



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Phlexy-Vits
we wskazaniach:
glikogenoza Ib, argininobursztynuria
oraz deficyt transportera glukozy GLUT-1**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.15.2023

Data ukończenia: 12 października 2023 r.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GIS	Główny Inspektorat Sanitarny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
KD	Dieta ketogeniczna/ketogenna
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NE	Równoważnik niacyny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RE	Równoważnik retinolu
Technologia	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
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
α-TE	Równoważnik α-tokoferolu

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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: dane osobowe (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji	9
4. Interwencja oceniana	11
4.1. Technologia oceniana	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	13
5. Opinie ekspertów klinicznych	14
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych	17
6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	17
6.2. Alternatywne technologie medyczne.....	21
6.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	23
7. Wskazanie dowodów naukowych	24
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	24
7.2. Opis badań włączonych do analizy	24
7.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa.....	25
7.4. Dodatkowe informacje.....	26
7.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	27
7.6. Komentarz do analizy klinicznej.....	27
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	29
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	29
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce	30
9. Kluczowe informacje i wnioski	32
10. Źródła.....	35
11. Załączniki.....	37
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	37
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	42

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)
i znak pisma zlecającego

07.09.2023
PLD.45341.934.2023.1.KSz

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Phlexy-Vits Sachets, proszek doustny,
- Phlexy-Vits, tabletki

srowadzane z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 r., poz. 2301, z późn. zm.)

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. 2023 r., poz. 826, 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

Analizowana technologia medyczna:

- Phlexy-Vits Sachets, proszek doustny, 30 saszetek, saszetki 7 g;
- Phlexy-Vits, tabletki, 180 tabl.

Do finansowania we wskazaniach:

- glikogenoza Ib,
- argininobursztynuria,
- deficyt transportera glukozy GLUT-1

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 06.09.2023 r., znak PLD.45341.934.2023.1.KSz (data wpływu do AOTMiT: 07.09.2023 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. 2023 r., poz. 826, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Phlexy-Vits Sachets, proszek doustny;
- Phlexy-Vits, tabletki

we wskazaniach: glikogenoza lb, argininobursztynuria oraz deficyt transportera glukozy GLUT- 1.

Phlexy-Vits Sachets (proszek doustny) oraz Phlexy-Vits (tabletki) sprowadzane są z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 r., poz. 2301, z późn. zm.).

Do pisma zlecającego MZ dołączono informację, zgodnie z którą w okresie październik 2022 r. – wrzesień 2023 r. wydano zgody na refundację 4 opakowań zbiorczych po 30 saszetek produktu Phlexy-Vits Sachets oraz 3 opakowań po 180 tabletek środka Phlexy-Vits. Wydane zgody dotyczyły 2 pacjentów.

Dodatkowo, w rozmowie telefonicznej z przedstawicielem MZ uzyskano informację o kolejnych dwóch pacjentach oczekujących na wydanie zgody na refundację śsspż Phlexy-Vits. Ponadto ustalono, że wszyscy pacjenci, których dotyczy zlecenie są w wieku powyżej 11 lat. Wskazano, że poza wnioskowanymi środkami, dla powyższych 4 pacjentów sprowadzane są śsspż: Glycosade, Keyo, KeyQuick, Betaquik, MCT Procal, Ketocal, Dialamine, FruitiVits.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. Glikogenoza IB

Definicja

Glikogenoza typu 1 (inaczej choroba spichrzania glikogenu, ang. *glycogen storage diseases*, GSD) spowodowana niedoborem glukozy-6-fosfatazy, należy do niejednorodnej grupy chorób cechujących się spichrzaniem glikogenu. Jest to choroba genetyczna, dziedziczona autosomalnie recesywnie.

ICD-10: E74.0 – Choroba spichrzeniowa glikogenu

Etiologia i patogenez

Przyczyną GSD typu I jest defekt kompleksu glukozy-6-fosfatazy, kluczowego etapu regulacji glikemii. Mutacje w genie G6PC (17q21) powodują deficyt podjednostki katalitycznej G6P-alfa ograniczonej do ekspresji w wątrobie, nerkach i jelitach (typ a), a mutacje w genie SLC37A4 (11q23) powodują deficyt powszechnie wyrażanego G6P transporter (G6PT) lub translokaza G6P (typ b). W wyniku tego niedoboru glukozy-6-fosforan nie może przedostać się do mikrosomów (w błonie mikrosomalnej znajduje się glukozy-6-fosfataza).

Epidemiologia

Częstość występowania wszystkich typów glikogenoz w populacji wynosi 1:20-40 000 w zależności od typu glikogenozy. Roczna zapadalność na GSD w chwili urodzenia wynosi około 1/100 000.

Objawy kliniczne i przebieg naturalny

Choroba może objawiać się po urodzeniu w postaci powiększenia wątroby lub objawami szybko wywołanej hipoglikemii (częściej, w wieku od trzech do czterech miesięcy). U pacjentów występują: powiększenie wątroby, opóźnienie wzrostu, osteopenia, czasami osteoporoza. Cechuje ich okrągła twarz z pełnymi policzkami, nefromegalia i częste krwawienie z nosa spowodowane dysfunkcją płytek krwi. Ponadto w GSD Ib infekcje i nieswoiste zapalenie jelit wynikają z neutropenii i dysfunkcji neutrofilów. Do późnych powikłań należą: gruczolaki (rzadziej rak wątroby) oraz białkomocz (rzadziej niewydolność nerek).

Diagnostyka

Rozpoznanie stawia się na podstawie obrazu klinicznego oraz poziomu glikemii i mleczanu po posiłku (hiperglikemia i hipolaktacydemia) oraz po 3–4 godzinach postu (hipoglikemia i hiperlaktacydemia). Obserwuje się zwiększone stężenie kwasu moczowego, trójglicerydów i cholesterolu w surowicy oraz brak odpowiedzi glikemicznej na glukagon. Molekularne badania genetyczne umożliwiają potwierdzenie diagnozy. Biopsja wątroby do pomiaru aktywności G6P jest coraz rzadziej stosowana.

Diagnostyka różnicowa obejmuje inne glikogenozy, w szczególności glikogenozę spowodowaną niedoborem enzymu odgałęziającego glikogen (niedobór GDE), ale w tym przypadku glikemia i poziom mleczanów są wysokie po posiłku i niskie na czczo.

Leczenie

Celem leczenia GSD I jest utrzymanie normoglikemii i zapobieganie odległym powikłaniom (wątrobowym, nerkowym, zahamowaniu wzrastania). Zalecenia dietetyczne we wszystkich typach glikogenozy eliminują podaż cukru i ograniczają podaż tłuszczu, głównie zwierzęcego. Pacjenci z glikogenozą mają ściśle rozpisaną podaż surowej skrobi kukurydzianej, która zależy od typu glikogenozy i masy ciała. W GSD pacjenci muszą przyjmować skrobię kukurydzianą regularnie w ciągu całej doby (GSD I) lub nocą (pozostałe typy GSD). Skrobia rozpuszczana jest w wodzie lub dozwolonym mleku i wypijana po każdym posiłku, przed snem i w nocy (jako posiłek nocny). Postępowanie dietetyczne ma na celu uniknięcie hipoglikemii (częste posiłki, nocne żywienie dojelitowe przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, a później doustne dodanie niegotowanej skrobi), kwasicy (ograniczone spożycie fruktozy i galaktozy, doustna suplementacja wodorowęglanami), hipertriglicerydemii (dieta, cholestyramina, statyny), hiperurykemii (allopurinol) i powikłań ze strony wątroby. W przypadku wykrycia mikroalbuminurii należy rozpocząć leczenie nerek za pomocą inhibitorów enzymów konwertujących. W przypadku wystąpienia osteoporozy może być wymagane podawanie bisfosfonianów. Przeszczep wątroby, wykonany w przypadku złej kontroli metabolicznej lub raka wątrobowokomórkowego, koryguje hipoglikemię, ale zajęcie nerek może nadal postępować, a neutropenia nie zawsze zostaje skorygowana w przypadku glikogenozy typu Ib.

Przeszczep nerki można wykonać w przypadku ciężkiej niewydolności nerek. W kilku przypadkach wykonano jednocześnie przeszczepy wątroby i nerki.

Rokowanie

Przy odpowiednim leczeniu długość życia pacjentów jest zbliżona do obserwowanej w populacji ogólnej.

Źródło: Orpha.net: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=645 (data dostępu: 26.09.2023 r.); Szymańska 2021

3.1.2. Argininobursztynuria

Definicja

Argininobursztynuria (inaczej kwasica argininobursztynianowa, ang. Argininosuccinic Aciduria, AS) jest wrodzoną chorobą metaboliczną, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny.

ICD-10: E72.2 – Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego

Etiologia i patogenez

Przyczynę argininobursztynurii stanowi defekt enzymu liazy argininobursztynianowej (ASL), który konwertuje argininobursztynian do argininy i fumaranu. W przypadku AS dochodzi do mutacji w genie kodującym ASL, znajdującym się na chromosomie 7 (7cen-q11.2). Deficyt ASL powoduje kumulację w organizmie amoniaku i kwasu argininobursztynowego.

Epidemiologia

Szacuje się, że częstość występowania w populacji wynosi 1:70 000 – 218 000 żywych urodzeń. Argininobursztynuria jest drugim najczęstszym zaburzeniem cyklu mocznikowego, po niedoborze transkarbamylazy ornitynowej (niedobór OTC).

Objawy kliniczne i przebieg naturalny

AS może pojawiać się w okresie noworodkowym lub późniejszym. W postaci noworodkowej pierwsze objawy kliniczne pojawiają się po kilku dniach spożywania białka. W najcięższej noworodkowej postaci AS dochodzi do ostrego zatrucia amoniakiem, które objawia się głównie dysfunkcją ośrodkowego układu nerwowego (wymioty, drgawki, senność, śpiączka), odmową karmienia, wymiotami, przyspieszonym oddechem i zasadowicą oddechową, a w konsekwencji śmiercią. AS o późnym początku jest zwykle wywoływana przez ostrą infekcję, stres lub spożyciem dużej ilości białka. W postaciach niemowlęcej i przewlekłej dominuje opóźniony rozwój psychoruchowy, upośledzenie umysłowe, brak łaknienia, napady wymiotów, ataksja, drgawki, hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze oraz hepatomegalia. Charakterystyczną cechą AS są jasne, cienkie, kruche włosy.

Diagnostyka

W badaniach laboratoryjnych surowicy obserwuje się wysoki poziom amoniaku, glutaminy, cytruliny oraz znaczny wzrost stężenia kwasu argininobursztynowego w surowicy, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym.

Leczenie

Leczenie stwierdzonej ostrej hiperamonemii polega na ograniczeniu podaży białka i podawaniu dożylnie lipidów, glukozy i insuliny (jeśli to konieczne) oraz przyspieszeniu wydalania amoniaku poprzez podawanie benzoesu sodu i fenylomaślanu sodu. Brak poprawy wymaga rozpoczęcia dializy otrzewnowej lub hemodializy. W postaciach przewlekłych stosowana jest suplementacja argininy i ograniczenie podaży białka. Chorym na AS zaleca się unikanie znieczulenia ogólnego, ze względu na możliwy wzrost poziomu amoniaku po zastosowaniu anestetyków wziewnych.

Rokowanie

Wczesne rozpoznanie i leczenie pozwalają na uniknięcie epizodów hiperamonemii. Długotrwałe powikłania (upośledzenia funkcji neuropoznawczych, choroby wątroby i nadciśnienie tętnicze) są częste i mają negatywny wpływ na długość i jakość życia.

Źródło: Argininosuccinate Lyase Deficiency: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51784/> (data dostępu: 26.09.2023 r.); Orpha.net: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=459&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Argininosuccinate-Lyase-Deficiency&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Argininosuccinic-aciduria&title=Argininosuccinic%20aciduria&search=Disease_Search_Simple_](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=459&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Argininosuccinate-Lyase-Deficiency&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Argininosuccinic-aciduria&title=Argininosuccinic%20aciduria&search=Disease_Search_Simple_) (data dostępu: 26.09.2023 r.); Erez 2012

3.1.3. Niedobór transportera glukozy typu 1

Definicja

Zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (GLUT-1) to rzadkie, genetyczne zaburzenie metaboliczne, charakteryzujące się niedoborem białka, dzięki któremu glukoza przekracza barierę krew-mózg.

ICD-10: G93.4 – Encefalopatia, nieokreślona.

Etiologia i patogenez

Mutacja genu SLC2A1 dziedziczona autosomalnie dominująco lub rzadziej recesywnie, powoduje zespół niedoboru GLUT-1. Choroba ta może również pojawić się na skutek spontanicznej mutacji, która nie jest dziedziczona. Mutacja SLC2A1 skutkuje niższą zawartością białka GLUT-1 (transporter glukozy przez barierę krew mózg oraz erytrocytów). W konsekwencji organizm nie jest zdolny do transportu wystarczającej ilości glukozy przez barierę krew-mózg, przez co mózg nie może prawidłowo funkcjonować i rozwijać się.

Epidemiologia

Częstość występowania zespołu niedoboru GLUT-1 jest szacowana na ok 1:25 000 do 1:80 000. Dotyka ona w tym samym stopniu chłopców i dziewcząt.

Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem tego zaburzenia są drgawki (epilepsja), które zazwyczaj pojawiają się w ciągu pierwszych kilku miesięcy życia. U części pacjentów mogą one nie występować. Dodatkowe objawy obejmują: zaburzenia w ruchach oczu-głowa, zaburzenia ruchów ciała, opóźnienie rozwoju (np. mózgu i czaszki, co powoduje małogłowie) i różnego rodzaju upośledzenia poznawcze, niewyraźne wypowiedzi i nieprawidłowości językowe. Zespół niedoboru GLUT-1 klasyfikuje się jako encefalopatię padaczkową, czyli grupę chorób, w których napad padaczkowy związany jest z progresywną dysfunkcją psychomotoryczną.

Diagnostyka

Rozpoznanie choroby dokonuje się na podstawie objawów, szczegółowej historii choroby, dokładnej oceny klinicznej i specjalistycznych testów. Chorobę potwierdza się molekularnymi testami genetycznymi.

Leczenie i rokowanie

Osoby z zespołem niedoboru GLUT-1 nie odpowiadają na leczenie tradycyjnymi lekami przeciwpadaczkowymi, ale z sukcesem mogą być leczone dietą ketogenną. Dieta ketogenna charakteryzuje się wysoką zawartością tłuszczu i niską zawartością węglowodanów oraz odpowiednią dla wieku zawartością białka. Określa się w niej tzw. proporcję ketogeniczną (4:1, 3:1, 2:1), czyli wagowy stosunek tłuszczu do łącznej ilości białek i węglowodanów. Redukcja spożycia glukozy, a co za tym idzie podwyższony poziom ciał ketonowych, uruchamia szereg złożonych procesów biochemicznych, hormonalnych, a nawet genetycznych, które poprzez zwiększenie mitochondrialnych rezerw energetycznych, zmniejszenie stresu związanego z wolnymi rodnikami, wzmacnianie mechanizmów hamujących (GABA) i hamowanie pobudzających (glutaminian), mają działanie neuroprotecyjne, hamujące epileptogenezę oraz przeciwdrgawkowe.

