej typu 1 rekomendowane jest stosowanie mieszanek aminokwasowych niezawierających w składzie lizyny i/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. Poza rekomendacją Kölker 2011, w której zaznaczono, że dowody na stosowanie bezlizynowych suplementów aminokwasów z niską zawartością tryptofanu oparto o dowody z poziomu C (opisy przypadków), siły zaleceń nie podano.

### 5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.11.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: GA gel, GA Anamix, GA Express, Milupa GA 2 Prima. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dla analizowanych produktów.



## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 23.11.2020 r. Przegląd ograniczono od daty odcięcia 27 stycznia 2017 r. tj. dnia, do którego dokonano przeszukania baz medycznych w ramach prac nad raportem dotyczącym GA 1 Anamix Infant w 2017 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisaną w załączniku 10.1. 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. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcji badań dokonało dwóch analityków, w przypadku wątpliwości dotyczących możliwości włączenia badania niepewność rozstrzygał trzeci analityk.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej**

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z acydurią glutarową typu 1	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
<b>Interwencja</b>	GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 Prima W przypadku braku odnalezienia informacji dotyczących ww. produktów zdecydowano o włączeniu badań, w których stosowano mieszanki aminokwasów z ograniczeniem tryptofanu i niezawierające lizyny.	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
<b>Komparatory</b>	Nie ograniczono	-
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem postępowania dietetycznego. W przypadku braku badań oceniających skuteczność samej terapii żywieniowej dodatkowo uwzględniono możliwość włączenia do analizy badań, w których oceniana była skuteczność terapii złożonych.	Punkty końcowe farmakodynamiki i farmakokinetyki
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez</li> <li>Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne</li> </ul> W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT zdecydowano o możliwości włączenia badań z niższych poziomów dowodów naukowych.	Przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.
<b>Inne kryteria</b>	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim	-

W kryteriach włączenia badań do analizy w 2017 r. wskazano, iż włączano badania, w których postępowanie dietetyczne rozpoczęto przed 3 r.ż. Niemniej w badaniach włączonych do analizy znajdowali się również pacjenci, u których rozpoznanie postawiono później.

### 6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo mieszanek aminokwasowych bez lizyny i o ograniczonej zawartości tryptofanu opublikowanych w postaci artykułów pełnotekstowych po 2017 r.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w 2017 r. analitycy Agencji nie odnaleźli przeglądów systematycznych ani badań klinicznych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa produktu GA 1 Anamix lub innych produktów o zbliżonym składzie u pacjentów z acydurią glutarową typu I. Do analizy włączono badania o niższym stopniu wiarygodności, łącznie 4 badania:

- 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).
- 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,
- 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
- 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

Szczegółowa charakterystyka badań została przedstawiona w raporcie OT.431.3.2017, stanowiącym załącznik do niniejszego opracowania.

### 6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Podstawowe ograniczenie analizy klinicznej stanowi brak dowodów naukowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bezpośrednio ocenianych produktów. Włączone do analizy badania dotyczą oceny skuteczności postępowania dietetycznego lub innych mieszanek aminokwasów stosowanych w skojarzeniu z innymi terapiami.

Badania włączone do analizy dotyczą chorób rzadkich, stąd liczba pacjentów włączonych do badań była niewielka. Ponadto, ewaluacja neurorozwoju pacjentów była prowadzona za pomocą różnych skal pomiarowych, a badania nie były ukierunkowane 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.

### 6.4. Wyniki

#### 6.4.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie wyników analizy klinicznej na podstawie opracowania AOTMiT: OT.431.3.2017

Publikacje Lee 2013 i Kölker 2007 opisują przebieg choroby pacjentów zdiagnozowanych w ramach badań przesiewowych noworodków, u których włączono postępowanie terapeutyczne w postaci suplementacji karnityny i diety ubogiej w lizynę, uzupełnianej mieszanką aminokwasów o składzie podobnym do GA1 Anamix Infant. W badaniu Kölker 2007 obserwowana prospektywnie kohorta została dodatkowo porównana z grupą historyczną, u której stosowano podobne leczenie, jednak rozpoznanie nastąpiło w późniejszych miesiącach życia. W porównaniu tym uzyskano istotną statystycznie różnicę w punktach końcowych dotyczących długości życia oraz częstości występowania przełomu encefalopatycznego na korzyść wczesnej diagnozy i wcześniej włączonego leczenia.

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

W badaniu Gokmen-Ozel 2013 opisano przebieg kliniczny choroby u chorych, u których diagnozę postawiono przed wystąpieniem encefalopatii oraz tych pacjentów, u których doszło do encefalopatii przed rozpoznaniem. Autorzy badania zaobserwowali, że pacjenci, u których nie doszło do rozwoju encefalopatii i u których stosowano odpowiednie leczenie, nie rozwinęli klinicznych objawów choroby.

Również autorzy badania Bijarnia 2008 na podstawie analizy wyników oceny stopnia niepełnosprawności umysłowej pacjentów z GA 1 zdiagnozowanych w różnym wieku, stwierdzili, że diagnoza w ramach badań skriningowych noworodków i szybkie wdrożenie złożonego postępowania zmniejszają ryzyko poważnych zaburzeń neurologicznych.

