



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1
Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima u pacjentów
pediatrycznych oraz GA Express 15
u pacjentów pediatrycznych i dorosłych
we wskazaniach:
acyduria glutarowa
typu I, padaczka pirydoksynozależna.**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: WS.4211.3.2024

(Aneks do opracowania nr: OT.431.3.2017 oraz OT.4311.15.2020)

Data ukończenia: 13 marca 2024 r.

Wykaz skrótów

5HIAA	kwas 5-hydroksyindoloocetowy, metabolit serotoniny stosowany do oceny wzrostu poziomu serotoniny w organizmie
AGEPS	Agence Générale des Equipements et Produits de Santé
AOTM/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUD	dolar australijski
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich-Medizinische Fachgesellschaften
CRMHM	Centre de référence des Maladies héréditaires du métabolisme
CRMIR	Centre de référence de Epilepsies rares
DADFMS	środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (fr. des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales) –
DBS	badanie suchej kropli krwi (ang. dried blood spots)
DHA	kwas dokozaheksaenowy
EEG	encefalogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FSMR G2M	Filière de Santé Maladies Rares G2M
GA I	acyduria glutarowa typu I (ang. glutaric acidemia type I)
GIS	Główny Inspektorat Sanitarny
GRADE	System klasyfikacji zaleceń (ang. Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
LRT	terapię redukującą lizynę (ang. lysine reduction therapies)
MAA	mieszanki aminokwasów (fr. de mélanges d'acides aminés)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBS	Badania przesiewowe noworodków (ang. newborn screening)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLP	fosforan pirydoksalu, aktywna forma witaminy B ₆
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
ŚSSPŻ	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
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
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)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
VKS	Stowarzyszenie Pacjentów i Dzieci z Chorobami Metabolicznymi (nl. de patiëntenvereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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.

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).

Spis treści

Wykaz skrótów	2
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Oceniana interwencja i alternatywne technologie medyczne.....	12
4. Opinie ekspertów klinicznych	18
5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianych technologii medycznych	23
5.1. Rekomendacje kliniczne	23
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	33
6. Wskazanie dowodów naukowych	34
6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	34
6.2. Opis badań włączonych do analizy	36
6.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	36
6.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	47
6.5. Ograniczenia badań i analizy	47
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	50
7.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	50
7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	50
8. Podsumowanie	52
9. Źródła.....	58
10. Załączniki.....	60
10.1. Strategia wyszukiwania publikacji	60
10.2. Diagram metodologii włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima	64

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)
i znak pism zlecających

25.01.2024
PLD.45341.1449.2023.2.KSz

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

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

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

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357, z późn. zm.).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

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

Do finansowania we wskazaniach:

- Acyduria glutarowa typu I
- Padaczka pirydoksynozależna

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 25.01.2024 r. znak PLD.45341.1449.2023.2.KSz (data wpływu do AOTMiT 25.01.2024 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. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydania zgody na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: **GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa, GA 2 Prima** u pacjentów pediatrycznych oraz **GA Express 15** u pacjentów pediatrycznych i dorosłych we wskazaniu acyduria glutarowa typu I i padaczka pirydoksynozależna.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.431.3.2017 (nr zlecenia w BIP 18/2017) we wskazaniach: acyduria glutarowa typu I, drgawki pirydoksynozależne. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2017 [10] oraz rekomendacja Prezesa nr 11/2017 [11] wydane na podstawie ww. opracowania było pozytywne dla wskazań: acyduria glutarowa typu I, drgawki pirydoksynozależne oraz OT.4311.15.2020 [1] (nr zlecenia w BIP 228/2020) we wskazaniach: acyduria glutarowa typu I. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2020 [2] oraz rekomendacja Prezesa nr 100/2020 [9] wydane na podstawie ww. opracowania było pozytywne ww. wskazaniu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- zwrócono się także z prośbą o przekazanie opinii w powyższej sprawie do ekspertów klinicznych.

Dodatkowo MZ zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację GA gel, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima u pacjentów pediatrycznych oraz GA Express 15 u pacjentów pediatrycznych i dorosłych we wskazaniu: padaczka pirydoksynozależna.