Źródło: Raport nr: OT.4311.24.2020 FruitiVits, Orpha.net: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10999&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=GLUT1-deficiency-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Classic-glucose-transporter-type-1-deficiency-syndrome&title=Classic%20glucose%20transporter%20type%201%20deficiency%20syndrome&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10999&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=GLUT1-deficiency-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Classic-glucose-transporter-type-1-deficiency-syndrome&title=Classic%20glucose%20transporter%20type%201%20deficiency%20syndrome&search=Disease_Search_Simple) (data dostępu: 12.10.2023 r.)

3.2 Liczebność populacji

W trakcie prac nad raportem uzyskano dane z bazy NFZ za lata 2014-2022, dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg kodów ICD-10:

- E74.0 – Choroba spichrzeniowa glikogenu,
- E72.2 – Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego,
- G93.4 – Encefalopatia, nieokreślona.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 1. Liczba osób (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem wg kodów ICD-10: E74.0, E72.2 oraz G93.4 wg danych NFZ

Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym ICD-10:		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
E74.0	≥ 11 lat	79	97	90	92	70	84	92	105	132
	< 11 lat	31	35	27	28	21	25	33	35	31
E72.2	≥ 11 lat	263	332	274	262	357	437	306	404	248
	< 11 lat	80	74	87	82	71	68	54	60	77
G93.4	≥ 11 lat	3624	3481	3587	3528	3599	3962	4000	4544	5457
	< 11 lat	1812	1640	1695	1664	1189	1123	917	951	949

Glikogenoza Ib (ICD-10: E.74.0), argininobursztynuria (ICD-10: E.72.2) oraz niedobór transportera glukozy typu 1 (ICD-10: G.93.4) są to choroby rzadkie. Zawierają się one w kodach, do których zaliczone są również inne jednostki chorobowe, co utrudnia oszacowanie rzeczywistej liczby osób chorych na poszczególne schorzenia.

W celu weryfikacji liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce z wnioskowanymi wskazaniem. Szczegółowe dane wskazane w opiniach eksperckich przedstawia tabela poniżej.

Tabela 2. Liczebność populacji wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr n. med. Dariusz Rokicki Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych
glikogenoza Ib		
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Brak danych</i>	15
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<i>Brak danych</i>	1-2
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	<i>Brak danych</i>	0
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<i>Brak rejestru</i>	<i>Inf. własne</i>
Argininobursztynuria		
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Brak danych</i>	8
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<i>Brak danych</i>	1-2
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	<i>Brak danych</i>	0
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<i>Brak rejestru</i>	<i>Inf. własne</i>
deficyt transportera glukozy GLUT-1		
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Ok. 60-80*</i>	<i>nieznana</i>
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<i>Brak danych</i>	<i>nieznana</i>
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	<i>Brak danych</i>	0
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<i>*pacjenci zdiagnozowani, leczeni w różnych ośrodkach w Polsce; szacunki własne</i>	<i>Inf. własne</i>

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana

Tabela 3. Informacje dotyczące ocenianej technologii lekowej

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	<ul style="list-style-type: none"> Phlexy-Vits Sachets, proszek doustny, 30 saszetek, saszetki 7 g; Phlexy-Vits, tabletki, 180 tabl.
Skład jakościowy i ilościowy	<p>Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego w postaci proszku do przygotowania pasty oraz tabletki doustne.</p> <p>Każda saszetka (7 g) produktu Phlexy-Vits Sachets dostarcza 0,2 kcal, 0,02 białka, 0,04 g węglowodanów, 0,0 g tłuszczu, 2664 IU witaminy A, 400 IU witaminy D, 13,5 IU witaminy E, 50 mg witaminy C, 70 µg witaminy K, 1,2 mg tiaminy, 1,4 mg ryboflawiny, 20 mg niacyny, 1,6 mg witaminy B₆, 700 µg kwasu foliowego, 5 µg witaminy B₁₂, 150 µg biotyny, 5 mg kwasu pantotenowego, <0,35 mg chloru, 1000 mg wapnia, 775 mg fosforu, 300 mg magnezu, 15,1 mg żelaza, 1505 µg miedzi, 11,1 mg cynku, 1,5 mg manganu, 150 µg jodu, 70 µg molibdenu, 75 µg seleniu, 30 µg chromu, 8,8 mg sodu i <1,4 mg potasu.</p> <p>Każda tabletkę produktu Phlexy-Vits tabletki dostarcza 1,2 kJ, 0,3 kcal, 0,01 g węglowodanów, 0,03 g tłuszczu, 0,4 g błonnika, 533 IU witaminy A, 80 IU witaminy D, 2,7 IU witaminy E, 10 mg witaminy C, 14 µg witaminy K, 0,24 mg tiaminy, 0,3 mg ryboflawiny, 4 mg niacyny, 0,32 mg witaminy B₆, 140 µg kwasu foliowego, 1 µg witaminy B₁₂, 30 µg biotyny, 1 mg kwasu pantotenowego, <0,3 mg chloru, 200 mg wapnia, 155 mg fosforu, 60 mg magnezu, 3 mg żelaza, 301 µg miedzi, 2,2 mg cynku, 0,3 mg manganu, 30 µg jodu, 14 µg molibdenu, 15 µg seleniu i 6 µg chromu.</p>
Postać farmaceutyczna	<ul style="list-style-type: none"> Phlexy-Vits Sachets, proszek doustny, saszetki; Phlexy-Vits, tabletki.
Droga podania	podanie doustne
Wskazania	Produkt przeznaczony do stosowania uzupełniającego w restrykcyjnych dietach terapeutycznych u starszych dzieci (od 11 lat) i dorosłych jako źródło witamin, minerałów i pierwiastków śladowych. Należy stosować wyłącznie pod nadzorem lekarza.
Dawkowanie	Saszetki: Nie wskazano. Tabletki: dzienna dawka dla dzieci >11 r.ż. i dorosłych – 5 tabletek.
Przygotowanie	Dotyczy Phlexy-Vits Sachets: Zmieszaj zawartość saszetki z 45 ml wody, lemoniady lub soku do powstania gładkiej masy. Dodaj dodatkową ilość płynu, aby uzyskać całkowitą objętość 100-150 ml i mieszaj aż do dokładnego wymieszania. Rozcieńczenie można dostosować do własnego gustu.
Podmiot odpowiedzialny	Nutricia North America P.O. Box 117 Gaithersburg Maryland 20884 USA

Źródło: ulotka Phlexy-Vits Sachets, ulotka Phlexy-Vits tabletki

Tabela 4. Skład środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Phlexy-Vits

Składnik	Jednostka	Saszetki		Tabletki		
		W 100 g	W 1 saszetce 7 g	W 100 g	W 5 tabletkach*	W 1 tabletkce^
Energia	kJ	63	4	237	20,4	4,08
	kcal	15	1	59	5,1	1,02
Odpowiednik białka	g	0,3	0,02	0	0	0
Węglowodany	g	0,5	0,04	0,6	0,05	0,01
- w tym cukry	g	0,5	0,04	0,4	0,03	0,01
Tłuszcze	g	0	0	1,6	0,14	0,03
- w tym tłuszcze nasycone	g	Bd	bd	1,5	0,13	0,03
Błonnik	g	5,8	0,4	21	1,8	0,4
Witaminy						
Witamina A	µg RE	11 430	800	9 295	800	160

Składnik	Jednostka	Saszetki		Tabletki		
		W 100 g	W 1 saszetce 7 g	W 100 g	W 5 tabletkach*	W 1 tablette [^]
Witamina D	µg	143	10	116	10	2
Witamina E	mg	192,3	13,5	156	13,5	2,7
	mg α-TE	129	9,0	104	9	1,8
Witamina C	mg	715	50,0	580	50	10
Witamina K	µg	1 000	70,0	812	70	14
Tiamina	mg	17,1	1,2	14,1	1,2	0,24
Ryboflawina	mg	20	1,4	16,5	1,4	0,28
Niacyna	mg	286	20	232	20	4
	mg NE	286	20	232	20	4
Witamina B ₆	mg	22,9	1,6	18,8	1,6	0,32
Kwas foliowy	µg	10 000	700	8 120	700	140
Witamina B ₁₂	µg	71,5	5,0	58	5	1
Biotyna	µg	2 143	150	1 739	150	30
Kwas pantoteinowy	mg	71,5	5,0	58	5	1
Minerały						
Sód	mg	125	8,8	0	0	0
	mmol	5,4	0,4	-	-	-
Potas	mg	<20	<1,4	0	0	0
	mmol	<0,5	<0,04	-	-	-
Chlorek	mg	<5	<0,35	<30	<3	<0,6
	mmol	<0,01	<0,01	<1	<0,1	<0,02
Wapń	mg	14 286	1 000	11 595	1 000	200
	mmol	356	25	289	24,9	4,98
Fosfor	mg	11 072	775	8 985	775	155
	mmol	357	25	294	25	5
Magnez	mg	4 286	300	3 480	300	60
	mmol	176	12,3	143	12,4	2,48
Pierwiastki śladowe						
Żelazo	mg	215	15,1	175	15,1	3,02
Cynk	mg	158	11,	129	11,1	2,22
Miedź	mg	21,5	1,5	17,45	1,5	0,3
Mangan	mg	21,5	1,5	17,6	1,5	0,3
Molibden	µg	1000	70	812	70	14
Selen	µg	1072	75	870	75	15
Chrom	µg	429	30	348	30	6
Jod	µg	2143	150	1740	150	30

* 5 tabletek = porcja dzienna dla dzieci powyżej 11. roku życia i dorosłych (5 tabletek = 8,6g)

[^] obliczone przez analityków Agencji

Skróty: α-TE – równoważnik α-tokoferolu; NE – równoważnik niacyny

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Phlexy-Vits nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja wystąpiła łącznie do pięciu ekspertów klinicznych z prośbą o przygotowanie opinii dotyczących stosowania wnioskowanego preparatu w analizowanych wskazaniach. Do momentu ukończenia pracy nad niniejszym raportem otrzymano dwie opinie.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Tabela 5. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie		Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr n. med. Dariusz Rokicki Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych
Technologie opcjonalne	glikogenoza Ib	<ul style="list-style-type: none"> - Dieta bezlaktozowa i bezfruktozowa, częste karmienia - Polimery glukozy/surowa skrobia kukurydziana - G-CSF 	<ul style="list-style-type: none"> - Dieta - empagliflozyna
	Argininobursztynuria	<ul style="list-style-type: none"> - Dieta z ograniczeniem białka naturalnego - L-Arginina po lub iv - Benzoesan sodu po lub iv - Fenylomaślan sodu/fenylomaślan glicerolu - Transplantacja wątroby 	<ul style="list-style-type: none"> - Dieta - Benzoesan na - Ravicti
	deficyt transportera glukozy GLUT-1	<ul style="list-style-type: none"> - Dieta ketogenna - Leki przeciwpadaczkowe 	<ul style="list-style-type: none"> - Dieta ketogenna
Technologia najtańsza	glikogenoza Ib	-	<ul style="list-style-type: none"> - Dieta - empagliflozyna
	Argininobursztynuria	-	<ul style="list-style-type: none"> - Dieta - Beznoesan na - Ravicti
	deficyt transportera glukozy GLUT-1	-	-
Technologia najskuteczniejsza	glikogenoza Ib	-	<ul style="list-style-type: none"> - Dieta - empagliflozyna
	argininobursztynuria	-	<ul style="list-style-type: none"> - Dieta - Beznoesan na - Ravicti
	deficyt transportera glukozy GLUT-1	-	<ul style="list-style-type: none"> - Dieta ketogenna
Proszę wskazać sposób dawkowania preparatu Phlexy-Vits saszetki i Phlexy-Vits tabletki.		Dawkowanie jest ustalane indywidualnie dla pacjenta w oparciu o jego aktualny stan kliniczny, wiek, masę ciała oraz istniejące ryzyko niedoborów pokarmowych w czasie leczenia dietetycznego. Sugerowana dawka w przypadku saszetek wynosi 7 gramów dziennie, a w przypadku tabletek – 5 tabl., dla dzieci powyżej 11 roku życia i dorosłych. Dawka ta może wymagać zmniejszenia, jeśli witaminy, związki mineralne i pierwiastki śladowe dostarczane są w diecie z innych źródeł.	Doustnie

Pytanie		Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr n. med. Dariusz Rokicki Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych
W jakiej terapii stosowany jest preparat Phlexy-Vits? W skojarzeniu z jaką terapią (np. dietetyczną) stosowany jest produkt Phlexy-Vits?		<i>Preparat Phlexy Vits występuje w formie saszetek i tabletek, jest żywnością specjalnego przeznaczenia medycznego do stosowania pod nadzorem medycznym. Jest to skoncentrowany preparat witaminowo-mineralny, który stosowany jest w celu uzupełnienia restrykcyjnych diet terapeutycznych (np. diety ketogennej w GLUT1DS, diety z ograniczeniem białka w argininobursztynurii, dieta z ograniczeniem cukrów prostych i zwiększonym udziałem węglowodanów złożonych, w tym skrobi kukurydzianej w glikogenozie Ib) w związku odżywcze. Zalecany jest od 11 r.ż. dla dzieci oraz dorosłych.</i>	<i>Ja przynajmniej nie stosuję. Nie widzę potrzeby podawać drogą mieszanke witamin u omawianych pacjentów. Jeśli dojdzie do niedoborów witaminowych (nie obserwowaliśmy tego), to podałbym pojedyncze deficytowe witaminy, przemyślał przyczyny lub dał Vibovit. Tanie i tak samo skutecznie.</i>
Proszę wskazać w jakich populacjach mogą być stosowane preparaty Phlexy-Vits (np. u dzieci od jakiego wieku)?	a) saszetki	<i>dzieci powyżej 11. roku życia i dorośli</i>	<i>u pacjentów z niedoborem witamin lub jako prewencja, niezależnie, czy ma argininobursztynurię, czy nie (ale podałbym tańszy preparat)</i>
	b) tabletki	<i>dzieci powyżej 11. roku życia i dorośli</i>	<i>u pacjentów z niedoborem witamin lub jako prewencja, niezależnie, czy ma argininobursztynurię, czy nie (ale podałbym tańszy preparat)</i>
Jak długo można/należy prowadzić terapię tym preparatem?		<i>Terapia może być prowadzona przewlekle. Tak długo, jak wymaga tego stan kliniczny pacjenta. Restrykcyjne leczenie dietetyczne może przyczyniać się do niedoborów żywieniowych, dlatego zachodzi konieczność prowadzenia stałej suplementacji.</i>	<i>Zakładając, że sama choroba uwarunkowana genetycznie jest wskazaniem do podaży tych właśnie witamin, to całe życie – przecież nie wyleczymy choroby genetycznej.</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		<i>Dostępne na rynku suplementy diety nie mają statusu leku lub żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, nieznana jest ich jakość i bezpieczeństwo stosowania.</i>	<i>Nie ma</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?		<i>Skrócenie czasu realizacji wniosków na import docelowy.</i>	<i>Reorganizacja od dołu do góry.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.		<i>Długie terminy realizacji preparatów dostępnych w procedurze importu docelowego, co może opóźnić rozpoczęcie leczenia.</i>	<i>Poza nieuzasadnionymi wydatkami to żadne.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?		<i>Nie identyfikuje takowych.</i>	<i>Nie widzę.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?		<i>Nie identyfikuję takowych.</i>	<i>Żadne</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?		<i>Nie identyfikuję takowych.</i>	<i>Żadna z tych grup nie skorzysta na jedzeniu tego preparatu.</i>

Pytanie		Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr n. med. Dariusz Rokicki Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniach podanym na początku formularza, wnioskowana technologia:	a) powinna być finansowana ze środków publicznych	Zasadna jest refundacja preparatu w przypadku stanów klinicznych wymagających restrykcyjnego leczenia dietetycznego, ponieważ zmniejszy on ryzyko niedoborów pokarmowych, a tym samym poprawi stan kliniczny pacjenta. A dostępne na rynku polskim suplementy diety witaminowo-mineralne nie mają statusu żywności specjalnego przeznaczenia medycznego. Preparatem alternatywnym, o podobnym składzie jest Fruitivits (Vitaflo), jednak jest on dostępny na import docelowy.	Nie powinna
	b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych	-	TAK!!! nieuzasadniona w żadnej mierze
Inne uwagi		-	Jeśli dieta jest prowadzona poprawnie, to nie powinno dochodzić do niedoborów witaminowych. Załóżmy, że do nich dochodzi; dlaczego ma być refundacja w argininobursztynurii, a nie np. w deficycie OTC (bliźniacza choroba)? Dlaczego prosta mieszanka witamin ma tyle kosztować (w serwisach internetowych 120 USD za paczkę)? Nasz rodzimy Vibovit jest dalece tańszy, i nie ma dowodów, że gorszy.