#### Dodatkowe badania włączone do analizy

Dodatkowo odnaleziono 4 publikacje, w których opisano zastosowanie mieszanek aminokwasowych odbiegających nieco składem od GA1 Anamix Infant (pozbawionych zarówno lizyny, jak i tryptofanu) jako elementu postępowania terapeutycznego w acydurii glutarowej typu 1 (Viau 2012, Bishop 2007, Monavari 2000, Yamaguchi 1987). Oprócz postępowania dietetycznego u chorych wg wszystkich źródeł stosowano również karnitynę, a w 2 publikacjach opisano także zastosowanie ryboflawiny. Pacjentce opisanej w Yamaguchi 1987 podawano również lioresal – analog kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego. Wyniki omawianych badań wskazują, że najważniejszą rolę w powodzeniu leczenia, a w szczególności w profilaktyce zaburzeń rozwoju neurologicznego odgrywa wczesna diagnoza, której towarzyszy natychmiastowe zastosowanie leczenia, w tym postępowania dietetycznego.

#### 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.

## 6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie charakterystyk produktów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 Prima

Tabela 6 Środki ostrożności odnośnie stosowania analizowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego

<b>Środki ostrożności</b>	<b>GA1 Anamix Infant</b>	Środek należy stosować pod kontrolą lekarza. Nie nadaje się do podawania parenteralnego. Nieodpowiedni jako wyłączne źródło pożywienia.
	<b>GA 1 Anamix Junior</b>	Nieodpowiedni jako wyłączne źródło pożywienia. Należy stosować pod nadzorem lekarza.
	<b>GA gel</b>	Produkt może być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza dzieciom z potwierdzoną acydurią glutarową Jedynie do podawania enteralnego. Produkt nie może stanowić wyłącznego źródła pożywienia.
	<b>GA Express 15</b>	Produkt może być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza dzieciom z potwierdzoną acydurią glutarową Jedynie do podawania enteralnego. Produkt nie może stanowić wyłącznego źródła pożywienia.
	<b>Milupa GA 2 Prima</b>	Produkt może być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza. Preparat nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia. Preparatu nie należy stosować pozajelitowo.

### Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA, FDA i WHO

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania analizowanych produktów, przeprowadzono przeszukanie dnia 14.12.2020 r. na następujących stronach internetowych organizacji: EMA, GIS, FDA, URPL, WHO. W wyniku przeszukania nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ww. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego.

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

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

W piśmie znak PLD.45340.1055.2020.3.AD otrzymano informacje o liczbie pacjentów, dla których analizowane produkty zostały zrefundowane w 2019 r. oraz o cenie analizowanych produktów. Jednocześnie z danych przekazanych przez MZ wynika, iż dla pacjentów chorych na acydurię glutarową typu I nie były sprowadzane inne niż wnioskowane środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Informacje dotyczące cen wnioskowanych produktów i liczby pacjentów, dla których produkty są sprowadzane (dane z 2019 r.)**

Produkt	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Koszt za opakowanie [PLN netto]
GA gel, proszek saszетка á 24 g, 30 saszetek	4	1 812,80
GA 1 Anamix Infant, proszek, puszka á 400 g	10	564,64
GA 1 Anamix Junior, proszek, saszетки á 18 g, 30 saszetek	9	713,30
Milupa GA 2 Prima, proszek, puszka á 500 g	1	966,00
GA Express 15, proszek, saszетки á 25 g, opakowanie po 30 saszetek	2	4 169,00

W danych przekazanych przez MZ brak jest informacji dotyczących liczby opakowań poszczególnych produktów sprowadzonych dla pacjentów. W związku z powyższym 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. (produkty GA 1 Anamix Junior oraz GA Express 15 nie były wówczas sprowadzane).

**Tabela 8. Informacje dotyczące cen wnioskowanych produktów i liczby pacjentów, dla których były sprowadzane w 2016 r.**

Produkt	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba sprowadzanych opakowań	Liczba opakowań/ pacjent
GA gel, proszek saszетка á 24 g, 30 saszetek	2	18	9,0
GA 1 Anamix Infant, proszek, puszka á 400 g	10	368	36,8
GA 1 Anamix Junior, proszek, saszетки á 18 g, 30 saszetek	-	-	-
Milupa GA 2 Prima, proszek, puszka á 500 g	4	49	12,3
GA Express 15, proszek, saszетки á 25 g, opakowanie po 30 saszetek	-	-	-

### 7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

Koszt brutto analizowanych produktów oszacowano na podstawie danych dotyczących cen zbytu netto produktów przedstawionych w rozdziale 7.1. Przyjęto, że do ceny netto zostanie doliczony należny podatek od towarów i usług (8%), marża hurtowa (10%) oraz marża detaliczna wskazana dla danego przedziału ceny hurtowej zgodnie z Ustawą o refundacji.

Zgodnie z art. 39 ust.1 ustawy o refundacji środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego, które nie posiadają dopuszczenia do obrotu na terytorium RP mogą być wydawane po wniesieniu przez

świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

Oszacowania cen za opakowanie każdego z wnioskowanych produktów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Koszt wnioskowanych technologii – oszacowanie Agencji**

Produkt	CZN (PLN)	CHB (PLN)	CD (PLN)	WDŚ (PLN)	Cena dla płatnika (PLN)
GA gel	1 812,80	1 994,08	2 047,51	3,20	2 044,31
GA 1 Anamix Infant	564,64	621,10	649,13	3,20	645,93
GA 1 Anamix Junior	713,30	784,63	816,75	3,20	813,55
Milupa GA 2 Prima	966,00	1 062,60	1 101,67	3,20	1 098,47
GA Express 15	4 169,00	4 585,90	4 671,72	3,20	4 668,52

Oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych refundacji analizowanych technologii przeprowadzono przy uwzględnieniu liczby opakowań przypadających na pacjenta obliczonych na podstawie danych otrzymanych z MZ w ramach prac nad raportem z 2017 r. Liczebność populacji przyjęto na tym samym poziomie co w 2019 r. (dane MZ przekazanie w ramach obecnych prac).