2.2 Problem zdrowotny

Acyduria glutarowa typu I

Definicja

Acyduria glutarowa typu I (ang. *glutaric acidemia type-1*, GA I), ICD-10 E72.3, zwana także inaczej niedoborem dehydrogenazy glutarylo-CoA (ang. *glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency*, GDD) jest zaburzeniem neurometabolicznym dziedzicznym autosomalnie recesywnie, należącym do chorób rzadkich. Charakteryzuje się przełomami ostrej encefalopatii, które powodują uszkodzenia w prążkowie oraz poważne zaburzenia ruchowe o charakterze dystonii i dyskinezy.

Źródło: OT.431.3.2017

Epidemiologia

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

Źródło: OT.431.3.2017

Etiologia i patogenez

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

Źródło: OT.431.3.2017

Obraz kliniczny

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

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

Rozpoznanie

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

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

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

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

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

Rokowanie

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

Źródło: OT.431.3.2017

Leczenie i cele leczenia

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

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

Źródło: OT.431.3.2017

Drgawki pirydoksynozależne

Definicja

Padaczka pirydoksynozależna (PDE, ang. *Pyridoxine-Dependent Epilepsy*) to rzadka choroba neurometaboliczna, której objawem są nawracające, oporne na leki przeciwpadaczkowe, ale odpowiadające na wysokie dawki pirydoksyny (witamina B6) drgawki, występujące w okresie noworodkowym i niemowlęcym, sporadycznie u starszych dzieci, a także w okresie prenatalnym. Choroba ma podłoże genetyczne.

[Źródła: *NORD 2017, GARD 2013, Orphanet 2015*]

Epidemiologia

Padaczka pirydoksynozależna występuje z częstością 1/20 000 do 1/783 000 urodzeń. Do roku 2015 opisano ponad 200 przypadków tej choroby. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania drgawek pirydoksynozależnych w Polsce.

[Źródło: *Orphanet 2015*]

Etiologia i patogeneza

Przyczyną PDE są mutacje genu *ALDH7A1*, dziedziczone w sposób autosomalny recesywny. Gen ten koduje enzym dehydrogenazę semialdehydu α -aminoadypinowego (α -AASA), który odpowiada m.in. za rozkład aminokwasu lizyny w mózgu. W wyniku mutacji, enzym nie spełnia prawidłowo swojej funkcji. Prowadzi to do wzrostu stężenia jednego z metabolitów lizyny – Δ^1 -piperydino-6-karboksylanu (P6C), który inaktywuje 5'- fosforan pirydoksalu – aktywną formę witaminy B6, przez co wpływa na procesy, w które zaangażowana jest witamina B6, tj. metabolizm aminokwasów oraz produkcja neuroprzekaźników.

[Źródła: *GARD 2013, Mills 2006, Thöny 2014*]

Obraz kliniczny

W typowym przebiegu PDE napady trwają kilka minut i obejmują sztywność mięśni, drgawki i utratę przytomności (drgawki toniczno-kloniczne). Dodatkowo chorych charakteryzuje niska temperatura ciała, dystonia występująca wkrótce po narodzinach, a także poprzedzająca napady drażliwość, płaczliwość, zanik apetytu, objawy związane z układem pokarmowym (wymioty, wzdęcia), bezsenność, grymasy twarzy, odbiegające od normy ruchy gałek ocznych. Wydłużone napady drgawkowe i nawracające epizody stanu padaczkowego są najczęściej występującymi objawami PDE. Występować mogą również drgawki o następującej charakterystyce: częściowe: nawracające i samoistnie ustępujące, uogólnione lub atoniczne oraz mioklonie i napady zgięciowe. Choroba może prowadzić do niepełnosprawności umysłowej i opóźnionego rozwoju dziecka, w szczególności dotycząc obszarów związanych z mową. Dzięki leczeniu można uzyskać całkowitą kontrolę napadów drgawkowych, jednak 75 – 80% chorych doznaje w pewnym stopniu niepełnosprawności umysłowej. Do nietypowych objawów należą napady, które początkowo reagują na leczenie przeciwpadaczkowe, napady, które początkowo nie odpowiadają na pirydoksynę, ale po kilku miesiącach stają się na nią wrażliwe oraz wydłużone okresy bez napadów występujące po zaprzestaniu podawania witaminy B6. Mogą również występować napady widoczne w zapisie EEG, niedające objawów klinicznych.