W celu doprecyzowania wątpliwości, jakie pojawiły się podczas prac nad raportem, zwrócono się z dodatkowymi pytaniami do Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, prof. Sykut-Cegielskiej:

- Czy preparat FruitiVits może być komparatorem dla produktu Phlexy-Vits?

Tak, z wyjątkiem zakresu wiekowego, bo Fruitivits jest od 3 lat życia, a Phlexy-Vits - od lat 11.

- W przypadku wydania pozytywnej opinii na import produktu Phlexy-Vits proszę o wskazanie ilu pacjentów może stosować wnioskowany preparat w podziale na wskazania (lub łącznie).

Potencjalnie większość pacjentów pozostających na różnych dietach restrykcyjnych (tj. z ograniczeniem białek lub węglowodanów lub tłuszczów) powinni mieć zapewnioną właściwą dla wieku zawartość w diecie składników odżywczych jak witaminy czy substancje mineralne. Dlatego poza trzema wskazaniami ujętymi w kwestionariuszu, Phlexy-Vits może być wnioskowany w wielu innych wrodzonych wadach metabolizmu.

Ekspertki zgodnie wskazali konieczność stosowania odpowiednio dopasowanej diety jako terapii w analizowanych wskazaniach. Wymieniono również leki (np. leki przeciwpadaczkowe, empagliflozyna) i interwencje (transplantacja wątroby), które mogą być stosowane w leczeniu pacjentów. W kontekście stosowania środka Phlexy-Vits prof. Sykut-Cegielska wskazała, że preparat można stosować u chorych stosujących restrykcyjne diety (np. diety ketogennej w GLUT1DS, diety z ograniczeniem białka w argininobursztynurii, dieta z ograniczeniem cukrów prostych i zwiększonym udziałem węglowodanów złożonych, w tym skrobi kukurydzianej w glikogenozie Ib), w celu uzupełnienia w związku odżywcze, natomiast dr Rokicki podkreślił, że (...) *jeśli dojdzie do niedoborów witaminowych (nie obserwowaliśmy tego), to podałbym pojedyncze deficytowe witaminy, przemyślał przyczyny lub dał Vibovit. Tanie i tak samo skuteczne.* Prof. Sykut-Cegielska zaznacza, że dostępne na rynku suplementy diety nie mają statusu leku lub żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, nieznana jest ich jakość i bezpieczeństwo stosowania. Dodatkowo wskazuje, że zasadna jest refundacja preparatu w przypadku stanów klinicznych wymagających restrykcyjnego leczenia dietetycznego, ponieważ zmniejszy on ryzyko niedoborów pokarmowych, a tym samym poprawi stan kliniczny pacjenta (...). Dr Rokicki zgłosił dodatkowo uwagę dotyczącą dostępności preparatu w innych (zbliżonych) wskazaniach.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

W dniach 25-26.09.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w: glikogenozie Ib, argininobursztynurii oraz deficycie transportera glukozy GLUT-1.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką i gastroenterologią:
 - Polskie Towarzystwo Dietetyki (PTD), <https://ptd.org.pl/>
 - Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci (PTDK), <http://www.ptzkd.org/new/>
 - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), <http://www.espghan.org/>
 - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
 - North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition (NASPGHAN), <https://naspghan.org/>
- strony towarzystw naukowych związanych z dziedzicznymi chorobami metabolicznymi:
 - British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG), <http://www.bimdg.org.uk/site/index.asp>
 - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI), <https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>
- strony neurologicznych towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND), <https://ptnd.pl/>
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), <https://ptneuro.pl/>
 - International League Against Epilepsy (ILAE), <https://www.ilae.org/>
 - Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE), <http://www.epilepsy.org.pl/>
 - European Academy of Neurology (EAN), <https://www.ean.org>
 - Child Neurology Society (CNS), <https://www.childneurologysociety.org/>
 - American Academy of Neurology (AAN), <https://www.aan.com/>
 - European Paediatric Neurology Society (EPNS), <https://www.epns.info/>
 - American Epilepsy Society (AES), <https://www.aesnet.org>
 - College of Psychiatric & Neurologic Pharmacists (CPNP), <https://cpnp.org>
 - Association of British Neurologists (<https://www.theabn.org/>);
 - European Federation of Neurological Societies (<https://www.efna.net/>)
- inne:
 - Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
 - National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
 - Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com>);
 - The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>).

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: wytyczne, leczenie, zalecenia, rekomendacje, konsensus, stanowisko, guideline, treatment, management, recommendation, consensus, statement, practice, glikogenoza (Ib, 1b, typu Ib, 1b), glycogen storage disease, glycogenosis (type Ib, 1b), GSD, von Gierke disease,

argininobursztynuria, argininosuccinicaciduria, argininosuccinate lyase deficiency, deficyt transportera glukozy GLUT-1, GLUT-1 Deficiency Syndrome.

Do raportu włączono wytyczne opublikowane po roku 2010 w języku polskim lub angielskim.

W części z odnalezionych dokumentów wskazano na konieczność suplementacji witamin, minerałów i pierwiastków śladowych, jednak w żadnym nie podano konkretnych preparatów możliwych do zastosowania w poszczególnych jednostkach chorobowych.

Odnaleziono trzy dokumenty odnoszące się do zaleceń dietetycznych i leczenia glikogenozy typu Ib – brytyjskie (BIMDG, British Inherited Metabolic Diseases Group 2017/2020), polskie (Zalecenia dietetyczne w pediatrii, Albrecht 2019) i amerykańskie (ACMG, Kishnani 2014).

W rozdziale dot. leczenia wrodzonych chorób metabolicznych w Zaleceniach dietetycznych w pediatrii z roku 2019 (zalecenia polskie, Albrecht 2019) wskazano, że konieczne jest regularne karmienie (również w nocy) oparte na węglowodanach, dieta niskotłuszczowa oraz suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, witaminy C oraz wapnia. W publikacji ACMG 2014 (zalecenia amerykańskie, Kishnani 2014), stanowiącej zalecenia postępowania w przypadku glikogenoz typu I, podkreślono, że ze względu na rygorystyczną postać diety konieczna jest suplementacja multiwitamin, wapnia i witaminy D. W dokumencie opublikowanym przez BIMDG 2017/2020 (British Inherited Metabolic Diseases Group) podkreślono, że w przypadku glikogenoz najważniejsze jest utrzymywanie normoglikemii poprzez stosowanie węglowodanów o powolnym uwalnianiu. Wskazano, że suplementacja witamin i minerałów jest konieczna w przypadku szeregu chorób, w leczeniu których stosowane są specjalistyczne diety, między innymi u pacjentów dotkniętych zaburzeniami magazynowania glikogenu.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla wskazania: glikogenoza Ib

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>BIMDG 2017 (aktualizacja 2020) (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Leczenie dietetyczne GSD:</u> Stosowanie węglowodanów o powolnym uwalnianiu (skrobia kukurydziana/Glycosade), aby zapobiec hipoglikemii i utrzymać normoglikemię.</p> <p><u>Suplementacja witamin i minerałów:</u> Wiele dziedzicznych zaburzeń metabolicznych wymaga leczenia dietetycznego, które może ograniczać spożycie makro- i mikroelementów. Specjalistyczne diety mogą być niekompletne pod względem odżywczym i wymagana jest suplementacja witamin i minerałów, aby zapobiec ich niedoborom.</p> <p>Suplementacja jest konieczna w przypadku schorzeń takich jak: zaburzenia cyklu mocznikowego, zaburzenia przemiany aminokwasów, kwasice organiczne, zaburzenia metabolizmu tłuszczów i zaburzenia magazynowania glikogenu.</p> <p>Dawkowanie zależy od oceny biochemicznej, klinicznej i dietetycznej i powinno być ustalane przez specjalistę. Suplementy witaminowe i mineralne podaje się zwykle raz lub dwa razy dziennie.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<p>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Leczenie glikogenozy typu Ib:</u> - <i>posiłki co 2-3 godziny, w nocy żywienie przez sondę,</i> - <i>maltodekstryny i niegotowana, surowa skrobia kukurydziana,</i> - <i>nie podawać sacharozy i fruktozy, laktoza do 0,5 g/dobę,</i> - <i>węglowodany – 65% zapotrzebowania kalorycznego,</i> - <i>unikaj laktozy,</i> - suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i witaminy C, - suplementacja wapnia, - <i>dieta niskotłuszczowa,</i> - <i>GCSF (czynnik stymulujący granulocyty).</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<p>ACMG 2014 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>	<p>Zalecenia dietetyczne dla GSD Ia i Ib są takie same, jednak u pacjentów z GSD Ib konieczne mogą się okazać kolejne interwencje dietetyczne związane z konsekwencjami neutropenii (np. zapaleniem jelit podobnym do choroby Leśniowskiego-Crohna).</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utrzymanie poziomu glukozy we krwi ≥ 70 mg/dl jest istotne dla dobrej kontroli metabolicznej. Poziom glukozy powinien być utrzymywany na stałym poziomie, aby uniknąć hipoglikemii i wahań poziomu glukozy we krwi. • U niemowląt i dzieci: <ul style="list-style-type: none"> ○ Należy unikać przerw między posiłkami dłuższych niż 3-4 h; ○ Należy jeść niewielkie porcje, unikać lub ograniczać sacharozę, fruktozę i galaktozę, ○ Karmienie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny jest zalecane w sytuacjach awaryjnych i/lub w przypadku nocnego karmienia dożołądkowego (ang. overnight gastric feedings). W przypadku GSD Ib

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>należy zachować szczególną ostrożność podczas chirurgicznego umieszczenia zgłębnika gastrostomijnego (ze względu na podwyższone ryzyko nawracających infekcji w miejscu operacji wynikające z neutropenii).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Należy sprawdzać poziom glukozy we krwi przed karmieniem. ○ Surową, niegotowaną skrobię kukurydzianą można wprowadzić u dzieci w wieku od 6 do 12 miesięcy. ○ Można stosować ciągłe karmienie żołądkowe przez noc. <ul style="list-style-type: none"> • U młodzieży i dorosłych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Należy unikać postu dłuższego niż 5-6 godzin, spożywając surową, niegotowaną skrobię kukurydzianą i/lub korzystając z nocnego karmienia dożołądkowego (ang. overnight gastric feedings); ważne jest, aby nie zmieniać marki skrobi kukurydzianej. W przypadku zmiany konieczne jest monitorowanie stężenia glukozy we krwi po zmianie. ○ Należy planować małe, ale częste posiłki (dystrybucja składników odżywczych: 60-70% węglowodanów, 10-15% białka, <30% tłuszczu); unikać lub ograniczać sacharozę, fruktozę i galaktozę. ○ Konieczne jest regularne monitorowanie poziomu glukozy we krwi, zwłaszcza w okresach wzrostu. • Ze względu na rygorystyczną postać diety konieczna jest suplementacja multiwitamin, wapnia i witaminy D. • Zarówno nadmierne, jak i niedostateczne leczenie jest szkodliwe. Nadmierne leczenie może prowadzić do insulinooporności. • Dobra kontrola poziomu glukozy może ograniczyć następstwa choroby. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>

Skróty: GSD – glikogenoza (glycogen storage disease)

Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się bezpośrednio do postępowania w przypadku argininobursztynurii, a jedynie ogólne zalecanie dotyczące leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego.

W rozdziale dot. leczenia wrodzonych chorób metabolicznych w Zaleceniach dietetycznych w pediatrii z roku 2019 (Albrecht 2019) wskazano, że w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego konieczne jest stałe utrzymywanie anabolizmu białkowego przy dość restrykcyjnej diecie niskobiałkowej i podawanie leków wspomagających usuwanie amoniaku z organizmu. W dokumencie opublikowanym przez BIMDG 2017/2020 (British Inherited Metabolic Diseases Group) podkreślono, że konieczne jest stosowanie diety niskobiałkowej przez całe życie oraz odpowiednia suplementacja, m.in. witamin, minerałów i pierwiastków śladowych. Ponadto wskazano, że suplementacja witamin i minerałów jest konieczna w przypadku szeregu chorób, w leczeniu których stosowane są specjalistyczne diety, między innymi u pacjentów dotkniętych zaburzeniami cyklu mocznikowego.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla wskazania zaburzenia cyklu mocznikowego*

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>BIMDG 2017 (aktualizacja 2020) (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Leczenie dietetyczne zaburzeń cyklu mocznikowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie diety niskobiałkowej przez całe życie. • Suplementacja niezbędnych aminokwasów. • Suplementacja witamin, minerałów i pierwiastków śladowych. • Stosowanie specjalnych produktów o niskiej zawartości białka. • Stosowanie suplementów energetycznych. <p><u>Suplementacja witamin i minerałów:</u></p> <p>Wiele dziedzicznych zaburzeń metabolicznych wymaga leczenia dietetycznego, które może ograniczać spożycie makro- i mikroelementów. Specjalistyczne diety mogą być niekompletne pod względem odżywczym i wymagana jest suplementacja witamin i minerałów, aby zapobiec niedoborom.</p> <p>Suplementacja jest konieczna w przypadku schorzeń takich jak: zaburzenia cyklu mocznikowego, zaburzenia przemiany aminokwasów, kwasice organiczne, zaburzenia metabolizmu tłuszczów i zaburzenia magazynowania glikogenu.</p> <p>Dawkowanie zależy od oceny biochemicznej, klinicznej i dietetycznej i powinno być ustalane przez specjalistę. Suplementy witaminowe i mineralne podaje się zwykle raz lub dwa razy dziennie.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<p>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Zaburzenia cyklu mocznikowego</u></p> <p><u>Leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stale utrzymywanie anabolizmu białkowego przy dość restrykcyjnej diecie niskobiałkowej. • Ograniczenie podaży białka do dolnych granic zalecanych np. przez WHO, przy czym powinno to być białko naturalne zawierające ok. 50% aminokwasów niezbędnych. W razie niepowodzenia można zastąpić połowę białka naturalnego mieszaniną aminokwasów niezbędnych, np. Cyclinex-1 (Abbott), Cyclinex-2 (Abbott), EAA suplement (Vitafo), Essential Aminoacid Mix (Nutricia), WND-1 (Mead Johnson), WND-2 (Mead Jonson).