Ze względu na brak danych dotyczących liczby opakowań produktów GA 1 Anamix Junior (18 g/ 30 saszetek) i GA Express 15 (25 g/ 30 saszetek), przyjęto arbitralnie, że ich wykorzystanie będzie takie samo jak zużycie produktu GA gel, który również dostępny jest w saszetkach.

Oszacowanie kosztów terapii poszczególnymi produktami przeprowadzono dla 26 pacjentów i przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Roczne zużycie oraz wpływ refundacji ocenianych środków spożywczych na budżet płatnika publicznego**

Produkt	Liczba pacjentów rocznie	Liczba opakowań/ rok*	Roczny koszt dla płatnika (PLN)	Roczny koszt pacjenta (PLN)
GA gel	4	36	73 595,02	115,20
GA 1 Anamix Infant	10	368	237 702,83	1 177,60
GA 1 Anamix Junior	9	81	65 897,21	259,20
Milupa GA 2 Prima	1	12,25	13 456,20	39,20
GA Express 15	2	18	84 033,43	57,60
<b>Łącznie</b>	<b>26</b>	<b>-</b>	<b>474 684,67</b>	<b>1 648,80</b>

\*Średnia liczba opakowań produktu przypadająca na pacjenta, oszacowana na podstawie danych z 2016 roku udostępnionych przez MZ w ramach prac na opracowaniem OT.431.3.2017

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, wydatki płatnika wyniosą ok 475 tys. PLN rocznie. Kwota ta jest taka sama jak oszacowana w 2017 r. dla produktu GA 1 Anamix sprowadzanego dla 19 pacjentów. Wydatki po stronie pacjenta wyniosą natomiast 1 648,80 PLN.

Należy mieć na uwadze ograniczenia powyższych oszacowań, polegające przede wszystkim na przyjęciu liczby opakowań produktów GA gel, GA Anamix Infant i Milupa GA 2 Prima sprowadzanych dla 1 pacjenta na podstawie danych z 2017 r. oraz na arbitralnym przyjęciu liczby sprowadzanych opakowań produktów GA Express 15 i GA 1 Anamix Junior na podstawie danych dla GA gel.

## 8. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 23.09.2020 r., znak PLD.46434.1055.2020.AD (data wpływu do AOTMiT: 23.09.2020 r.), skorygowanym pismem z dnia 02.12.2020 r., znak PLD.45340.1055.2020.3.AD (data wpływu do AOTMiT: 02.12.2020 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. 2020 poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie 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.

Powyższe produkty nie znajdują się w obrocie na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

Ze względu na fakt, iż wszystkie analizowane produkty stanowią mieszanki aminokwasowe bez lizyny i o ograniczonej zawartości tryptofanu podobnie jak produkt GA 1 Anamix Infant, który podlegał ocenie Agencji w analizowanym wskazaniu w 2017 r. niniejsze opracowanie, tam gdzie było to uzasadnione, stanowi aktualizację raportu OT.431.3.2017.

### Problem zdrowotny

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.

### Rekomendacje kliniczne

W ramach prac nad niniejszym raportem nie odnaleziono wytycznych opublikowanych po 2017 r. W ramach prac nad raportem w 2017 r. zidentyfikowano 5 opracowań rekomendacji klinicznych dotyczących acydurii glutarowej typu I. W rekomendacjach wskazywano na możliwość stosowania diety z ograniczeniem lizyny. W 3 rekomendacjach podkreślono możliwość realizacji diety z zastosowaniem mieszanek aminokwasów niezawierających lizyny oraz dodatkowo z niską zawartością lub niezawierających tryptofanu.

### 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 raporcie z 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.

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.

## **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono dodatkowych badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo mieszanek aminokwasowych bez lizyny i o ograniczonej zawartości tryptofanu opublikowanych w postaci artykułów pełnotekstowych po 2017 r.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w 2017 r. analitycy Agencji nie odnaleźli przeglądów systematycznych ani badań klinicznych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa produktu GA 1 Anamix lub innych produktów o zbliżonym składzie u pacjentów z acydurią glutarową typu I. Do analizy włączono badania o niższym stopniu wiarygodności, łącznie 4 badania: Lee 2013, Gokmen-Ozel 2012, Bijarnia 2008 oraz Kölker 2007).

Badania włączone do analizy dotyczą chorób rzadkich, stąd liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka. Ewaluacja neurorozwoju pacjentów była prowadzona za pomocą różnych skal pomiarowych, co uniemożliwia jednoznaczną interpretację wyników. Za ograniczenie przedmiotowej analizy należy również uznać fakt, iż brak jest badań ukierunkowanych na ocenę skuteczności przyjmowania mieszanek aminokwasowych pozbawionych lizyny i ze zmniejszoną zawartością tryptofanu.