[Źródło: *Orphanet 2015, NORD 2017*]

Rozpoznanie

PDE powinno podejrzewać się u wszystkich pacjentów do 3. r.ż., u których występują napady niereagujące na leki przeciwpadaczkowe. W szczególności należy przeprowadzić diagnostykę pod tym kątem u noworodków z encefalopatią i napadami, gdy nie ma dowodów na niedotlenienie lub inne przyczyny zaburzeń metabolicznych czy wady rozwojowe mózgu. Napady oporne na leczenie w przypadku dzieci, których rodzeństwo doświadczało takich napadów stanowią również wskazanie do diagnostyki w kierunku PDE.

Diagnoza jedynie na podstawie zapisu EEG i obrazowania nie jest możliwa, ponieważ zmiany nie są charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej, chociaż zawsze obserwuje się zwężenie cieśni ciała modelowatego w obrazie MRI. Na podstawie badań laboratoryjnych stwierdza się podwyższony poziom semialdehydu α -aminoadypinowego w osoczu i moczu, a czasami także podwyższony poziom kwasu pipekolinowego w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym. Kliniczne testy na PDE polegają na obserwacji odpowiedzi pacjenta na podawanie pirydoksyny. W przypadku chorych doświadczających bardzo częstych i wydłużonych napadów podaje się dożylnie 100 mg witaminy B6, jednocześnie monitorując zapis EEG, saturację tlenem i parametry życiowe. U większości pacjentów z PDE prowadzi to do wyciszenia drgawek, odzwierciedlonego w zapisie EEG. Jeśli nie uzyskuje się takiej odpowiedzi, należy ponowić podanie pirydoksyny, maksymalnie do 500 mg. Ważne jest ścisłe monitorowanie czynności życiowych, ze względu na przypadki poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z funkcjonowaniem układu nerwowego i krwionośnego. U pacjentów z krótszymi napadami, występującymi co najmniej raz dziennie, test przeprowadza się podając doustnie 30 mg/kg/dzień pirydoksyny. Ustąpienie objawów powinno nastąpić w przeciągu tygodnia. Potwierdzenie diagnozy stanowią testy genetyczne na obecność mutacji genu *ALDH7A1*.

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić inne możliwe przyczyny encefalopatii przebiegającej z drgawkami, tj. zaburzenia metaboliczne (niedobór transportera glukozy typu I, acyduria 4-hydroksymasłowa, niedobór kofaktora molibdenowego), pojedyncze defekty genów i płodowe lub noworodkowe uszkodzenie mózgu. Powinno się również wykluczyć drgawki wrażliwe na fosforan pirydoksalu, hiperprolinemię typu II, hipofosfatazę niemowlęcą.

W przypadku rodzin, w których występuje mutacja genu ALDH7A1, możliwa jest diagnostyka prenatalna.

[Źródło: *NORD 2017, Orphanet 2015*]

Rokowanie

Prognozy są zróżnicowane i zależą m.in. od genotypu, towarzyszących zaburzeń w rozwoju mózgu i odpowiedzi na pirydoksynę. Późna diagnoza i późne rozpoczęcie leczenia zwykle wpływają na gorsze rokowanie związane ze znacznym upośledzeniem rozwoju układu nerwowego. Ok. 70% pacjentów z PDE cierpi na zaburzenia poznawcze, 30% doznaje niedotlenienia okołoporodowego lub ma nieoczywiste objawy encefalopatii. Chorych nieleczonych pirydoksyną charakteryzuje wysoka śmiertelność.