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Podawanie argininy w dawkach zależnych od defektu: 100–200 mg/kg/dobę w Syntetaza karbamylfosforanowa/transkarbamylaza ornitynowa lub 600 mg/kg/dobę w liaza arginino-bursztynianowa/syntaza arginino-bursztynianowa.</i> • <i>Usuwanie nadmiaru amoniaku benzoesanem sodu: 250–400 mg/kg/dobę lub fenylomaślanem sodu: 250–500 mg/kg/dobę.</i> • <i>Można rozważyć laktulozę jako wiążącą i usuwającą amoniak powstający w jelitach.</i> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</p>

*nie odnaleziono zaleceń odnoszących się bezpośrednio o wskazania argininobursztynemia

Odnaleziono cztery dokumenty odnoszące się do zaleceń dietetycznych i leczenia schorzeń powiązanych z występowaniem epilepsji, w tym wytyczne Glut1DS Group odnoszące się do leczenia deficytu transportera glukozy GLUT-1. W dokumentach NICE 2022, SIGN 2021 oraz BIMDG 2017/2020 wskazano na konieczność stosowania diety ketogenicznej, natomiast nie odniesiono się do stosowania suplementacji witamin i minerałów. W wytycznych Glut1DS Group wskazano na konieczność stosowania diety ketogenicznej oraz suplementacji.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla wskazania: deficyt transportera glukozy GLUT-1

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>NICE 2022 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Leczenie niefarmakologiczne w przypadku schorzeń powiązanych z występowaniem epilepsji:</u> Dieta ketogeniczna (np. deficyt transportera glukozy GLUT-1). <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<p>SIGN 2021 (Szkocja) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Deficyt transportera glukozy GLUT-1:</u> Zalecana jest dieta ketogeniczna, która powinna zostać wprowadzona jak najszybciej po diagnozie (rekomendacja silna). * Dieta ketogeniczna powinna być stosowana przez całe życie. <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i> <i>silne – interwencje powinny być zastosowane, eksperci są przekonani, że w większości przypadków interwencja przyniesie więcej pożytku niż szkody;</i> <i>warunkowe – zaleca się rozważenie zastosowania interwencji, prawdopodobnie przyniesie więcej pożytku niż szkody</i> <i>* zalecana praktyka oparta na doświadczeniu ekspertów</i></p>
<p>Glut1DS Group 2020 (międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała obecność potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><u>Deficyt transportera glukozy GLUT-1</u> Dieta o niskim indeksie glikemicznym nie jest zalecana w postępowaniu z Glut1DS (12/13, 92%*).* Terapia dietą ketogeniczną (KD) jest leczeniem z wyboru w przypadku niedoboru transportera GLUT-1 (Glut1DS), interwencję żywieniową należy rozpocząć jak najwcześniej (13/13, 100%*). Wszyscy eksperci zalecają kontynuowanie KD tak długo, jak toleruje to pacjent. U dzieci w wieku poniżej dwóch lat leczeniem z wyboru jest klasyczna dieta ketogeniczna w proporcji tłuszczu do węglowodanów i białka 3:1. Przeważająca część ośrodków w praktyce kontynuuje klasyczną KD w celu uzyskania wysokiego stopnia ketozy, aby pokryć zapotrzebowanie energetyczne rozwijającego się mózgu. Większość ośrodków uznaje również, że zmodyfikowana dieta Atkinsa (MAD) stanowi dobrą alternatywę dla klasycznej KD dla młodzieży, dorosłych i pacjentów nieprzestrzegających zaleceń (12/13, 92%*).* Suplementy są niezbędne w KD, z wyjątkiem stosowania suplementów karnityny. Aktualne dane dotyczące leków przeciwdrgawkowych w Glut1DS są kontrowersyjne i niewystarczające. Obecnie nie ma podstaw do zalecania jakiegokolwiek leku przeciwdrgawkowego w leczeniu Glut1DS i istnieją przeciwwskazania dotyczące potencjalnych szkodliwych interakcji z KD. Epizody napadów padaczkowych nie odpowiadające na leki przeciwdrgawkowe były leczone kwasem alfa-liponowym (2/13, 15%*), triheptanoiną (8/13, 62%*) i acetazolamid (12/13, 92%*) z zamiarem leczenia. <i>Poziom dowodów naukowych: nie podano</i> <i>Siła rekomendacji:</i> <i>* - określona na podstawie zgodności ocen grona ekspertów recenzujących wzajemnie swoje stanowiska, ekspertów biorących udział w głosowaniu – 13 (100%), nie podano kategorii siły rekomendacji w zależności od wartości procentowej zgodności</i></p>
<p>BIMDG 2017 (aktualizacja 2020) (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Diety ketogeniczne są rekomendowane w leczeniu epilepsji. Polegają one na zapewnieniu bardzo wysokiej podaży tłuszczu, niskiej podaży węglowodanów i odpowiedniej ilości białka dla zapewnienia właściwego wzrostu. Dieta ketogeniczna powoduje ketozę, a ciała ketonowe są wykorzystywane jako alternatywne źródło energii dla mózgu, zapobiegając drgawkom. Istnieją różne rodzaje diet ketogenicznych: • Klasyczna: 90% energii pochodzi z tłuszczów;</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta MCT: z przewagą średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych; • Zmodyfikowana dieta ketogeniczna/zmodyfikowana dieta Atkinsa: nie ogranicza się podaży białek, 75% energii pochodzi z tłuszczów, mocno ogranicza się węglowodany. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>

6.2. Alternatywne technologie medyczne

W opinii analityków Agencji potencjalną alternatywną technologię dla preparatu Phlexy-Vits może stanowić preparat FruitiVits stanowiący, podobnie jak produkt Phlexy-Vits sachets, niskowęglowodanową, sproszkowaną mieszankę witamin, minerałów i pierwiastków śladowych. Zgodnie z ulotką, produkt FruitiVits wskazany jest w postępowaniu dietetycznym w stanach wymagających restrykcyjnej diety terapeutycznej, od 3. roku życia. Natomiast produkty Phlexy-Vits przeznaczone są do stosowania u starszych dzieci (od 11 lat) i dorosłych.

Produkt FruitiVits był przedmiotem oceny Agencji w roku 2021 w zakresie zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii metylomalonowej, padaczce lekoopornej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I, homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I, deficycie liazy adenylobursztynianowej, deficycie syntazy karbamylfosforanu (CPS1), LCHAD (niedoborze dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), acydurii propionowej (raport nr OT.4311.24.2020), uzyskując pozytywne opinie Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT¹. Spośród obecnie wnioskowanych wskazań w raporcie dla FruitiVits oceniano deficyt transportera glukozy GLUT-1 oraz glikogenozę typu 1. Nie odnoszono się do argininobursztynurii, natomiast uwzględniono inną chorobę należącą do grupy zaburzeń cyklu mocznikowego – deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1).

Preparat FruitiVits został również uwzględniony jako alternatywna technologia dla Phlexy-Vits sachets w rekomendacji PBAC 2017 (patrz rozdz. 6.3).

Ponadto, ankietowany przez Agencję ekspert, prof. Sykut-Cegielska również jako technologię alternatywną wskazała preparat FruitiVits, podkreślając, iż jest on dostępny w ramach importu docelowego. Natomiast dr Rokicki wskazał na możliwość zastosowania np. preparatu Vibovit (suplement diety dostępny w aptekach, nieposiadający rejestracji jako produkt leczniczy ani środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego).

Na podstawie powyższych danych jako alternatywną technologię przyjęto preparat FruitiVits. Przy czym, należy podkreślić, iż bazując na opiniach ekspertów klinicznych oraz odnalezionych wytycznych, ze względu na indywidualny dobór składników odżywczych w zależności np. od stanu pacjenta, wieku, masy ciała lub potrzeby uzupełnienia niedoborów, istotne z punktu widzenia klinicznego mogą okazać się różnice ilościowe w składach obu preparatów.

Tabela 9. Informacje dotyczące alternatywnej technologii lekowej

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	FruitiVits, 30 saszetek, saszetki 6g
Skład jakościowy i ilościowy	Niskowęglowodanowa, sproszkowana mieszanka witamin, minerałów i pierwiastków śladowych o smaku pomarańczowym. Zawiera substancje słodzące. Dokładny skład przedstawiono w załączniku.
Postać farmaceutyczna	proszek doustny, saszetki
Droga podania	podanie doustne
Wskazania	Produkt przeznaczony do stosowania uzupełniającego w restrykcyjnych dietach terapeutycznych od 3 lat. Stosować pod nadzorem lekarza. Nie nadaje się do stosowania jako jedyne źródło pożywienia. Odpowiedni od 3. roku życia. Wyłącznie do podawania dojelitowego.
Dawkowanie	Ustala lekarz lub dietetyk i zależy od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
Przygotowanie	Saszetkę 6 g rozpuścić w minimum 60 ml wody lub innego dozwolonego napoju, mieszać intensywnie przez 10 sekund.

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7146-zlecenie-300-2020>

Podmiot odpowiedzialny	Vitaflo (Nestlé Health Science)
-------------------------------	---------------------------------

Źródło: raport nr OT.4311.24.2020, ulotka FruitiVits

Tabela 10. Skład środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits

Składnik	Jednostka	W 100 g	1 saszetka 6 g
Energia	kJ	168	10
	kcal	40	2,4
Białko	g	0	0
Węglowodany	g	8,3	0,5
W tym cukry	g	0,5	0
Tłuszcze	g	0	0
W tym tłuszcze nasycone	g	0	0
Błonnik	g	3,3	0,2
Sól	g	0,11	0,01
Witaminy			
Witamina A (RE)	µg	8 333	500
Witamina D	µg	250	15
Witamina E (α-TE)	mg	155	9,3
Witamina C	mg	667	40
Witamina K	µg	1 000	60
Tiamina	mg	20	1,2
Ryboflawina	mg	23	1,4
Niacyna	mg	250	15
Witamina B ₆	mg	28	1,7
Kwas foliowy	µg	4 000	240
Witamina B ₁₂	µg	47	2,8
Biotyna	µg	1 867	112
Kwas pantoteinowy	mg	78	4,7
Cholina	mg	4 167	250
Minerały			
Sód	mg	45	2,7
	mmol	1,9	0,12
Potas	mg	180	11
	mmol	4,5	0,27
Chlorek	mg	20	1,2
	mmol	0,56	0,03
Wapń	mg	13 400	804
	mmol	335	20
Fosfor	mg	8 367	502
	mmol	268	16
Magnez	mg	3 350	201
	mmol	137	8,2
Pierwiastki śladowe			
Żelazo	mg	167	10

Składnik	Jednostka	W 100 g	1 saszetka 6 g
Miedź	µg	17	1
Cynk	mg	167	10
Mangan	mg	25	1,5
Jod	µg	2 817	169
Molibden	µg	1 133	68
Selen	µg	683	41
Chrom	µg	683	41

Skróty: α-TE – równoważnik α-tokoferolu; RE – równoważnik retinolu

6.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Phlexy-Vits we wnioskowanych wskazaniach: glikogenoza Ib, argininobursztynuria oraz deficyt transportera glukozy GLUT-1, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 28.09.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Phlexy-Vits. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dokument australijskiej agencji PBAC z roku 2017 (rekomendacji nie oparto na badaniach, wskazano, że wnioskodawca przedstawił jedynie porównanie składu preparatu względem standardowego zapotrzebowania według aktualnych norm australijskich).

W odnalezionym dokumencie PBAC wydano pozytywną decyzję dotyczącą finansowania produktu Phlexy-Vits jako części leczenia dietetycznego w chorobach wymagających restrykcyjnych diet. Populacja, której dotyczy decyzja to pacjenci powyżej 1. r.ż., u których konieczne jest stosowanie diety ketogenicznej (przede wszystkim pacjenci z epilepsją) oraz pacjenci z wrodzonymi wadami metabolizmu (w raporcie PBAC nie podano konkretnych wskazań, jednak wnioskowane w niniejszym raporcie wskazania zawierają się w grupie wrodzonych wad metabolizmu). Produkt ma być stosowany pod kontrolą dietetyka i pediatry. Produkt wnioskowany cechuje niewielka zawartość sodu, potasu i chlorków, jednak wnioskodawca wskazał, że sód, potas, chlorki i fluorki są pozyskiwane z innych źródeł nawet przy stosowaniu restrykcyjnych diet. Wskazano również, że poziomy kwasu foliowego i magnezu przekraczają zalecany górny limit. Wnioskodawca podkreślił, że diety ograniczające spożycie białek lub węglowodanów istotnie obniżają pobieranie tych składników, przez co ich nadmiar w preparacie nie stanowi zagrożenia. Ze względu na zbyt niskie lub zbyt wysokie poziomy składników odżywczych preparat jest odpowiedni jako suplement diety, ale nie stanowi produktu zastępczego.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library w dniu 29.09.2023 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisane w załączniku 11.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem interwencji i populacji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i typów badań – zastosowano czułą strategię. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je w drodze konsensusu.

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

Tabela 11. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"> • glikogenozą lb, • argininobursztynurią, • deficytem transportera glukozy GLUT- 1. 	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, w tym: <ul style="list-style-type: none"> - Phlexy-Vits Sachets - proszek doustny - Phlexy-Vits - tabletki stosowane jako uzupełniające źródło witamin, minerałów i pierwiastków śladowych (złożone preparaty witaminowo-mineralne)	Wykluczano badania, w których interwencję stanowiła suplementacja pojedynczych mikroelementów oraz badania, w których nie podano informacji o rodzaju preparatu, jaki podawano w celu wyrównania niedoboru.
Komparatory	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanych wskazań.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, • randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, • serie przypadków i opisy przypadków. 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacji pogładowe i przeglądy niesystematyczne, • publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, • publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, • doniesienia konferencyjne, • listy do redakcji
Inne kryteria	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

7.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wykonanego przeglądu nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Phlexy-Vits.