Publikacje Lee 2013 i Kölker 2007 opisują przebieg choroby pacjentów zdiagnozowanych w ramach badań przesiewowych noworodków, u których włączono postępowanie terapeutyczne w postaci suplementacji karnityny i diety ubogiej w lizynę, uzupełnianej mieszanką aminokwasów. W badaniu Kölker 2007 obserwowana prospektywnie kohorta została dodatkowo porównana z grupą historyczną, u której stosowano podobne leczenie, jednak rozpoznanie nastąpiło w późniejszych miesiącach życia. W porównaniu tym uzyskano istotną statystycznie różnicę w punktach końcowych dotyczących długości życia oraz częstości występowania przełomu encefalopatycznego na korzyść wczesnej diagnozy i wcześniej włączonego leczenia.

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. W badaniu Gokmen-Ozel 2013 zaobserwowano, że pacjenci, u których nie doszło do rozwoju encefalopatii i u których stosowano odpowiednie leczenie, nie rozwinęli klinicznych objawów choroby. Również autorzy badania Bijarnia 2008 stwierdzili, że diagnoza w ramach badań skriningowych noworodków i szybkie wdrożenie złożonego postępowania zmniejszają ryzyko poważnych zaburzeń neurologicznych.

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.

## **Rekomendacje refundacyjne**

Nie odnaleziono rekomendacji dla analizowanych produktów.

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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 tys. PLN. Wydatki po stronie pacjenta wyniosą natomiast 1 648,80 PLN.

Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia przeprowadzonych oszacowań, polegające przede wszystkim na arbitralnym przyjęciu liczby sprowadzanych opakowań produktów GA Express 15 i GA 1 Anamix Junior dla 1 pacjenta na podstawie danych dla GA gel oraz przyjęciu liczby sprowadzanych opakowań dla pozostałych produktów na podstawie danych z 2017 r.



## 9. Źródła

Badania pierwotne	
<b>Bijarnia 2008</b>	Bijarnia, S., et al. Glutaric aciduria type I: outcome following detection by newborn screening, Journal of inherited metabolic disease 31.4 (2008): 503-507
<b>Boy 2013</b>	Boy, Nikolas, et al. Low lysine diet in glutaric aciduria type I—effect on anthropometric and biochemical follow-up parameters, Journal of inherited metabolic disease 36.3 (2013): 525-533.
<b>Gokmen-Ozel 201</b>	Gokmen-Ozel H., MacDonald A., Daly A., Ashmore C., Preece M.A., Hendriksz C., Vijay S., Chakrapani A., Dietary practices in glutaric aciduria type 1 over 16 years, Journal of Human Nutrition and Dietetics 25, 514–519, 2012
<b>Kölker 2007</b>	Kölker S., Garbade S.F., Boy N., Maier E.M., Meissner Th., Mühlhausen Ch., Hennermann J.B., Lücke Th., Häberle J., Baumkötter J., Haller W., Müller E., Zschocke J., Burgard P., Hoffmann G.F., Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-coa dehydrogenase deficiency identified by Newborn Screening in Germany, Pediatric Research Vol. 62, No. 3, 357-363, 2007
<b>Lee 2013</b>	Lee Ch-S., Chien Y-H., Peng Sh-F., Cheng P-W., Chang L-M., Huang A-Ch., Hwu W-L., Lee N-Ch., Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening, Metab Brain Dis (2013) 28:61–67
<b>Monavari 2000</b>	Monavari A.A., Naughten E.R., Prevention of cerebral palsy in glutaric aciduria type 1 by dietary management, Arch Dis Child 2000;82:67–70
<b>Viau 2012</b>	Viau K., Ernt Sh.L., Vanzo R.J., Botto L.D., Pasquali M., Longo N., Glutaric acidemia Type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening, Molecular Genetics and Metabolism 106 (2012) 430–438
<b>Yamaguchi 1987</b>	Yamaguchi S., Orii T., Yasuda K., Kohno Y., A case of glutaric aciduria type I with unique abnormalities in the cerebral CT findings, Tohoku J. exp. Med., 1987, 151, 293-299
Rekomendacje kliniczne	
<b>Boy 2016</b>	Boy N., Mühlhausen C., et al. „Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision”, J Inherit Metab Dis (2016)
<b>BIMDG 2013</b>	BIMDG protocol „Glutaric aciduria type 1 – standard version” (2013)
<b>Kölker 2011</b>	Kölker S., Christensen E., et al., „Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations”, J Inherit Metab Dis (2011) 34:677–694
<b>NHS NIHR 2012</b>	Glutaric aciduria type 1 (Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency) Dietetic Management 2012. <a href="http://www.expandedscreening.org/site/docs/Dietetic_Management__Glutaric_aci_238575_12_8_2012.pdf">http://www.expandedscreening.org/site/docs/Dietetic_Management__Glutaric_aci_238575_12_8_2012.pdf</a> [dostęp: 06.02.2017 r.]
Pozostałe publikacje	
<b>Ulotka GA1 Anamix Junior</b>	<a href="https://www.nutriciahcp.com/adult/products/GA1_Anamix_Junior/">https://www.nutriciahcp.com/adult/products/GA1_Anamix_Junior/</a> (data dostępu: 10.12.2020 r.)
<b>Ulotka GA1 Anamix Infant</b>	<a href="https://nutriciamedical.com.au/products/ga1-anamix-infant/">https://nutriciamedical.com.au/products/ga1-anamix-infant/</a> (data dostępu 10.12.2020 r)
<b>Ulotka Milupa GA2 prima</b>	<a href="https://www.nutricia-metabolics.de/produkte/produkte-fuer-seltene-stoffwechselstoerungen/glutarazidurie-typ-1/milupa-ga-2-prima/">https://www.nutricia-metabolics.de/produkte/produkte-fuer-seltene-stoffwechselstoerungen/glutarazidurie-typ-1/milupa-ga-2-prima/</a> (data dostępu 10.12.2020 r.),
<b>Ulotka GA Express</b>	<a href="https://www.nestlehealthscience.com/vitaflo/conditions/protein-metabolism/ga/ga-express-hcp">https://www.nestlehealthscience.com/vitaflo/conditions/protein-metabolism/ga/ga-express-hcp</a> (data dostępu 10.12.2020 r.),
<b>Ulotka GA GEL</b>	<a href="https://www.nestlehealthscience.co.uk/vitaflo/conditions/protein-metabolism/glutaric-aciduria-type-1/ga-gel-hcp">https://www.nestlehealthscience.co.uk/vitaflo/conditions/protein-metabolism/glutaric-aciduria-type-1/ga-gel-hcp</a> (data dostępu: 10.12.2020 r.)
<b>Raport Agencji OT.431.3.2017</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, GA1 Anamix Infant, proszek do sporządzenia roztworu doustnego, puszka á 400 g we wskazaniach: Acyduria glutarowa I – GA I, Drgawki pirydoksynozależne, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Nr: OT.431.3.2017. ATOMiT, Warszawa 2 luty 2017 r.