[Źródło: *Orphanet 2015, Thöny 2014*]

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia jest zapobieganie napadom PDE i ich następstwom. Leczenie polega na podawaniu wysokich dawek pirydoksyny. Konieczność suplementacji witaminy B6 jest dożywotnia. Ze względu na niewielką liczbę chorych, przeprowadzenie badań dotyczących optymalnego dawkowania jest utrudnione. Zwykle do odpowiedniej kontroli napadów stosuje się pirydoksynę w dawce od 50 do 100 mg dziennie, niektórym pacjentom wystarczają znacznie niższe dawki. Niektóre badania sugerują, że wyższe dawki stymulują rozwój intelektualny chorych. W przypadkach, którym towarzyszą zaburzenia w rozwoju mózgu, tj. wodogłowie, heterotopia, może istnieć konieczność podawania również leków przeciwpadaczkowych. Dodatkowo zalecana jest dieta pozbawiona aminokwasu lizyny w celu lepszej kontroli napadów i poprawy rozwoju dzieci cierpiących na PDE. Rolą diety jest zmniejszenie akumulacji produktów przemiany lizyny, a tym samym poprawa funkcji mózgu. Ilość lizyny w diecie ustalana jest indywidualnie na podstawie wytycznych dla acydurii glutarowej typu I. Dodatkowo w terapii drgawek pirydoksynozależnych pacjentom podawana jest arginina, która wykorzystuje te same przenośniki podczas przekraczania bariery krew-mózg, które wykorzystywane są w transporcie lizyny. Dzięki działaniu kompetencyjnemu arginina zmniejsza ilość lizyny przekraczającej barierę krew-mózg.

W ostatnich doniesieniach wskazuje się możliwość stosowania tzw. potrójnej terapii, łączącej suplementację witaminy B6, argininy i diety z ograniczeniem lizyny, jako obiecującej strategii leczenia.

[Źródła: *NORD 2017, GARD 2013, Pena 2016*]

2.3 Liczebność populacji

W toku prac nad niniejszym opracowaniem analitycy Agencji zwrócili się z prośbą do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej.

[REDAKTOWANE], wskazała, że w Centrum Zdrowia Dziecka leczonych jest 9 pacjentów z acydurią glutarową typu I i 4 pacjentów z padaczką pirydoksynozależną. Ekspert wskazała, że rocznie przybywa < 1 pacjent/rok w Polsce.

Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej, wskazała, że obecnie w Polsce jest ok 30 chorych na acydurię glutarową typu I. Ekspert nie określiła liczby chorych z padaczką pirydoksynozależną.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1 Oszacowania ekspertów dotyczące populacji pacjentów kwalifikujących się do terapii GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1, Anamix Junior, Milupa GA 2, GA Express 15

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce		Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
	Acyduria glutarowa typu I	Padaczka pirydoksynozależna		
[REDAKTOWANE]	9	4	<1/ rok	pacjenci IP-CZD
Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Ok 30	-	2-4	Szacunki własne

Według danych zaprezentowanych w raporcie z 2017 r. w 2016 r. wydano zgodę na sprowadzenie GA1 Anamix Infant dla 10 pacjentów, Milupa GA 2 Prima dla 4 pacjentów, XLYS Low Try Maxamaid dla 3 pacjentów i GA gel dla 2 pacjentów we wskazaniu acyduria glutarowa typu I oraz GA1 Anamix Infant dla 1 pacjenta we wskazaniu padaczka pirydoksynozależna.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie z 2020 roku w 2019 r. produkt GA gel sprowadzono i zrefundowano dla 4 pacjentów (liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach), GA 1 Anamix Infant dla 10 pacjentów, GA 1 Anamix Junior dla 9 pacjentów, GA Express 15 dla 2 pacjentów, Milupa GA 2 prima dla 1 pacjenta we wskazaniu acyduria glutarowa typu I. Dane otrzymane z Ministerstwa Zdrowia nie pozwoliły w tym czasie na weryfikację czy 1 pacjent otrzymywał zgodę na import więcej niż jednego rodzaju produktu. Założono, że jeden pacjent otrzymywał zgodę na import docelowy tylko jednego rodzaju środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Oszacowano, iż łączna liczba pacjentów z acydurią glutarową typu I, dla których ww. produkty były sprowadzane wzrosła z 19 osób w 2016 r. do 26 osób w 2019 r.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w ramach aktualnego zlecenia (pismo znak: PLD.45341.1449.2023.2.KSz) w okresie styczeń–grudzień 2023 r. wydano łącznie 57 zgód na refundację produktów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 Prima (50 zgód w przypadku pacjentów chorych na acydurię glutarową typu I i 7 zgód w przypadku pacjentów z padaczką pirydoksynozależną) dla 38 pacjentów w analizowanych wskazaniach (34 pacjentów z acydurią glutarową typu I i 4 pacjentów z padaczką pirydoksynozależną), a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok.1 mln zł (sprowadzono 880 opakowań dla 38 pacjentów).