Zidentyfikowano natomiast jedno otwarte prospektywne badanie Daly 2016 dotyczące stosowania produktu FruitiVits (technologia alternatywna w niniejszym opracowaniu), do którego włączono dzieci z metabolicznymi

chorobami rzadkimi (N=14), w tym kwasicą propionową (n = 1); kwasicą metylomalonową niewrażliwą na witaminę B12 (n=1); zaburzeniami cyklu mocznikowego (n = 4), glikogenozą 1a (n = 2) i 1b (n = 10).

Badanie Daly 2016 zostało również uwzględnione w raporcie Agencji z 2020 r. dotyczącym produktu FruitiVits we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii metylomalonowej, padaczce lekoopornej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I, homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I, deficycie liazy adenylobursztynianowej, deficycie syntazy karbamylofosforanu (CPS1), LCHAD (niedoborze dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), acydurii propionowej (nr OT.4311.24.2020).

Dodatkowo w powyższym raporcie OT.4311.24.2020 uwzględniono badanie kliniczne NCT02229318 – jednoramienne badanie otwarte dotyczące stosowania FruitiVits u dzieci (4-8 lat) z napadami padaczkowymi (N=12) stosującymi dietę ketogeniczną. Niemniej w ramach niniejszego opracowania odstąpiono od przytaczania wyników tego badania, ze względu na uwzględnienie młodszej populacji niż populacja, u której może być stosowany wnioskowany preparat oraz na brak podania przyczyn stosowania diety ketogenicznej (pacjenci ze wskazaniami wymagającymi stosowania diety ketogenicznej – nie podano jakie to wskazania).

Nie odnaleziono publikacji dotyczących stosowania innych złożonych mieszanek witaminowo-mineralnych we wnioskowanych wskazaniach.

Dodatkowe informacje

Ponadto w ramach dodatkowych dowodów zdecydowano się przedstawić wyniki badania Christodoulides 2011, w którym retrospektywnie oceniano poziomy mikroelementów u pacjentów stosujących diety ketogeniczne oraz suplementy witaminowo-mineralne, w tym preparat Phlexy-Vits Sachets u dzieci z padaczką oporną na leczenie.

Ponadto, przedstawiono wyniki badania obserwacyjnego Herrero 2020, obejmującego pacjentów z padaczką oporną na leczenie (u jednego pacjenta niedobór GLUT-1) stosujących dietę ketogeniczną.

7.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Oceniana interwencja – Phlexy-Vits

Nie odnaleziono badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Phlexy-Vits w analizowanych wskazaniach.

Komparator – FruitiVits (na podstawie raportu nr OT.4311.24.2020)

Daly 2016

Celem otwartego badania prospektywnego Daly 2016 była ocena skuteczności suplementu witaminowo-mineralnego FruitiVits. Do badania włączono 14 pacjentów pediatrycznych z rzadkimi chorobami metabolicznymi (m.in. zaburzeniami cyklu mocznikowego – argininobursztynurią n=3, glikogenozą typu I, w tym typu 1b n=1). Przed przystąpieniem do badania pacjenci przyjmowali inne preparaty zawierające mikroelementy: Paediatric Seravit (n = 12), Phlexyvits (n = 1) i Forceval Junior (n = 1). Wszyscy pacjenci stosowali restrykcyjne diety lecznicze: dieta niskobiałkowa (n=8), skrobia kukurydziana w dzień i glukoza na noc dojelitowo (n=4), dieta niskotłuszczowa (n=1), zmodyfikowana dieta Atkinsa (n=1).

Po początkowym dobrym przestrzeganiu przyjmowania preparatu, z czasem przestrzeganie zaleceń się zmniejszało (37% dawek nie wykorzystano).

Podczas trwania badania analizowano próbki krwi celem określenia: poziomu witaminy A, D, kwasu foliowego, miedzi, manganu, cynku, selenu, peroksydazy glutationowej, hemoglobiny, ferrytyny i białka C-reaktywnego (CRP), oraz oceniano wzrost, wagę ciała i ocenę częstotliwości spożywania posiłków (w tym 110 produktów żywnościowych).

W badaniu nie wyodrębniono wyników dla poszczególnych pacjentów (brak wyników dla poszczególnych wskazań).

W przypadku oceny poziomu stężeń, dla pięciu parametrów wykazano IS poprawę względem wartości wyjściowych po 26 tyg. badania: kwasu foliowego (p=0,01), witaminy E (p=0,04), selenu w osoczu (p=0,002), selenu w krwi pełnej (p=0,04) i całkowitego poziomu witaminy D (p=0,008). W przypadku pozostałych parametrów nie odnotowano znaczących zmian po zakończeniu badania.

Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych z wyjątkiem wymiotów zgłaszanych przez dwoje dzieci z GSD, które zgłaszały wymioty również podczas przyjmowania poprzedniego preparatu witaminowego. Wymioty były związane z chorobami: zapaleniem migdałków i dekompensacją metaboliczną.

Badanie posiadało ograniczenia związane z małą liczbą dzieci, z uwagi na niechęć do pobierania krwi żyłnej. Uwzględniało niejednorodną grupę dzieci z różnymi chorobami metabolicznymi. Autorzy zwrócili także uwagę na możliwe przeszacowanie przestrzegania zaleceń, z uwagi na brak danych dotyczących odrzucenia suplementu przez dzieci (np. wyrzucenie przez dziecko przygotowanej przez opiekuna dawki).

Według autorów, pomimo ogólnej poprawy dla części wskaźników żywieniowych, stosowanie suplementu było mniejsze niż zalecane. Długotrwale doustne podawanie suplementów witaminowych u dzieci jest trudne w związku z nieprzestrzeganiem zaleceń. W dłuższej perspektywie lepszym wyjściem może być wzbogacenie o niezbędne składniki podawanego pokarmu, np. w fenyloketonurii istnieją dowody sugerujące, że przestrzeganie zaleceń długoterminowych jest lepsze, jeśli witaminy i minerały zostaną dodane do substytutów białkowych niż w przypadku podawania oddzielnych preparatów. Potrzebne są nowe metody gwarantujące dostarczanie dzieciom mikroelementów najlepiej dodanych do produktów dietetycznych przyjmowanych przez dzieci.

Badanie było sponsorowane przez VitaFlo International (producenta preparatu FruitiVits).

7.4. Dodatkowe informacje

Herrero 2020

Badanie obserwacyjne (retro- i prospektywne) przeprowadzono w szpitalu w Madrycie na grupie 26 pacjentów pediatrycznych (w tym siedmiu z niedoborem transportera glukozy GLUT-1), którym przepisano dietę ketogeniczną. Celem badania była ocena zmian w ekspresji genów oraz metabolizmu, a więc skuteczności, skutków ubocznych oraz następstw rozwojowych wywołanych stosowaniem diety ketogennej. Do badania włączano pacjentów stosujących dietę ketogenną przez co najmniej 2 lata (mediana 3,91 lata). Wskazano, że pacjenci przyjmowali multiwitaminy (niezawierające węglowodanów), wapń, witaminę D lub inne suplementy jedynie w przypadku stwierdzenia niedostatecznej podaży w diecie lub niedoborów. Dawkowanie było dostosowane do zaleceń dietetycznych lub większe niż zalecane w razie potrzeby.

Przed rozpoczęciem diety ketogenicznej stwierdzono niedobory witaminy D (u 6 pacjentów), cynku (u jednego pacjenta) oraz selenu (u 6 pacjentów). W okresie obserwacji (2-6 lat) stwierdzono niedobory witamin A (u 6 pacjentów) i D (u 6 pacjentów), cynku (u 2 pacjentów) oraz selenu (u 3 pacjentów). Nie stwierdzono niedoborów witamin B12, E, kwasu foliowego, wapnia ani magnezu.

Autorzy podkreślają, że niedobory żywieniowe są łagodne i łatwe do uzupełnienia suplementami diety.

Christodoulides 2011

Badanie Christodoulides 2011 stanowiło część większego randomizowanego badania oceniającego skuteczność i tolerancję diet ketogenicznych (KD; klasycznej i MCT) u dzieci z epilepsją, które miały napady co najmniej raz dziennie lub więcej niż siedem napadów tygodniowo, nie reagowały na co najmniej dwa leki przeciwpadaczkowe i nie były wcześniej leczone dietą ketogenną (nie podano informacji o przyczynach epilepsji). Pacjenci pediatryczni stosowali dietę, do której zostali losowo przydzieleni. U wszystkich pacjentów stosowano suplementy witaminowo-mineralne, w celu zapewnienia referencyjnego dziennego zapotrzebowania na mikroelementy (stosowano kapsułki Forceval Junior lub saszetki Phlexy-Vits²) – nie oceniano poziomu compliance. W badaniu zbierano wyniki badań krwi na początku badania, po 3, 6 i 12 miesiącach.

Dane analizowane w publikacji pochodziły od 91 dzieci w wieku 2-16 lat, dla których były dostępne wyniki. W ciągu 12 miesięcy obserwacji 74 dzieci stosowało kapsułki Forceval Junior, 10 saszetki Phlexy-Vits, 5 dzieci rozpoczęło stosowanie saszetki Phlexy-Vits, ale w trakcie badania zmieniono preparat na kapsułki Forceval Junior, natomiast 2 dzieci rozpoczęło stosowanie kapsułek Forceval Junior, który w trakcie badania zmieniono na saszetki Phlexy-Vits. Nie wszystkie dzieci włączone do badania ukończyły pełne 12 miesięcy obserwacji, a część nie dostarczyła próbek krwi we wszystkich wyznaczonych punktach czasowych. W badaniu analizowano wyniki badania poziomów witamin A i E, cynku, selenu i magnezu.

Wyniki analizowano w podziale na stosowaną dietę, grupy wiekowe oraz (jeśli zalecenia referencyjne były zróżnicowane) ze względu na płeć. Nie analizowano wyników ze względu na przyjmowany preparat witaminowo-mineralny. Podaż mikroelementów przed badaniem oszacowano na podstawie analizy danych z 4 dniowych

² Jako podmiot odpowiedzialny wskazano SHS International

dzienniczków żywieniowych. Wyniki porównano z zaleceniami referencyjnymi dla poszczególnych grup wiekowych.

Odnotowano niskie stężenia badanych pierwiastków pomimo ich odpowiedniej podaży. Poziomu cynku nie powiązano ze stosowaniem KD, ze względu na to, że na początku badania odnotowano niskie poziomy tego pierwiastka u pacjentów, pomimo podaży zgodnej z zaleceniami referencyjnymi. Wskazano, że poziomy selenu i magnezu spadły po 12 miesiącach obserwacji, pomimo stosowania dodatkowych suplementów magnezu u dzieci stosujących klasyczną KD.

Autorzy wskazują, że ze względu na wpływ stosowanej diety ketogenicznej na poziom mikroelementów konieczne jest monitorowanie ich stężeń i indywidualny dobór właściwych suplementów.

Badanie charakteryzuje się szeregiem ograniczeń: okres obserwacji trwał jedynie 12 miesięcy, niewielka liczebność stosujących produkt Phlexy-Vits, brak odrębnych wyników w zależności od stosowanego preparatu, stosowane preparaty witaminowo-mineralne różniły się składem, co mogło mieć wpływ na wyniki u poszczególnych dzieci, nie przeprowadzono oceny stopnia compliance dla stosowanych preparatów, niepewność w zakresie kompletności informacji w przekazywanych dzienniczkach żywieniowych.

7.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ulotki Phlexy-Vits

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności odnośnie do stosowania analizowanego śsspż:

- produkt może być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza;
- przeznaczony dla dzieci od 11. roku życia;
- nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia;
- nie należy stosować pozajelitowo.

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

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Phlexy-Vits, przeprowadzono przeszukanie dnia 26.09.2023 r. na następujących stronach internetowych organizacji: EMA, GIS, FDA, URPL, WHO. W wyniku przeszukania nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Phlexy-Vits.

7.6. Komentarz do analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla preparatu Phlexy-Vits.

Przedstawiono jedno badanie dla komparatora, tj. produktu FruitiVits (Daly 2016). Nie odnaleziono publikacji dotyczących stosowania innych złożonych mieszanek witaminowo-mineralnych we wnioskowanych wskazaniach.

W badaniu Daly 2016 skuteczność suplementu witaminowo-mineralnego Fruitivits oceniano u 14 pacjentów pediatrycznych z rzadkimi chorobami metabolicznymi (m.in. zaburzeniami cyklu mocznikowego – argininobursztynurią n=3, glikogenozą typu I, w tym typu 1b n=1). Przy czym nie raportowano wyników w podziale na odrębne populacje.

W zakresie oceny poziomu stężeń, po 26 tyg. obserwacji wykazano IS poprawę względem wartości wyjściowych dla następujących parametrów: kwasu foliowego, witaminy E, selenu w osoczu i w krwi pełnej i całkowitego poziomu witaminy D.

Badanie charakteryzowało się szeregiem ograniczeń, m.in. uwzględniało niejednorodną grupę dzieci z różnymi chorobami metabolicznymi, autorzy zwrócili także uwagę na możliwe przeszacowanie przestrzegania zaleceń, z uwagi na brak danych dotyczących odrzucenia suplementu przez dzieci (z różnych powodów, np. smak i/lub trudność w przyjmowaniu określonej objętości preparatu).

Dodatkowo w niniejszym opracowaniu podsumowano również wyniki badań Herrero 2020 i Christodoulides 2011, w których odniesiono się do suplementacji witamin i minerałów w przypadku stosowania diety ketogenicznej u pacjentów z padaczką lekooporną.

W badaniu Herrero 2020 podczas stosowania diety ketogennej w populacji pediatrycznej z padaczką lekooporną (26 dzieci, w tym siedmiu z niedoborem GLUT1) odnotowano nieznaczne niedobory witamin i pierwiastków śladowych, co jednak opanowano przy pomocy suplementów diety. Nie wskazano jakiego rodzaju suplementy stosowano (mieszanki czy pojedyncze mikroelementy, suplementy zarejestrowane jako środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego czy jako leki).

W badaniu Christodoulides 2011 analizowano poziomy witamin A i E, cynku, selenu i magnezu u pacjentów pediatrycznych z padaczką lekooporną stosujących różne diety ketogenicznej (KD) oraz preparaty witaminowo-mineralne (kapsułki Forceval Junior – 74 dzieci, lub saszetki Phlexy-Vits – 10 dzieci, 5 dzieci rozpoczęło stosowanie saszetki Phlexy-Vits, ale w trakcie badania zmieniono preparat na kapsułki Forceval Junior, 2 dzieci rozpoczęło stosowanie kapsułek Forceval Junior, który w trakcie badania zmieniono na saszetki Phlexy-Vits). Nie podano szczegółowych rozpoznań, które prowadziły do wystąpienia padaczki u pacjentów wymagających stosowania KD. Nie analizowano wyników ze względu na stosowany preparat witaminowo-mineralnych, pomimo różnic w ich składach. Wskazano, że poziomy mikroelementów zmieniały się pomimo ich właściwej podaży, co powiązano z rodzajem stosowanej diety. Należy jednak podkreślić, że nie oceniano stopnia compliance. Autorzy wskazują, że ze względu na wpływ stosowanej diety ketogenicznej na poziom mikroelementów konieczne jest monitorowanie ich stężeń i indywidualny dobór właściwych suplementów.