## 10. Załączniki

### 10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Medline (data wyszukiwania: 23.11.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
34	Search: (((Glutaric Acidemia I[Title/Abstract]) OR ("glutaric acidemia i"[Supplementary Concept])) OR (Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR (((Glutari*[Title/Abstract]) AND ((Acidemi*[Title/Abstract]) OR (Aciduri*[Title/Abstract]))) AND (((Type 1[Title/Abstract]) OR (Type i[Title/Abstract]) OR ([Title/Abstract]) OR (1[Title/Abstract]))) AND (((((((infant*[Title/Abstract]) AND (formul*[Title/Abstract]) OR ("infant formula"[MeSH Terms])) OR ((diet*[Title/Abstract]) AND (manage*[Title/Abstract]))) OR (nutrition*[Title/Abstract]) OR (supplement*[Title/Abstract]) OR (GA gel[Title/Abstract])) OR (GA Anamix[Title/Abstract]) OR (GA 1 Anamix[Title/Abstract]) OR (GA Express[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	81
33	Search: (((((((infant*[Title/Abstract]) AND (formul*[Title/Abstract]) OR ("infant formula"[MeSH Terms])) OR ((diet*[Title/Abstract]) AND (manage*[Title/Abstract]))) OR (nutrition*[Title/Abstract]) OR (supplement*[Title/Abstract])) OR (GA gel[Title/Abstract]) OR (GA Anamix[Title/Abstract]) OR (GA 1 Anamix[Title/Abstract]) OR (GA Express[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	642,514
32	Search: GA Express[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	1,319
31	Search: GA 1 Anamix[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	0
30	Search: GA Anamix[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	0
29	Search: GA gel[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	3
28	Search: supplement*[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	341,001
27	Search: nutrition*[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	298,761
26	Search: (diet*[Title/Abstract]) AND (manage*[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	32,197
25	Search: manage*[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	1,346,799
24	Search: diet*[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	586,75
23	Search: "infant formula"[MeSH Terms] Sort by: Publication Date	4,653
22	Search: (infant*[Title/Abstract]) AND (formul*[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	15,759
21	Search: formul*[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	327,062
20	Search: infant*[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	453,954
19	Search: (((Glutaric Acidemia I[Title/Abstract]) OR ("glutaric acidemia i"[Supplementary Concept])) OR (Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR (((Glutari*[Title/Abstract]) AND ((Acidemi*[Title/Abstract]) OR (Aciduri*[Title/Abstract]))) AND (((Type 1[Title/Abstract]) OR (Type i[Title/Abstract]) OR ([Title/Abstract]) OR (1[Title/Abstract]))) Sort by: Publication Date	697
18	Search: ((Glutari*[Title/Abstract]) AND ((Acidemi*[Title/Abstract]) OR (Aciduri*[Title/Abstract]))) AND (((Type 1[Title/Abstract]) OR (Type i[Title/Abstract]) OR ([Title/Abstract]) OR (1[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	631
17	Search: (Acidemi*[Title/Abstract]) OR (Aciduri*[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	7,412
16	Search: (((Type 1[Title/Abstract]) OR (Type i[Title/Abstract])) OR ([Title/Abstract]) OR (1[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	8,031,069
15	Search: 1[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	7,366,063
14	Search: I[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	1,085,880