Dane otrzymane z Ministerstwa Zdrowia nie pozwoliły na weryfikację czy 1 pacjent otrzymywał zgodę na import więcej niż jednego rodzaju produktu. Z danych wynika, że 1 pacjent mógł otrzymać zgodę na import więcej niż jednego produktu tego samego rodzaju.

Przypuszczając, że jeden pacjent otrzymywał zgodę na import docelowy tylko jednego rodzaju ŚSSPŻ. oraz z informacji przedstawionych w raporcie z 2017 i 2020 roku wynika że liczba pacjentów z acydurią glutarową typu I, dla których ww. produkty były sprowadzane wzrosła do 38 osób w 2023 r. Łączna liczba pacjentów

z padaczką pirydoskynozależną dla których ww. produkty były sprowadzane wzrosła z 1 osoby w 2016 r. do 4 osób w 2023 r.

Do pisma zlecającego MZ załączono również informację, że w ramach importu docelowego w okresie styczeń-grudzień 2023 r. sprowadzono także inne produkty w analizowanych wskazaniach tj. Milupa Basic – p (GA 1) i Argininę (PDE). Nie podano jednak informacji o liczbie sprowadzonych opakowań czy też o liczbie pacjentów stosujących ww. środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 Prima w okresie styczeń – grudzień 2023 r.

Wskazanie	ŚSSPŻ sprowadzany w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu	Liczebność populacji: A - liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach B - liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze lub ŚSSPŻ sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
acyduria glutarowa typu I	GA gel	A = 12 B = 20	177 opakowań	283 640,73	Milupa Basic - p
	GA 1 Anamix Infant	A = 9 B = 13	273 puszki	175 162,26	
	GA 1 Anamix Junior	A = 10 B = 12	258 opakowań	336 001,14	
	GA Express 15	A = 2 B = 3	60 opakowań	133 603,80	
	Milupa GA 2 Prima	A = 1 B = 2	22 opakowania	45 391,06	
padaczka pirydoskynozależna	GA gel	A = 1 B = 2	6 opakowań	9 614,94	Arginine
	GA 1 Anamix Infant	A = 1 B = 2	36 puszek	23 098,32	
	GA 1 Anamix Junior	A = 2 B = 3	48 opakowań	62 511,84	

3. Oceniana interwencja i alternatywne technologie medyczne

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

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanych środkach spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego na podstawie informacji dostępnych na stronie internetowej producenta. Dokładne informacje dotyczące składu preparatów znajduje się w załączniku 10.3 do raportu OT.4311.15.2020.