Do głównych ograniczeń analizy klinicznej należy brak badań dotyczących wnioskowanego preparatu w analizowanych wskazaniach. Jedyne badanie (Christodoulides 2011), w którym stosowano preparat Phlexy-Vits dotyczyło padaczki lekoopornej wymagającej stosowania diety ketogenicznej. Nie przytoczono odrębnych wyników dla grupy go stosującej ani konkretnych wskazań, prowadzących do wystąpienia padaczki. W badaniu opisującym stosowanie diety ketogenicznej (Herrero 2020) nie wskazano natomiast jakiego rodzaju preparatami suplementowano stwierdzone u pacjentów niedobory. Ponadto w opisanych badaniach liczebność populacji była niska i dotyczyła wyłącznie pacjentów pediatrycznych stosujących diety ketogeniczne w różnych wskazaniach. Nie odnaleziono dowodów dotyczących stosowania innych restrykcyjnych diet (np. niskotłuszczowej wysokowęglowodanowej, niskobiałkowej).

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia ze zleceniem z dnia 6.09.2023 r. (znak: PLD.45341.934.2023.1.KSz), w okresie od października 2022 roku do września 2023 r. w ramach importu docelowego sprowadzono 4 opakowania zbiorcze po 30 saszetek oraz 3 opakowania po 180 tabletek środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Phlexy-Vits dla 2 pacjentów. Dodatkowo uzyskano informacje o dwóch pacjentach oczekujących na wydanie zgody na refundację.

Zgodnie z informacją wskazaną w zleceniu MZ, cena produktu Phlexy-Vits Sachets wynosi 141,78€ za opakowanie zbiorcze po 30 saszetek, a Phlexy-Vits, tabletki – £124,95 za opakowanie 180 tabletek. Przyjmując kurs wymiany euro oraz funta na dzień 6.10.2023 r (kurs Narodowego Banku Polskiego) ceny preparatów Phlexy-Vits Sachets oraz Phlexy-Vits, tabletki wyniosą odpowiednio 651,82 zł oraz 662,95 zł za opakowanie. Powyższe ceny przyjęto jako ceny zbytu netto ocenianych środków spożywczych. Szczegóły przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 12. Koszt ocenianej technologii – oszacowanie Agencji na podstawie danych MZ*

Produkt	Cena z pisma MZ**	Cena w PLN***
PHLEXY-VITS 30 Sachets	141,78 €	651,82

* jako cenę produktu przyjęto cenę wynikającą bezpośrednio z danych przekazanych przez MZ

** na podstawie źródła podanego przez MZ, Pharmacy Loreto (Włochy, <https://pharmacyloreto.com/phlexy-vits-nutricia-powder-supplement-30-sachets>), na dzień 6.10.2023 r.

*** kurs wymiany na dzień 6.10.2023 r.: 1 € = 4,5974 PLN

Tabela 13. Koszt ocenianej technologii – oszacowanie Agencji na podstawie danych MZ*

Produkt	Cena z pisma MZ**	Cena w PLN***
PHLEXY-VITS 180 Tabletek	£124,95	662,95

* jako cenę produktu przyjęto cenę wynikającą bezpośrednio z danych przekazanych przez MZ

** na podstawie apteki Chemist.net (Wielka Brytania, <https://www.chemist.net/phlexy-vits-tablets-180s-pd-11475>), na dzień 6.10.2023 r.

*** kurs wymiany NBP na dzień 6.10.2023 r.: £1 = 5,3057 PLN

Cenę produktu FruitiVits uwzględnionego jako komparator w niniejszym opracowaniu oszacowano na podstawie ceny podanej na stronie apteki Pharmacy Loreto (Włochy, <https://pharmacyloreto.com/fruitivits-vitaflor-30-sachets>).³

Tabela 14. Koszt komparatora – oszacowanie Agencji

Produkt	Cena na podstawie zagranicznych źródeł*	Cena w PLN**
FRUITIVITS VITAFLO 30 SACHETS	85,50 €	393,08

* na podstawie Pharmacy Loreto (Włochy, <https://pharmacyloreto.com/fruitivits-vitaflor-30-sachets>), na dzień 6.10.2023 r.

** kurs wymiany na dzień 6.10.2023 r.: 1 € = 4,5974 PLN

Zgodnie z art. 39 ust.1 ustawy o refundacji środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie 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. Przy oszacowywaniu cen przyjęto, że do ceny netto zostanie doliczona marża hurtowa (10%) oraz marża detaliczna wskazana dla danego przedziału ceny hurtowej zgodnie z art. 7 ust. 7 ustawy o refundacji.

Tabela 15. Koszty ocenianych technologii - oszacowanie Agencji wg danych MZ

Produkt	CZN [PLN]*	CHB [PLN]	CD [PLN]	WDŚ [PLN]	Cena dla płatnika [PLN]
PHLEXY-VITS 30 Sachets	651,82	717,00	747,43	3,20	744,23
PHLEXY-VITS 180 Tabletek	662,95	729,25	759,98		756,78

³Źródło ceny wskazane w zleceniu MZ dla produktu PHLEXY-VITS 30 Sachets

Produkt	CZN [PLN]*	CHB [PLN]	CD [PLN]	WDŚ [PLN]	Cena dla płatnika [PLN]
FRUITIVITS VITAFLO 30 SACHETS	393,08	432,39	455,70		452,50

* jako cenę zbytu netto przyjęto ceny odnalezione na stronach internetowych aptek wskazanych w zleceniu MZ przeliczone na PLN, patrz powyżej

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w okresie październik 2022 – wrzesień 2023 dotychczas wydano zgody na refundację 4 opakowań ssspż Phlexy-Vits Sachets oraz 3 opakowań Phlexy-Vits po 180 tabletek dla 2 pacjentów. Dla jednego z pacjentów sprowadzono 4 opakowania saszetek (zgłoszono prośbę o kontynuację stosowania), zaś dla drugiego 3 opakowania tabletek (brak informacji o planowanej kontynuacji stosowania preparatu).

Uwzględniając powyższe dane oraz ceny oszacowane na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ, koszt stosowania produktów Phlexy-Vits Sachets oraz produktu Phlexy-Vits tabletki u tych pacjentów w okresie październik 2022 – wrzesień 2023 mógł wynieść odpowiednio 2 976,91 PLN i 2 270,33 PLN. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Szacunkowe koszty rocznej refundacji preparatów Phlexy-Vits

	Prezentacja preparatu	Liczba opakowań Phlexy-Vits*	Koszt jednostkowy opakowania [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Pacjent 1	Saszetki	4	744,23	2 976,91
Pacjent 2	Tabletki	3	756,78	2 270,33
Łącznie:				5 247,24

* liczba opakowań, na które wydano zgody na refundację w okresie październik 2022 r. – wrzesień 2023 r. (dane z zlecenia MZ)

Prof. Sykut-Cegielska w przesłanej opinii wskazała, iż *dawkowanie jest ustalane indywidualnie dla pacjenta w oparciu o jego aktualny stan kliniczny, wiek, masę ciała oraz istniejące ryzyko niedoborów pokarmowych w czasie leczenia dietetycznego. Sugerowana dawka [produktu Phlexy-Vits] w przypadku saszetek wynosi 7 gramów dziennie, a w przypadku tabletek – 5 tabl., dla dzieci powyżej 11 roku życia i dorosłych. Dawka ta może wymagać zmniejszenia, jeśli witaminy, związki mineralne i pierwiastki śladowe dostarczane są w diecie z innych źródeł.* Ponadto produkt może być stosowany ciągle lub okresowo w celu uzupełnienia stwierdzonego niedoboru mikroelementów.

W związku z powyższym, oszacowania obciążenia budżetu płatnika przeprowadzono dla wariantu maksymalnego, uwzględniając maksymalne dawkowanie wskazane w ulotkach produktów Phlexy-Vits i FruitiVits (Phlexy-Vits Sachets - jedna saszетка dziennie, Phlexy-Vits, tabletki - 5 tabletek dziennie).

W zakresie liczebności populacji docelowej wykorzystano dane przekazane przez MZ (4 pacjentów wnioskujących o refundację ssspż Phlexy-Vits) (wariant prawdopodobny) oraz dane przekazane w opiniach eksperckich (wariant maksymalny).

Zgodnie z opinią prof. Sykut-Cegielskiej w Polsce jest ok. 60-80 pacjentów z niedoborem transportera glukozy GLUT-1, natomiast nie ma danych dot. liczebności pacjentów z glikogenozą Ib oraz argininobursztynurią.

Dr Rokicki liczebność pacjentów z glikogenozą Ib oszacował na 15 pacjentów, z argininobursztynurią na 8 pacjentów oraz nie podał liczby pacjentów z niedoborem transportera glukozy GLUT-1.

Na podstawie powyższych danych łączną maksymalną liczebność populacji oszacowano na 83-103 pacjentów.

Uwzględniając powyższe założenia maksymalne koszty rocznego stosowania preparatów Phlexy Vits (saszetki i tabletki) i FruitiVits (saszetki) dla 4 pacjentów (populacja ze zlecenia) wynoszą odpowiednio 36 219,05 PLN, 30 691,48 PLN oraz 22 021,55 PLN, natomiast dla maksymalnej populacji oszacowanej na podstawie danych przekazanych przez ekspertów klinicznych odpowiednio: 932 640,53 PLN, 790 305,51 PLN oraz 567 055,03 PLN.

Tabela 17. Oszacowane koszty stosowania preparatów Phlexy Vits (saszetki i tabletki) i FruitiVits (saszetki) w PLN

Liczba pacjentów	30 dni	90 dni	365 dni
PHLEXY-VITS 30 Sachets (1 saszetka dziennie)			
1 osoba	744,23	2 232,68	9 054,76
4 osoby	2 976,91	8 930,72	36 219,05
83 osoby	61 770,85	185 312,54	751 545,28
103 osoby	76 655,39	229 966,16	932 640,53
PHLEXY-VITS 180 tabletek (5 tabletek dziennie: 150 tabl. na 30 dni – 0,83 op./450 tabl. na 90 dni – 2,5 op./1825 tabl. na 365 dni – 10,14 op.)			
1 osoba	630,65	1 891,94	7 672,87
4 osoby	2 522,59	7 567,76	30 691,48
83 osoby	52 343,68	157 031,05	636 848,13
103 osoby	64 956,62	194 869,85	790 305,51
FRUITIVITS VITAFLO 30 SACHETS (1 saszetka dziennie)			
1 osoba	452,50	1 357,49	5 505,39
4 osoby	1 809,99	5 429,97	22 021,55
83 osoby	37 557,31	112 671,93	456 947,26
103 osoby	46 607,26	139 821,79	567 055,03

Podkreślenia wymaga fakt, iż powyższe obliczenia mają charakter pogładowy i nie odzwierciedlają rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego, ze względu na fakt, iż nie jest możliwe określenia dawkowania produktów we wnioskowanej populacji oraz brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej (część pacjentów najprawdopodobniej stosuje inne preparaty witaminowe dostępne na rynku, na co wskazał ekspert kliniczny, natomiast część nie wymaga suplementacji).

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 06.09.2023 r., znak PLD.45341.934.2023.1.KSz (data wpłynięcia do AOTMiT: 07.09.2023 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. 2023 r., poz. 826, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Phlexy-Vits Sachets, proszek doustny oraz Phlexy-Vits, tabletki we wskazaniach: glikogenoza Ib, argininobursztynuria oraz deficyt transportera glukozy GLUT- 1.

Phlexy-Vits Sachets oraz Phlexy-Vits tabletki sprowadzane są z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 r., poz. 2301, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Glikogenoza typu 1 (inaczej choroba spichrzania glikogenu, ang. glycogen storage diseases, GSD) spowodowana niedoborem glukozy-6-fosfatazy, należy do niejednorodnej grupy chorób cechujących się spichrzaniem glikogenu. Jest to choroba genetyczna, dziedziczona autosomalnie recesywnie.

Częstość występowania wszystkich typów glikogenoz w populacji wynosi 1:20-40 000 w zależności od typu glikogenozy. Roczna zapadalność na GSD w chwili urodzenia wynosi około 1/100 000

Argininobursztynuria (inaczej kwasica argininobursztynianowa, ang. Argininosuccinic Aciduria, AS) jest wrodzoną chorobą metaboliczną, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny.

Szacuje się, że częstość występowania w populacji wynosi 1:70 000 – 218 000 żywych urodzeń. Argininobursztynuria jest drugim najczęstszym zaburzeniem cyklu mocznikowego.

Zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (GLUT-1) to rzadkie, genetyczne zaburzenie metaboliczne, charakteryzujące się niedoborem proteiny, dzięki której glukoza przekracza barierę krew-mózg.

Częstość występowania zespołu niedoboru GLUT-1 jest szacowana na ok 1:25 000 do 1:80 000. Jednak może być niedoszacowana ze względu na to, że część pacjentów wykazuje niewiele objawów. Dotyka ona w tym samym stopniu chłopców i dziewcząt.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie opinii prof. Sykut-Cegielskiej i rekomendacji PBAC 2017 jako alternatywną technologię przyjęto preparat FruitiVits.

Rekomendacje kliniczne

W części z odnalezionych dokumentów wskazano na konieczność suplementacji witamin, minerałów i pierwiastków śladowych, jednak w żadnym nie podano konkretnych preparatów możliwych do zastosowania w poszczególnych jednostkach chorobowych.

Odnaleziono trzy dokumenty odnoszące się do zaleceń dietetycznych i leczenia glikogenozy typu Ib. W rozdziale dot. leczenia wrodzonych chorób metabolicznych w polskich zaleceniach dietetycznych w pediatrii z roku 2019 (Albrecht 2019) wskazano, że konieczne jest regularne karmienie (również w nocy) oparte na węglowodanach, dieta niskotłuszczowa oraz suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, witaminy C oraz wapnia. W publikacji ACMG 2014, stanowiącej zalecenia postępowania w przypadku glikogenoz typu I, podkreślono, że ze względu na rygorystyczną postać diety konieczna jest suplementacja multiwitamin, wapnia i witaminy D. W dokumencie opublikowanym przez BIMDG (British Inherited Metabolic Diseases) w 2017 r. (aktualizacja 2020 r.) podkreślono, że w przypadku glikogenoz najważniejsze jest utrzymywanie normoglikemii poprzez stosowanie węglowodanów o powolnym uwalnianiu. Wskazano, że suplementacja witamin i minerałów jest konieczna w przypadku szeregu chorób, w leczeniu których stosowane są specjalistyczne diety, między innymi u pacjentów dotkniętych zaburzeniami magazynowania glikogenu.

Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się bezpośrednio do postępowania w przypadku argininobursztynurii a jedynie ogólne zalecenie dotyczące leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego.