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
13	Search: Type i[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	133,53
12	Search: Type 1[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	176,691
11	Search: Aciduri*[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	4,026
10	Search: Acidemi*[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	3,67
9	Search: Glutari*[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	2,116
8	Search: Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	100
7	Search: "glutaric acidemia i"[Supplementary Concept] Sort by: Publication Date	154
6	Search: Glutaric Acidemia I[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	12
5	Search: (((((Glutaric Acidemia I[Title/Abstract]) OR ("glutaric acidemia i"[Supplementary Concept])) OR (Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract])) OR (((Glutari*[Title/Abstract]) AND ((Acidemi*[Title/Abstract]) OR (Aciduri*[Title/Abstract])))) AND (((Type 1[Title/Abstract]) OR (Type i[Title/Abstract])) OR (I[Title/Abstract])) OR (1[Title/Abstract]))) AND (((((((infant*[Title/Abstract]) AND (formul*[Title/Abstract])) OR ("infant formula"[MeSH Terms])) OR ((diet*[Title/Abstract]) AND (manage*[Title/Abstract])))) OR (nutrition*[Title/Abstract])) OR (supplement*[Title/Abstract])) OR ( GA gel[Title/Abstract])) OR (GA Anamix[Title/Abstract])) OR (GA 1 Anamix[Title/Abstract])) OR (GA Express[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	81
4	Search: (((((((infant*[Title/Abstract]) AND (formul*[Title/Abstract])) OR ("infant formula"[MeSH Terms])) OR ((diet*[Title/Abstract]) AND (manage*[Title/Abstract])))) OR (nutrition*[Title/Abstract])) OR (supplement*[Title/Abstract])) OR ( GA gel[Title/Abstract])) OR (GA Anamix[Title/Abstract])) OR (GA 1 Anamix[Title/Abstract])) OR (GA Express[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	642,514
3	Search: GA Express[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	1,319
2	Search: GA 1 Anamix[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	0
1	Search: GA Anamix[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	0

Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase (data wyszukiwania: 23.11.2020)

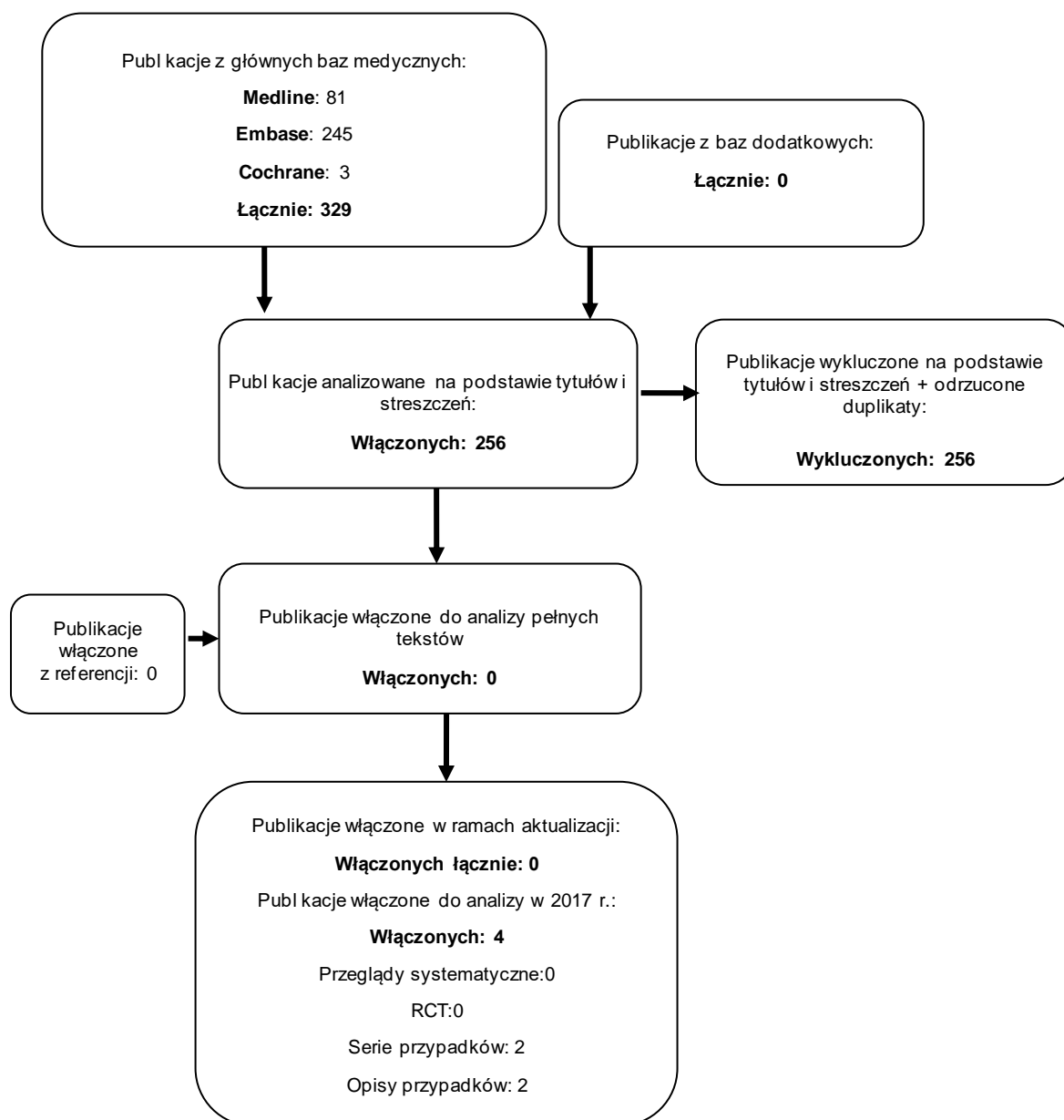
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency.ab,kw,ti.	122
2	glutaryl coenzyme A dehydrogenase.ab,kw,ti.	37
3	Glutaric Acidemia I.mp.	14
4	exp glutaryl coenzyme A dehydrogenase/	469
5	glutari\$.ab,kw,ti.	2705
6	acidemi\$.ab,kw,ti.	5344
7	aciduri\$.ab,kw,ti.	5182
8	6 or 7	10090
9	Type 1 ab,kw,ti.	241261
10	Type i.ab,kw,ti.	170967
11	l.ab,kw,ti.	1679312
12	"1".ab,kw,ti.	7493474
13	9 or 10 or 11 or 12	8596611
14	9 or 10 or 11 or 12	8596611
15	1 or 2 or 3 or 4 or 14	1180
16	infant\$.ab,kw,ti.	479878
17	formul\$.ab,kw,ti.	431058