Tabela 3 Informacje dotyczące ocenianych technologii

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

Nazwa produktu	Produkt	Informacje
		Produkt powinien być suplementowany produktami będącymi źródłem naturalnego białka i innych składników pokarmowych w ilościach zalecanych przez lekarza w celu zapewnienia odpowiedniej podaży lizyny, tryptofanu, płynów i innych wymaganych składników z diety. Zalecane rozcieńczenie to jedna saszetka (18 g) GA 1 Anamix Junior na 50 ml wody (finalna objętość 63 ml). Najlepiej podawać schłodzony.
	GA gel	Dawkowanie ustala lekarz lub dietetyk i jest zależne od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta. Produkt można stosować pojedynczo lub zamiennie w celu dostosowania o indywidualnego zapotrzebowania na białko. <ol style="list-style-type: none"> Dzienny substytut białka podawany w postaci GA gel Dodatkowe źródła białka stanowią naturalne białka, dostarczające kontrolowanych ilości aminokwasów, niezbędnych do rozwoju i wzrostu. Produkty bogate w tłuszcze i węglowodany, ale z niską zawartością białka powinny stanowić pozostałe źródła energii.
	GA Express 15	Dawkowanie ustala lekarz lub dietetyk i jest zależne od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta. Produkt można stosować pojedynczo lub zamiennie w celu dostosowania o indywidualnego zapotrzebowania na białko. <ol style="list-style-type: none"> Dzienny substytut białka podawany w postaci GA express Dodatkowe źródła białka stanowią naturalne białka, dostarczające kontrolowanych ilości aminokwasów, niezbędnych do rozwoju i wzrostu. Produkty bogate w tłuszcze i węglowodany, ale z niską zawartością białka powinny stanowić pozostałe źródła energii.
	Milupa GA 2 Prima	Stosowanie produktu Milupa wymaga dodatkowej podaży energii, niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych, lizyny i tryptofanu. Całkowite dzienne zapotrzebowanie ustalone jest przez lekarza indywidualnie w zależności od wieku, masy ciała i indywidualnej sytuacji metabolicznej pacjenta. Dzienna porcja produktu podzielona jest na 3-5 porcji i spożywana wraz innymi posiłkami.
Przeciwwskazania	GA1 Anamix Infant	-
	GA 1 Anamix Junior	-
	GA gel	-
	GA Express 15	-
	Milupa GA 2 Prima	-
Mechanizm działania	GA1 Anamix Infant	Nie wskazano
	GA 1 Anamix Junior	Nie wskazano
	GA gel	Nie wskazano
	GA Express 15	Nie wskazano
	Milupa GA 2 Prima	Nie wskazano
Przygotowanie	GA1 Anamix Infant	Każda miarka produktu (5 g) powinna być rozprowadzona w 30 ml wody, aby zapewnić odpowiednie stężenie.
	GA 1 Anamix Junior	Wlać wymaganą ilość zimnej wody do pojemnika, dodać odpowiednią ilość produktu GA 1 Anamix Junior, przykryć i wstrząsać do momentu rozpuszczenia produktu.
	GA gel	GA gel może być spożywany w postaci żelu lub jako napój o niewielkiej objętości. Postać żelu: <ol style="list-style-type: none"> Przesyp zawartość opakowania do kubka Dodaj ok. 30 ml zimnej wody. Zamknij i wstrząsaj przez 10 sekund Pozostaw na 2 minuty, aby produkt uzyskał postać żelu

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

Komentarz Agencji

Produkty GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15 i Milupa GA 2 Prima nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Wszystkie środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stanowią uzupełnienie diety pozbawionej lizyny i z ograniczeniem tryptofanu. Analizowane produkty są przeznaczone dla pacjentów w różnym wieku:

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

Produkty GA 1 Anamix Junior, GA 1 Anamix Infant mają w swoim składzie tłuszcze, natomiast Produkt Milupa GA 2 Prima jest produktem beztłuszczowym. W produktach GA Express 15 i GA gel ilość tłuszczów jest śladowa.

Zgodnie z informacją umieszczoną na stronie internetowej producenta, produkty GA gel [3], GA 1 Anamix Infant [4], GA 1 Anamix Junior [5], GA Express 15 [6] i Milupa GA 2 [7] są przeznaczone wyłącznie dla pacjentów ze zdiagnozowaną acydurią glutarową typu I. Brak jest natomiast informacji o możliwości jego stosowania u pacjentów z padaczką pirydoksynozależną.

3.2 Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w 2023 r. Minister Zdrowia wydał zgodę na sprowadzenie w ramach importu docelowego we wskazaniu acyduria glutarowa typu I wszystkich analizowanych produktów: GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 Prima, natomiast w padaczkę pirydoksynozależnej 3 produktów: GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior. Należy zaznaczyć, że zgodnie z danymi MZ w ramach importu docelowego w okresie styczeń- grudzień 2023 r. sprowadzano także inne produkty w analizowanych wskazaniach tj. Milupa Basic - p i Arginine.

Ocenie Agencji podlegały produkty:

- GA Gel we wskazaniu Acyduria glutarowa typu I w 2014 r.
- GA1 Anamix Infant, proszek do sporządzania roztworu doustnego, puszka á 400 g, we wskazaniach: acyduria glutarowa I (GA I) oraz drgawki pirydoksynozależne w 2017 r.
- GA gel, proszek, saszetka á 24g, GA 1 Anamix Infant, proszek, puszka á 400 g, GA 1 Anamix Junior, proszek, saszetki á 18 g, GA Express 15, proszek, saszetki á 25 g, Milupa GA 2 Prima, proszek, puszka á 500 g, we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I w 2020 r.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące wcześniejszych rekomendacji Agencji ocenianych produktów.