W rozdziale dot. leczenia wrodzonych chorób metabolicznych w Zaleceniach dietetycznych w pediatrii z roku 2019 wskazano, że w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego konieczne jest stałe utrzymywanie anabolizmu białkowego przy dość restrykcyjnej diecie niskobiałkowej i podawanie leków wspomagających usuwanie amoniaku z organizmu. W dokumencie opublikowanym przez BIMDG 2017/2020 podkreślono, że konieczne jest stosowanie diety niskobiałkowej przez całe życie oraz odpowiednia suplementacja, m.in. witamin, minerałów i pierwiastków śladowych. Ponadto wskazano, że suplementacja witamin i minerałów jest konieczna w przypadku

szeregu chorób, w leczeniu których stosowane są specjalistyczne diety, między innymi u pacjentów dotkniętych zaburzeniami cyklu mocznikowego.

Odnaleziono cztery dokumenty odnoszące się do zaleceń dietetycznych i leczenia schorzeń powiązanych z występowaniem epilepsji, w tym wytyczne Glut1DS Group odnoszące się do leczenia deficytu transportera glukozy GLUT-1. W dokumentach NICE 2022, SIGN 2021 oraz BIMDG 2017/2020 wskazano na konieczność stosowania diety ketogenicznej, natomiast nie odniesiono się do stosowania suplementacji. W wytycznych Glut1DS Group wskazano na konieczność stosowania diety ketogenicznej oraz suplementacji.

Rekomendacje refundacyjne

W odnalezionym dokumencie PBAC 2017 wydano pozytywną decyzję dotyczącą finansowania produktu Phlexy-Vits jako części leczenia dietetycznego w chorobach wymagających restrykcyjnych diet. Rekomendację wydano na podstawie analizy składu produktu oraz porównania z zalecaną podażą mikroelementów.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla preparatu Phlexy-Vits.

Przedstawiono jedno badanie dla komparatora, tj. produktu FruitiVits (Daly 2016). Nie odnaleziono publikacji dotyczących stosowania innych złożonych mieszanek witaminowo-mineralnych we wnioskowanych wskazaniach.

W badaniu Daly 2016 skuteczność suplementu witaminowo-mineralnego Fruitivits oceniano u 14 pacjentów pediatrycznych z rzadkimi chorobami metabolicznymi (m.in. zaburzeniami cyklu mocznikowego – argininobursztynurią n=3, glikogenozą typu I, w tym typu 1b n=1). Przy czym nie raportowano wyników w podziale na odrębne populacje.

W zakresie oceny poziomu stężeń, po 26 tyg. obserwacji wykazano IS poprawę względem wartości wyjściowych dla następujących parametrów: kwasu foliowego, witaminy E, seleniu w osoczu i w krwi pełnej i całkowitego poziomu witaminy D.

Badanie charakteryzowało się szeregiem ograniczeń, m.in. uwzględniało niejednorodną grupę dzieci z różnymi chorobami metabolicznymi, autorzy zwrócili także uwagę na możliwe przeszacowanie przestrzegania zaleceń, z uwagi na brak danych dotyczących odrzucenia suplementu przez dzieci (z różnych powodów, np. smak i/lub trudność w przyjmowaniu określonej objętości preparatu).

Dodatkowo w niniejszym opracowaniu podsumowano również wyniki badań Herrero 2020 i Christodoulides 2011, w których odniesiono się do suplementacji witamin i minerałów w przypadku stosowania diety ketogenicznej u pacjentów z padaczką lekooporną.

W badaniu Herrero 2020 podczas stosowania diety ketogennej w populacji pediatrycznej z padaczką lekooporną (26 dzieci, w tym siedmiu z niedoborem GLUT1) odnotowano nieznaczne niedobory witamin i pierwiastków śladowych, co jednak opanowano przy pomocy suplementów diety. Nie wskazano jakiego rodzaju suplementy stosowano (mieszanki czy pojedyncze mikroelementy, suplementy zarejestrowane jako środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego czy jako leki).

W badaniu Christodoulides 2011 analizowano poziomy witamin A i E, cynku, seleniu i magnezu u pacjentów pediatrycznych z padaczką lekooporną stosujących różne diety ketogenicznej (KD) oraz preparaty witaminowo-mineralne (kapsułki Forceval Junior – 74 dzieci, lub saszetki Phlexy-Vits – 10 dzieci, 5 dzieci rozpoczęło stosowanie saszetki Phlexy-Vits, ale w trakcie badania zmieniono preparat na kapsułki Forceval Junior, 2 dzieci rozpoczęło stosowanie kapsułek Forceval Junior, który w trakcie badania zmieniono na saszetki Phlexy-Vits). Nie podano szczegółowych rozpoznań, które prowadziły do wystąpienia padaczki u pacjentów wymagających stosowania KD. Nie analizowano wyników ze względu na stosowany preparat witaminowo-mineralnych, pomimo różnic w ich składach. Wskazano, że poziomy mikroelementów zmieniały się pomimo ich właściwej podaży, co powiązano z rodzajem stosowanej diety. Należy jednak podkreślić, że nie oceniano stopnia compliance. Autorzy wskazują, że ze względu na wpływ stosowanej diety ketogenicznej na poziom mikroelementów konieczne jest monitorowanie ich stężeń i indywidualny dobór właściwych suplementów.

Do głównych ograniczeń analizy klinicznej należy brak badań dotyczących wnioskowanego preparatu w analizowanych wskazaniach. Jedyne badanie (Christodoulides 2011), w którym stosowano preparat Phlexy-Vits dotyczyło padaczki lekoopornej wymagającej stosowania diety ketogenicznej. Nie przytoczono odrębnych wyników dla grupy go stosującej ani konkretnych wskazań, prowadzących do wystąpienia padaczki. W badaniu opisującym stosowanie diety ketogenicznej (Herrero 2020) nie wskazano natomiast jakiego rodzaju preparatami suplementowano stwierdzone u pacjentów niedobory. Ponadto w opisanych badaniach liczebność populacji była niska i dotyczyła wyłącznie pacjentów pediatrycznych stosujących diety ketogeniczne w różnych wskazaniach.

Nie odnaleziono dowodów dotyczących stosowania innych restrykcyjnych diet (np. niskotłuszczowej wysokowęglowodanowej, niskobiałkowej).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w okresie październik 2022 – wrzesień 2023 dotychczas wydano zgody na refundację 4 opakowań śsspż Phlexy-Vits Sachets oraz 3 opakowań Phlexy-Vits po 180 tabletek dla 2 pacjentów. Dla jednego z pacjentów sprowadzono 4 opakowania saszetek (zgłoszono prośbę o kontynuację stosowania), zaś dla drugiego 3 opakowania tabletek (brak informacji o planowanej kontynuacji stosowania preparatu).

Uwzględniając powyższe dane oraz ceny oszacowane na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ, koszt stosowania produktów Phelxy-Vits Sachets oraz produktu Phlexy-Vits tabletki u tych pacjentów w okresie październik 2022 – wrzesień 2023 mógł wynieść odpowiednio 2 976,91 PLN i 2 270,33 PLN.

Uwzględniając założenia dot. wysokości cen, sugerowanego dawkowania zgodnie z ulotkami produktów oraz liczebności populacji zgodnie z danymi MZ i danymi przekazanymi przez ekspertów klinicznych, maksymalne koszty rocznego stosowania preparatów Phlexy Vits (saszetki i tabletki) i FruitiVits (saszetki) dla populacji ze zlecenia (4 pacjentów) wynoszą odpowiednio 36 219,05 PLN, 30 691,48 PLN oraz 22 021,55 PLN, natomiast dla maksymalnej populacji oszacowanej na podstawie danych przekazanych przez ekspertów klinicznych (103 pacjentów) odpowiednio: 932 640,53 PLN, 790 305,51 PLN oraz 567 055,03 PLN.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Christodoulides 2011	Christodoulides SS, Neal EG, Fitzsimmons G, et al. The effect of the classical and medium chain triglyceride ketogenic diet on vitamin and mineral levels. <i>J Hum Nutr Diet.</i> 2012 Feb;25(1):16-26. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01172.x. Epub 2011 May 27. PMID: 21615805.
Daly 2016	Daly A, Evans S, Chahal S, et al. The challenges of vitamin and mineral supplementation in children with inherited metabolic disorders: a prospective trial. <i>J Hum Nutr Diet.</i> 2016 Aug;29(4):434-40. doi: 10.1111/jhn.12354. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26781762.
Herrero 2020	Ruiz Herrero J, Cañedo Villarroya E, García Peñas JJ, et al. Safety and Effectiveness of the Prolonged Treatment of Children with a Ketogenic Diet. <i>Nutrients.</i> 2020 Jan 24;12(2):306. doi: 10.3390/nu12020306. PMID: 31991539; PMCID: PMC7071522.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACMG 2014	Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, Chung WK, Dagli AI, Dale D, Koeberl D, Somers MJ, Wechsler SB, Weinstein DA, Wolfsdorf JI, Watson MS; American College of Medical Genetics and Genomics. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. <i>Genet Med.</i> 2014 Nov;16(11):e1. doi: 10.1038/gim.2014.128. PMID: 25356975.
BIMDG 2017	British Inherited Metabolic Disease Group: https://bimdg.org.uk/site/formularies.asp (data dostępu: 27.09.2023 r.)
Glut1DS Group 2020	Klepper J, Akman C, Armeno M, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. <i>Epilepsia Open.</i> 2020;00:1–12. https://doi.org/10.1002/epi4.12414
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence: NICE guideline: Epilepsies in children, young people and adults (NICE 2022) www.nice.org.uk/guidance/ng217 (data dostępu: 27.09.2023 r.)
PBAC 2017	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC): VITAMINS, MINERALS AND TRACE ELEMENTS FORMULA Sachets containing oral powder 7 g, 30 (Phlexy-Vits), Phlexy-Vits, Nutricia Australia Pty Ltd https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/vitamins-minerals-trace-elements-formula-phlexy-vits-psd-july-2017.pdf (data dostępu: 27.09.2023 r.)
SIGN 2021	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. Edinburgh: SIGN 2020. (SIGN publication no. 159). [May 2021]. Available from URL: http://www.sign.ac.uk (data dostępu: 27.09.2023 r.)
Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019	Albrecht P., Pituch-Zdanowska A., Bandura A., Wianecka A., Wybrane wrodzone wady metabolizmu (2019) w: Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych. https://www.dietywpedii.pl/ https://www.dietywpedii.pl/plik/wybrane-wrodzone-wady-metabolizmu (data dostępu: 27.09.2023 r.)
Pozostałe publikacje	
Erez 2012	Erez A, Nagamani SC, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency-argininosuccinic aciduria and beyond. <i>Am J Med Genet C Semin Med Genet.</i> 2011 Feb 15;157C(1):45-53. doi: 10.1002/ajmg.c.30289. Epub 2011 Feb 10. PMID: 21312326; PMCID: PMC3073162.
GeneReviews ASLD	Argininosuccinate Lyase Deficiency: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51784/ (data dostępu: 26.09.2023 r.);
Orpha.net ASLD	Orpha.net: Argininosuccinate Lyase Deficiency https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=459&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Argininosuccinate-Lyase-Deficiency&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Argininosuccinic-aciduria&title=Argininosuccinic%20aciduria&search=Disease_Search_Simple (data dostępu: 26.09.2023 r.)
Orpha.net GLUT1DS	Orpha.net: Classic glucose transporter type 1 deficiency syndrome https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10999&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=GLUT1-deficiency-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Classic-glucose-transporter-type-1-deficiency-syndrome&title=Classic%20glucose%20transporter%20type%201%20deficiency%20syndrome&search=Disease_Search_Simple (data dostępu: 12.10.2023 r.)
Orpha.net GSD1	Orpha.net: Glycogen storage disease type 1 https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=645 (data dostępu: 26.09.2023 r.)
Szymańska 2021	Szymańska E, Józwiak-Dzięciolewska DA, Gronek J, Niewczas M, Czarny W, Rokicki D, Gronek P. Hepatic glycogen storage diseases: pathogenesis, clinical symptoms and therapeutic management. <i>Arch Med Sci.</i> 2019 Feb 18;17(2):304-313. doi: 10.5114/aoms.2019.83063. PMID: 33747265; PMCID: PMC7959092.
Raport OT.4311.24.2020	Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację FruitiVits we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii metylomalonowej, padaczkę lekoopornej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I, homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I, deficycie liazy adenylobursztynianowej, deficycie syntazy karbamylfosforanu (CPS1), LCHAD (niedobrze dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), acydurii propionowej (nr BIP 300/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7146-zlecenie-300-2020 (data dostępu: 10.10.2023 r.)
Ulotka Phlexy-Vits Sachets	Phlexy Vits Sachets Data Card https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/phlexy-vits-sachets.html (data dostępu: 10.10.2023 r.)

Ulotka Phlexy-Vits tabletki

Phlexy Vits Tablets Data Card <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/phlexy-vits-tablets.html> (data dostępu: 10.10.2023 r.)

Ulotka FruitiVits

FruitiVits Data Card <https://www.nestlehealthscience.co.uk/vitaflo/conditions/fruitivits-hcp> (data dostępu: 10.10.2023 r.)