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
18	16 or 17	890381
19	Infant Formula.ab,kw,ti.	5354
20	diet\$.ab,kw,ti.	735357
21	manage\$.ab,kw,ti.	1877106
22	20 and 21	49182
23	nutrition\$.ab,kw,ti.	386356
24	supplement\$.ab,kw,ti.	440521
25	GA gel.ab,kw,ti.	14
26	GA Anamix.ab,kw,ti.	0
27	GA Express.ab,kw,ti.	2
28	18 or 19 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	1644073
29	15 and 28	245

**Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 23.11.2020)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(glutaryl coenzyme A dehydrogenase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#2	(Glutaric Acidemia I):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#3	(glutaric aciduria):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#4	(Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#5	#1 or #2 or #3 or #4	3

## 10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 1, Milupa GA 2 Prima w analizowanym wskazaniu (aktualizacja wyszukiwania z 27 stycznia 2017 r.)



## 10.3. Skład ocenianych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Tabela 11. Skład produktów dostępnych w ramach importu docelowego w Polsce na podstawie danych producenta dostępnych na stronach internetowych

Składnik	GA 1 Anamix Junior	GA1 Anamix Infant	Milupa GA 2 prima	GA Express 15	GA gel
Wartości odżywcze/ 100 g proszku					

Składnik	GA 1 Anamix Junior	GA1 Anamix Infant	Milupa GA 2 prima	GA Express 15	GA gel
Wiek dziecka	1-10 r.ż.	do 3 r.ż.	od 1 r.ż.	Od 3 r.ż.	od 6 mies. życia do 10 r.ż.
Wartość energetyczna	367 kcal	466 kcal	265 kcal	297 kcal	339 kcal
Białko	28,0g	13,1 g	60 g	60 g	41,7 g
Węglowodany:	30,0 g	49,8 g	6,3 g	13,7 g	42,9 g
- w tym cukry	3,1 g	7,3 g	0,20 g	1,0 g	27,1 g
- w tym laktoza	-	1,6 g	Brak inf.	Brak inf.	Brak inf.
Tłuszcze	12,5 g	23 g	0 g	0,2 g	0,05 g
- w tym nasycone	2,0 g	7,5 g	-	-	-
- w tym jednonienasycone	8,2 g	9,4 g	-	-	-
- w tym wielonienasycone	1,8 g	5 g	-	-	-
DHA	180 mg	70 mg	-	-	-
LCT	-	97 %	-	-	-
LA/ALA	-	Stosunek: 6,3:1	-	-	-
% energii z kwasu linolowego	1,3 %	8,1 %	-	-	-
% energii z kwasu $\alpha$ -linolenowego	0,32 %	1,3 %	-	-	-
Błonnik	-	3,7 g	-	-	-
Sól	-	-	2 g	1,3 g	0,95 g
<b>Aminokwasy/ 100 g proszku</b>					
L-alanina	1,46 g	0,68 g	2,8 g	6,43 g	4,47 g
L-arginina	2,52 g	1,18 g	2,5 g	6,03 g	4,19 g
kwas L-asparaginowy	2,10 g	0,98 g	7,0 g	3,76 g	2,61 g
L-cysteina	0,95 g	0,45 g	1,6 g	2,30 g	1,60 g
Glicyna	2,27 g	1,06 g	1,6 g	4,05 g	2,82 g
L-histydyna	1,46 g	0,68 g	1,6 g	2,83 g	1,97 g
L-izoleucyna	2,30 g	1,06 g	4,2 g	5,21 g	3,62 g
L-leucyna	3,90 g	1,81 g	6,9 g	9,04 g	6,28 g
L-lizyna	-	-	-	-	-
L-metionina	0,67 g	0,29	1,6 g	1,59 g	1,10 g
L-feniloalanina	1,78 g	0,8 g	2,9 g	4,34 g	3,02 g
L-prolina	2,74 g	1,29 g	6,5 g	5,07 g	3,52 g
L-seryna	1,78 g	0,8 g	3,7 g	4,49 g	3,12 g
L-treonina	1,90 g	0,89 g	3,3 g	4,85 g	3,37 g
L-tryptofan	0,20 g	0,09 g	0,3 g	0,45 g	0,31 g
L-tyrozyna	1,79 g	0,8 g	3,5 g	5,07 g	3,52 g
L-walina	2,50 g	1,16 g	4,9 g	6,36 g	4,41 g
L-karnityna	24,00 mg	0,01 g	135 mg	64 mg	46 mg
Tauryna	64,10 mg	0,03 g	-	132 mg	92 mg
L-glutamina	3,16 g	0,11 g	14,7 g	-	-
Kwas glutaminowy	-	-	-	-	-
<b>Witaminy i minerały/ 100 g proszku</b>					