Tabela 4 Wcześniejsze Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące preparatów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima, GA Express 15

Stanowiska Rady Przejrzystości / Rekomendacje Prezesa	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2020 z dnia 28 grudnia 2020 r.[8]</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: GA gel, proszek, saszetka á 24g, GA 1 Anamix Infant, proszek, puszka á 400 g, GA 1 Anamix Junior, proszek, saszetki á 18 g, GA Express 15, proszek, saszetki á 25 g, Milupa GA 2 Prima, proszek, puszka á 500 g, we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Według opinii ekspertów, GA1 Anamix Infant to produkt, który pozwala na racjonalizację reżimu dietetycznego, niezbędnego w acydurii glutarowej, poprawia rokowanie, optymalizuje rozwój. Zapobiega przełomom katabolicznym z regresem rozwoju.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa nie wykazała działań niepożądanych związanych ze stosowaniem mieszanek aminokwasów bez lizyny oraz z ograniczoną zawartością tryptofanu. Oceniane w badaniach parametry antropometryczne i wskaźniki odżywienia nie wskazywały na istnienie niedożywienia.</p> <p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, w leczeniu acydurii glutarowej typu I stosowana jest jednocześnie suplementacja L-karnityną i dieta z ograniczeniem lizyny. Wytyczne nie wskazują konkretnych produktów do stosowania w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Różne produkty sprowadzane z zagranicy dla pacjentów z acydurią typu I nie stanowią dla siebie technologii alternatywnych. Obecnie brak jest innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o zbliżonym składzie i przeznaczeniu, które są dostępne dla pacjentów na rynku polskim.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 100/2020 z dnia 31 grudnia 2020 r.[9]</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 Prima we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi w terapii acydurii glutarowej typu 1 rekomendowane jest stosowanie mieszanek aminokwasowych niezawierających w składzie lizyny lub tryptofanu oraz stosowanie diety eliminującej lizynę i tryptofan z jednoczesną suplementacją w mikro i makroelementy.</p> <p>W badaniach włączonych do analizy klinicznej odnotowano korzystny wpływ diety uzupełnianej w mieszanki pozbawione lizyny i z niską zawartością tryptofanu (wraz z leczeniem towarzyszącym) na objawy choroby. Wskazano również, iż wczesne wykrycie acydurii glutarowej typu I, np. podczas badań przesiewowych noworodków, i szybkie wdrożenie złożonego postępowania zmniejszają ryzyko poważnych zaburzeń neurologicznych. Badania nie odnosiły się bezpośrednio do ww. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego a do produktów o zbliżonym składzie, oraz są nisko sklasyfikowane w hierarchii dowodów naukowych, gdyż należą do badań obserwacyjnych i opisów przypadków.</p> <p>Biorąc pod uwagę wyniki skuteczności i bezpieczeństwa odnalezione w dowodach naukowych, można wskazać na korzyści z zastosowania ocenianych technologii we wnioskowanej populacji pacjentów. Tym samym refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA1 ANAMIX INFANT, proszek do sporządzania roztworu doustnego, puszka á 400 g, we wskazaniach acyduria glutarowa I – GA I, drgawki pirydoksynozależne, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do</p>

