



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko 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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- 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,
- we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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 dziedziczonym 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. Częstość występowania acydurii glutarowej typu I szacuje się na 1:40 000 – 1:80 000, ale nie odnaleziono danych dotyczących Polski. U 75% chorych na GA I w wieku niemowlęcym obserwuje się makrocefalię, zanik czołowo-ciemieniowy, destrukcję prądkową. U dzieci występuje hipotonia oraz drażliwość. U niektórych osób objawy nie występują. W przypadku dzieci niezdiagnozowanych, pierwszy przełom encefalopatyczny występuje pomiędzy 3. a 36. miesiącem życia i zazwyczaj jest związany z gorączką, przebytych szczepieniem lub zabiegiem chirurgicznym. Przełom encefalopatyczny charakteryzuje się hipotonią, utratą zdolności motorycznych i drgawkami, które powodują obustronne uszkodzenia prądkowia z ciężką wtórną dystonią, a 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. Terapia osób chorych obejmuje obecnie stosowanie diety o niskiej zawartości lizyny i tryptofanu (ograniczenie prekursorów kwasu glutarowego) oraz suplementację karnityną. W leczeniu acydurii glutarowej typu I stosowana jest jednocześnie suplementacja L-karnityną i dieta z ograniczeniem lizyny. Wytyczne nie wskazują konkretnych produktów.

Dowody naukowe

W 4 z 5 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 mikro i makroelementów. 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 opisy przypadków.

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 skринingowych noworodków i szybkie wdrożenie złożonego postępowania zmniejszają ryzyko poważnych zaburzeń neurologicznych.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ, w ramach aktualnego zlecenia 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.

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

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.

Główne argumenty decyzji

Według opinii ekspertów, GA1 Anamix Infant to produkt, który pozwala na racjonalizację reżimu dietetycznego, niezbędnego w acyduurii glutarowej, poprawia rokowanie, optymalizuje rozwój. Zapobiega przełomom katabolicznym z regresem rozwoju.

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.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, w leczeniu acyduurii glutarowej typu I stosowana jest jednocześnie suplementacja L-karnityną i dieta z ograniczeniem lizyny. Wytyczne nie wskazują konkretnych produktów do stosowania w analizowanym wskazaniu.

Różne produkty sprowadzane z zagranicy dla pacjentów z acyduurią typu I nie stanowią dla siebie technologii alternatywnych. Obecnie brak jest innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o zbliżonym

składzie i przeznaczeniu, które są dostępne dla pacjentów na rynku polskim.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 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.), z uwzględnieniem opracowania 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 grudnia 2020 r.