Składnik	GA 1 Anamix Junior	GA1 Anamix Infant	Milupa GA 2 prima	GA Express 15	GA gel
wit. A	525 mg RE	392 (1305) µg RE (IU)	2700 µg	83,2 µg RE	600 µg
wit. D	26,3 mg	8,7 (348) µg (IU)	63,0 µg	13,2 µg	14,6 µg
wit. E	10,5 mg-α-TE	4,6 (6,9) mg α-TE (IU)	28,8 mg α-TE	15,6 mg α-TE	9,0 mg α-TE
wit. K	17,5 mg	37,2 µg	76,6 µg	100 µg	41 µg
tiamina (B1)	0,91 mg	0,5 mg	3,40 mg	2,0 mg	1,0 mg
Ryboflawina (B2)	0,91 mg	0,5 mg	3,6 mg	2,3 mg	1,2 mg
Niacyna	10,3 (13,6), mg (mg NE)	2,2 (3,7) mg (mg NE)	39,0 mg NE	24,8 (31,6) mg (mg NE)	14 (18,5) mg (mg NE)
Kwas pantotenowy	5,3 mg	2,8 mg	17,1 mg	8,0 mg	5,0 mg
wit. B6	0,9 mg	0,5 mg	3,2 mg	2,8 mg	1,1 mg
Kwas foliowy	263 mg	55 µg	345 µg	400 µg	208 µg
wit. B12	1,6 mg	1,2 µg	6,8 µg	4,8 µg	2,0 µg
Biotyna	14,0 mg	18,2 µg	90,0 µg	188 µg	25 µg
wit. C	52,5 mg	49 mg	135,0 mg	108 mg	63 mg
Cholina	280 mg	91 mg	1170 mg	600 mg	279 mg
Inozytol	70 mg	98 mg	405 mg	-	-
<b>Mikroelementy/ 100 g proszku</b>					
Sód	385 (16,7) mg (mmol)	191 (8,3) mg (mmol)	811 mg	508 (22) mg (mmol)	379 (16,3) mg (mmol)
Potas	613 (15,7) mg (mmol)	501 (12,8) mg (mmol)	1799 mg	940 (23,6) mg (mmol)	938 (23,5) mg (mmol)
Chlor	560 (15,8) mg (mmol)	355 (10,1) mg (mmol)	1350 mg	728 (20,4) mg (mmol)	583 (16,3) mg (mmol)
Wapń	1348 (33,6) mg (mmol)	410 (10,2) mg (mmol)	3448 mg	1196 (30) mg (mmol)	1083 (27,1) mg (mmol)
Fosfor	885 (28,5) mg (mmol)	300 (9,7) mg (mmol)	2070 mg	1068 (33,6) mg (mmol)	825 (26,4) mg (mmol)
Magnez	154 (6,4) mg (mmol)	58 (2,4) mg (mmol)	473 mg	37,6 (15,6) mg (mmol)	167 (6,8) mg (mmol)
<b>Makroelementy/ 100 g proszku</b>					
Żelazo	13,6 mg	8,1 mg	40,5 mg	21,6 mg	14 mg
Miedź	0,78 mg	430 µg	3,2 mg	2,2 mg	0,80 mg
Cynk	6,60 mg	5,7 mg	29,7 mg	21,6 mg	11 mg
Mangan	1,3 mg	0,43 mg	5,4 mg	3,2 mg	1,7 mg
Fluorki	-	-	2,3 mg	-	-
Molibden	35,0 mg	12 µg	142 µg	144 µg	50 µg
Selen	38,5 mg	15,5 µg	80,9 µg	88 µg	35 µg
Chrom	14,0 mg	13,8 µg	135 µg	88 µg	71 µg
Jod	174 mg	83 µg	485 µg	252 µg	138 µg
<b>Osmolarność</b>					
Mosm/kg H <sub>2</sub> O	1220 Mosm/kg H <sub>2</sub> O	380 Mosm/kg H <sub>2</sub> O	-	25 g + 80 ml = 1896mOsm/kg 25 g + 100 ml = 1470mOsm/kg	24g + 30 ml = 3000mOsm/kg 24g + 80 ml = 1540 mOsm/kg

[https://www.nutriciachcp.com/adult/products/GA1\\_Anamix\\_Junior/](https://www.nutriciachcp.com/adult/products/GA1_Anamix_Junior/) (data dostępu: 10.12.2020 r.) <https://nutriciamedical.com.au/products/ga1-anamix-infant/> (data dostępu 10.12.2020 r.) <https://www.nutricia-metabolics.de/produkte/produkte-fuer-seltene->

[stoffwechselstoerungen/glutarazidurie-typ-1/milupa-ga-2-prima/](https://www.nestlehealthscience.com/vitaflo/conditions/protein-metabolism/ga/ga-express-hcp) (data dostępu 10.12.2020 r.),  
<https://www.nestlehealthscience.com/vitaflo/conditions/protein-metabolism/ga/ga-express-hcp> (data dostępu 10.12.2020 r.),  
<https://www.nestlehealthscience.co.uk/vitaflo/conditions/protein-metabolism/glutaric-aciduria-type-1/ga-gel-hcp> (data dostępu: 10.12.2020 r.)