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed – data wyszukiwania: 29.09.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search: (((((((("Dietary Supplements"[Mesh]) OR ((("Minerals"[Mesh]) OR ("Vitamins"[Mesh])) OR ("Micronutrients"[Mesh] OR "Trace Elements"[Mesh]))) OR ((Dietary[Title/Abstract] OR food[Title/Abstract]) AND (Supplement*[Title/Abstract]))) OR ((Supplement*[Title/Abstract]) AND (Mineral*[Title/Abstract] OR vitamin*[Title/Abstract] OR Micronutrient*[Title/Abstract] OR trace element*[Title/Abstract]))) OR ("Diet Therapy"[Mesh]) OR ("Nutrition Therapy"[Mesh]) OR ((nutrition[Title/Abstract]) AND (therap*[Title/Abstract]))) OR ((diet[Title/Abstract]) AND (therap*[Title/Abstract]))) OR (Phlexy-Vits)	577 944
2	Search: ("Argininosuccinic Aciduria"[MeSH Terms] OR ("Argininosuccinic"[Title/Abstract] OR "aciduria"[Title/Abstract]) OR ("Argininosuccinase"[Title/Abstract] AND "deficienc*[Title/Abstract]) OR ("ASL"[Title/Abstract] AND "deficienc*[Title/Abstract]) OR ("Acidemia"[Title/Abstract] AND "Argininosuccinic"[Title/Abstract]) OR "Argininosuccinicaciduria"[Title/Abstract] OR ("ASA"[Title/Abstract] AND "deficienc*[Title/Abstract]) OR ((Argininosuccinate[Title/Abstract]) AND (Deficienc*[Title/Abstract]))	4 488
3	Search: (((((((("Glycogen Storage Disease IB" [Supplementary Concept]) OR (G6P deficiency type Ib[Title/Abstract] OR G6P translocase deficiency[Title/Abstract] OR G6PT deficiency[Title/Abstract] OR GSD due to G6P deficiency type 1b[Title/Abstract] OR GSD due to G6P deficiency type Ib[Title/Abstract] OR GSD due to G6PT deficiency[Title/Abstract] OR GSD type 1 non a[Title/Abstract] OR GSD type 1b[Title/Abstract] OR GSD type Ib[Title/Abstract] OR GSDIb[Title/Abstract] OR Glycogen storage disease due to G6P deficiency type Ib[Title/Abstract] OR Glycogen storage disease type 1b[Title/Abstract] OR Glycogen storage disease type Ib[Title/Abstract] OR Glycogenosis due to glucose-6-phosphatase deficiency type 1b[Title/Abstract] OR Glycogenosis due to glucose-6-phosphatase transport defect type Ib[Title/Abstract] OR Glycogenosis type 1b[Title/Abstract] OR Glycogenosis type Ib[Title/Abstract])) OR ("Glycogen Storage Disease Type I"[Mesh])) OR (Glucose-6-Phosphatase Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiencies, Glucose-6-Phosphatase[Title/Abstract] OR Deficiency, Glucose-6-Phosphatase[Title/Abstract] OR Glucose 6 Phosphatase Deficiency[Title/Abstract] OR Glucose-6-Phosphatase Deficiencies[Title/Abstract] OR Glycogen Storage Disease 1[Title/Abstract] OR GSD I[Title/Abstract] OR Glycogenosis 1[Title/Abstract] OR Hepatorenal Glycogen Storage Disease[Title/Abstract] OR Deficiency, Glucosephosphatase[Title/Abstract] OR Deficiencies, Glucosephosphatase[Title/Abstract] OR Glucosephosphatase Deficiencies[Title/Abstract] OR Glucosephosphatase Deficiency[Title/Abstract] OR G6PD[Title/Abstract] OR GSD Ib[Title/Abstract])) OR (((Glycogen[Title/Abstract]) AND (storage[Title/Abstract])) AND (disease[Title/Abstract])) OR (GSD[Title/Abstract]) OR (glycogenosis[Title/Abstract])	13 804
4	Search: (((((((Deficien*[Title/Abstract]) AND (((((((Glucose Transporter Protein[Title/Abstract] OR SLC2A1[Title/Abstract] OR GLUT-1[Title/Abstract] OR Glucose transporter type 1[Title/Abstract] OR GLUT1[Title/Abstract] OR Glucose transporter type-1[Title/Abstract] OR Glucose transporter type1[Title/Abstract]))) OR Glut1 Deficiency Syndrome[Supplementary Concept]) OR ((De Vivo disease[Title/Abstract] OR Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[Title/Abstract] OR Glucose Transporter Protein Syndrome[Title/Abstract] OR Glucose transport defect, blood-brain barrier[Title/Abstract])) OR ("Glut1 Deficiency Syndrome" [Supplementary Concept]))	863
5	Search: (((((((("Dietary Supplements"[Mesh]) OR ((("Minerals"[Mesh]) OR ("Vitamins"[Mesh])) OR ("Micronutrients"[Mesh] OR "Trace Elements"[Mesh]))) OR ((Dietary[Title/Abstract] OR food[Title/Abstract]) AND (Supplement*[Title/Abstract]))) OR ((Supplement*[Title/Abstract]) AND (Mineral*[Title/Abstract] OR vitamin*[Title/Abstract] OR Micronutrient*[Title/Abstract] OR trace element*[Title/Abstract]))) OR ("Diet Therapy"[Mesh]) OR ("Nutrition Therapy"[Mesh]) OR ((nutrition[Title/Abstract]) AND (therap*[Title/Abstract]))) OR ((diet[Title/Abstract]) AND (therap*[Title/Abstract]))) OR (Phlexy-Vits) AND ((("Argininosuccinic Aciduria"[MeSH Terms] OR ("Argininosuccinic"[Title/Abstract] OR "aciduria"[Title/Abstract]) OR ("Argininosuccinase"[Title/Abstract] AND "deficienc*[Title/Abstract]) OR ("ASL"[Title/Abstract] AND "deficienc*[Title/Abstract]) OR ("Acidemia"[Title/Abstract] AND "Argininosuccinic"[Title/Abstract]) OR "Argininosuccinicaciduria"[Title/Abstract] OR ("ASA"[Title/Abstract] AND "deficienc*[Title/Abstract]) OR ((Argininosuccinate[Title/Abstract]) AND (Deficienc*[Title/Abstract]))	263
6	Search: (((((((("Dietary Supplements"[Mesh]) OR ((("Minerals"[Mesh]) OR ("Vitamins"[Mesh])) OR ("Micronutrients"[Mesh] OR "Trace Elements"[Mesh]))) OR ((Dietary[Title/Abstract] OR food[Title/Abstract]) AND (Supplement*[Title/Abstract]))) OR ((Supplement*[Title/Abstract]) AND (Mineral*[Title/Abstract] OR vitamin*[Title/Abstract] OR Micronutrient*[Title/Abstract] OR trace element*[Title/Abstract]))) OR ("Diet Therapy"[Mesh]) OR ("Nutrition Therapy"[Mesh]) OR ((nutrition[Title/Abstract]) AND (therap*[Title/Abstract]))) OR ((diet[Title/Abstract]) AND (therap*[Title/Abstract]))) OR (Phlexy-Vits) AND (((((((("Glycogen Storage Disease IB" [Supplementary Concept]) OR (G6P deficiency type Ib[Title/Abstract] OR G6P translocase deficiency[Title/Abstract] OR G6PT deficiency[Title/Abstract] OR GSD due to G6P deficiency type 1b[Title/Abstract] OR GSD due to	405

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	G6P deficiency type lb[Title/Abstract] OR GSD due to G6PT deficiency[Title/Abstract] OR GSD type 1 non a[Title/Abstract] OR GSD type 1b[Title/Abstract] OR GSD type lb[Title/Abstract] OR GSDlb[Title/Abstract] OR Glycogen storage disease due to G6P deficiency type lb[Title/Abstract] OR Glycogen storage disease type 1b[Title/Abstract] OR Glycogen storage disease type lb[Title/Abstract] OR Glycogenesis due to glucose-6-phosphatase deficiency type 1b[Title/Abstract] OR Glycogenesis due to glucose-6-phosphatase transport defect type lb[Title/Abstract] OR Glycogenesis type 1b[Title/Abstract] OR Glycogenesis type lb[Title/Abstract]) OR ("Glycogen Storage Disease Type I"[Mesh]) OR (Glucose-6-Phosphatase Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiencies, Glucose-6-Phosphatase[Title/Abstract] OR Deficiency, Glucose-6-Phosphatase[Title/Abstract] OR Glucose 6 Phosphatase Deficiency[Title/Abstract] OR Glucose-6-Phosphatase Deficiencies[Title/Abstract] OR Glycogen Storage Disease 1[Title/Abstract] OR GSD I[Title/Abstract] OR Glycogenesis 1[Title/Abstract] OR Hepatorenal Glycogen Storage Disease[Title/Abstract] OR Deficiency, Glucosephosphatase[Title/Abstract] OR Deficiencies, Glucosephosphatase[Title/Abstract] OR Glucosephosphatase Deficiencies[Title/Abstract] OR Glucosephosphatase Deficiency[Title/Abstract] OR G6PD[Title/Abstract] OR GSD lb[Title/Abstract]) OR (((Glycogen[Title/Abstract]) AND (storage[Title/Abstract]) AND (disease[Title/Abstract]))) OR (GSD[Title/Abstract]) OR (glycogenesis[Title/Abstract]))	
7	Search: (((((((("Dietary Supplements"[Mesh] OR ("Minerals"[Mesh] OR ("Vitamins"[Mesh]) OR ("Micronutrients"[Mesh] OR "Trace Elements"[Mesh])) OR ((Dietary[Title/Abstract] OR food[Title/Abstract] AND (Supplement*[Title/Abstract]))) OR ((Supplement*[Title/Abstract] AND (Mineral*[Title/Abstract] OR vitamin*[Title/Abstract] OR Micronutrient*[Title/Abstract] OR trace element*[Title/Abstract]))) OR ("Diet Therapy"[Mesh]) OR ("Nutrition Therapy"[Mesh]) OR ((nutrition[Title/Abstract] AND (therap*[Title/Abstract])) OR ((diet[Title/Abstract] AND (therap*[Title/Abstract])) OR (Phlexy-Vits)) AND ((((((Deficien*[Title/Abstract] AND ((((((Glucose Transporter Protein[Title/Abstract] OR SLC2A1[Title/Abstract] OR GLUT-1[Title/Abstract] OR Glucose transporter type 1[Title/Abstract] OR GLUT1[Title/Abstract] OR Glucose transporter type-1[Title/Abstract] OR Glucose transporter type1[Title/Abstract]))) OR Glut1 Deficiency Syndrome[Supplementary Concept]) OR ((De Vivo disease[Title/Abstract] OR Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[Title/Abstract] OR Glucose Transporter Protein Syndrome[Title/Abstract] OR Glucose transport defect, blood-brain barrier[Title/Abstract]))) OR ("Glut1 Deficiency Syndrome" [Supplementary Concept]))	193

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid – data wyszukiwania: 29.09.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	glucose transporter 1.ab,kw,ti.	3 400
#2	exp glucose transporter 1/	13 714
#3	Glut1.ab,kw,ti.	7 788
#4	GLUT-1.ab,kw,ti.	3 779
#5	Syndrome.ab,kw,ti.	1 451 726
#6	3 or 4	11 176
#7	Glucose.ab,kw,ti.	735 288
#8	transporter.ab,kw,ti.	145 025
#9	type1.ab,kw,ti.	2 694
#10	type-1.ab,kw,ti.	277 088
#11	9 or 10	278 746
#12	7 and 8 and 11	1 284
#13	SLC2A1.ab,kw,ti.	1 321
#14	deficiency.ab,kw,ti.	457 225
#15	1 and 2 and 5 and 14	131
#16	5 and 6 and 14	518
#17	13 and 14	319
#18	5 and 12 and 14	219
#19	15 or 16 or 17 or 18	669
#20	exp dietary supplement/	23 416
#21	Dietary Supplements.ab,kw,ti.	14 543
#22	exp mineral/	50 739

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#23	Minerals.ab,kw,ti.	36 812
#24	exp vitamin/	747 549
#25	Vitamins.ab,kw,ti.	46 127
#26	exp trace element/	48 273
#27	Trace Elements.ab,kw,ti.	22 817
#28	exp diet therapy/	415 448
#29	Nutrition Therapy.ab,kw,ti.	3 814
#30	"supplement*".ab,kw,ti.	535 593
#31	Micronutrients.ab,kw,ti.	16 575
#32	Phlexy-Vits.ab,kw,ti.	1
#33	20 or 21	33 604
#34	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 31	856 072
#35	30 and 34	99 413
#36	28 or 29 or 33	440 907
#37	34 and 36	90 263
#38	32 or 35 or 37	142 842
#39	19 and 38	27
#40	exp argininosuccinic aciduria/	404
#41	Argininosuccinic Aciduria.ab,kw,ti.	272
#42	Argininosuccinic.ab,kw,ti.	406
#43	"Aciduria*".ab,kw,ti.	5 149
#44	42 and 43	265
#45	Argininosuccinase.ab,kw,ti.	78
#46	"Deficienc*".ab,kw,ti.	517 027
#47	45 and 46	21
#48	ASL.ab,kw,ti.	8 972
#49	46 and 48	219
#50	Argininosuccinicaciduria.ab,kw,ti.	10
#51	ASA.ab,kw,ti.	59 621
#52	46 and 51	618
#53	Argininosuccinate.ab,kw,ti.	1 802
#54	46 and 53	486
#55	40 or 41 or 44 or 47 or 49 or 50 or 52 or 54	1 450
#56	38 and 55	38
#57	glycogen storage disease type 1b.ab,kw,ti.	122
#58	glycogen.ab,kw,ti.	59 154
#59	storage.ab,kw,ti.	265 217
#60	disease.ab,kw,ti.	5 454 692
#61	gsd.ab,kw,ti.	3 508
#62	58 and 59 and 60	4 872
#63	exp glycogen storage disease type 1/	1 783
#64	glycogen storage disease type 1.ab,kw,ti.	122
#65	G6PD.ab,kw,ti.	7 642
#66	G6PDH.ab,kw,ti.	1 637
#67	glycogenosis.ab,kw,ti.	1 620
#68	glucose-6-phosphatase deficiency.ab,kw,ti.	105

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#69	57 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68	17 822
#70	38 and 69	185

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – data wyszukiwania: 29.09.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Dietary Supplements] explode all trees	17 088
#2	MeSH descriptor: [Minerals] explode all trees	4 484
#3	MeSH descriptor: [Vitamins] explode all trees	5 749
#4	MeSH descriptor: [Trace Elements] explode all trees	607
#5	MeSH descriptor: [Nutrition Therapy] explode all trees	12 136
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	36 645
#7	(Mineral* OR vitamin* OR micronutrient* OR trace element*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	53 424
#8	(supplement*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	86 396
#9	#7 and #8	21 227
#10	(food):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	59 753
#11	#10 and #8	10 428
#12	(diet):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	77 092
#13	(Phlexy-Vits):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#14	#6 or #9 or #11 or #12	113 329
#15	(Glut1):ti,ab,kw	40
#16	(GLUT-1):ti,ab,kw	46
#17	#15 or #16	85
#18	(SYNDROME):ti,ab,kw	109 293
#19	(deficiency):ti,ab,kw	26 273
#20	#17 and #18 and #19	6
#21	(Glucose):ti,ab,kw	78 438
#22	(transporter):ti,ab,kw	4 166
#23	(type1):ti,ab,kw	125
#24	(TYPE 1):ti,ab,kw	131 016
#25	#23 or #24	131 063
#26	#21 and #22 and #25	1 089
#27	(SLC2A1):ti,ab,kw	9
#28	(PROTEIN):ti,ab,kw	98 053
#29	#21 and #22 and #28	337
#30	#26 and #19	18
#31	#21 and #22 and #28 and #18	22
#32	#27 and #19	2
#33	#32 or #31 or #30 or #20	40
#34	#14 and #33	14
#35	MeSH descriptor: [Argininosuccinic Aciduria] explode all trees	4
#36	(Argininosuccinic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31
#37	(Aciduria*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	40

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#38	#36 or #37	65
#39	(Argininosuccinase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#40	(Deficienc*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28 598
#41	#39 and #40	0
#42	(ASL):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	444
#43	#40 and #42	1
#44	(Argininosuccinicaciduria):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#45	(ASA):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32 366
#46	#45 and #40	70
#47	(Argininosuccinate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31
#48	#47 and #40	8
#49	#35 or #38 or #41 or #43 or #46 or #48	136
#50	#14 and #49	25
#51	("glycogen storage disease type 1a"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#52	(glycogen):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 350
#53	(Storage):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6 046
#54	(Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	525 050
#55	(gsd):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	144
#56	MeSH descriptor: [Glycogen Storage Disease Type I] explode all trees	14
#57	("G6PD"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	322
#58	("G6PDH"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#59	("glycogenosis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#60	("glucose-6-phosphatase deficiency"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#61	#52 and #53 and #54	219
#62	#51 or #61 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59	661
#63	#14 and #62	68

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