Stanowiska Rady Przejrzystości / Rekomendacje Prezesa	
nr 17/2017 z dnia 27 lutego 2017 r.[10]	<p>prowadzenia terapii z użyciem takich metod, sprowadzany zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2015 r. poz. 594).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>[...] Odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących acydurii glutarowej typu I. W rekomendacjach wskazuje się na możliwość stosowania diety z ograniczeniem lizyny. W 3 rekomendacjach wskazuje się na możliwość realizacji diety z zastosowaniem mieszanek aminokwasów niezawierających lizyny oraz dodatkowo z niską zawartością lub niezawierających tryptofanu.</p> <p>Odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące postępowania w drgawkach pirydoksynozależnych. Obie rekomendacje wskazują na stosowanie diety ograniczającej lizynę jako opcji uzupełniającej terapię pirydoksyną, przy czym jedynie w publikacji Karnebeek 2014 wskazano możliwość podawania gotowych mieszanek aminokwasów. W rekomendacji Stockler 2011 zwrócono również uwagę, iż skuteczność diety eliminującej lizynę musi być jeszcze potwierdzona klinicznie, zanim zostanie oficjalnie rekomendowana. [...]</p> <p>[...] Otrzymało dwie pozytywne opinie ekspertów klinicznych. Na szczególną uwagę zasługuje informacja przekazana przez jednego z ekspertów, mówiąca że brak jest konsensusu, dotyczącego postępowania dietetycznego u chorych, ze względu na małą liczbę obserwowanych przypadków. [...]</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 11/2017 z dnia 15 marca 2017 r.[11]	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA1 Anamix Infant, proszek do sporządzania roztworu doustnego, puszcza á 400 g, we wskazaniach: acyduria glutarowa I (GA I) oraz drgawki pirydoksynozależne, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>W badaniach włączonych do analizy klinicznej odnotowano korzystny wpływ diety zrealizowanej z zastosowaniem mieszanek aminokwasów pozbawionymi lizyny i z niską zawartością tryptofanu (wraz z leczeniem towarzyszącym) na objawy choroby oraz na możliwość uzyskania normalnego rozwoju u chorego dziecka. Interpretując wyniki warto jednak mieć na uwadze, że badania te nie umożliwiają jednoznacznego określenia skuteczności wnioskowanej technologii medycznej we wskazaniach GA I oraz drgawki pirydoksynozależne, gdyż nie odnosiły się bezpośrednio do wnioskowanej technologii medycznej, a do produktów o zbliżonym składzie, zaś włączone publikacje stanowiły badania obserwacyjne oraz opisy przypadków, które są nisko klasyfikowane w hierarchii dowodów naukowych. Jednocześnie nie było możliwe porównanie ocenianej technologii z innymi środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia mogą być stosowane w ocenianych wskazaniach.</p> <p>Biorąc jednak pod uwagę wyniki analizy bezpieczeństwa oraz fakt, że omawiany produkt miałby być refundowany jedynie przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta wszystkie dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, można wskazać, że korzyści ze stosowania wnioskowanej technologii przewyższają ewentualne ryzyko. Znajduje to potwierdzenie w większości odnalezionych wytycznych klinicznych, gdzie stosowanie mieszanek aminokwasowych niezawierających lizyny jest rekomendowane obok zaleceń dotyczących stosowania diety ubogiej w te aminokwasy, mimo oparcia wnioskowania o dowody naukowe niskiej jakości.</p> <p>Oszacowania Agencji wskazują, że koszt jednego opakowania (bez uwzględnienia marży detalicznej) wynosić może ok. 657,61 PLN. Co istotne, w omawianych wskazaniach w ramach importu docelowego sprowadzane są 3 inne produkty o składzie podobnym do ocenianego, a z dostępnych danych wynika, iż GA1 Anamix Infant stanowi opcję najtańszą, co przemawia na korzyść finansowania ocenianej technologii.</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.[12]	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA Gel we wskazaniu Acyduria glutarowa typu I.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Brak badań klinicznych omawiających skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA Gel w podanym wskazaniu. Jednak odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych i 1 finansową stwierdzającą przydatność GA Gel dla pacjentów od 6 mc do 10 r. życia. W wytycznych NHS NIHR 2012 wskazano ten środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego jako jeden z kilku do stosowania w diecie w Acydurii glutarowej typu I. Umożliwia pokrycie zapotrzebowania na białko w zależności od fazy rozwoju pacjenta, umożliwia przygotowanie preparatu w formie żelu, który można podać pacjentom od 6 mc. życia, jako jedyny nie wymaga dużych rozcieńczeń w jego przygotowaniu.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 58/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.[13]	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy): GA Gel (dieta eliminacyjna) we wskazaniu acyduria glutarowa typu I.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: GA Gel (dieta eliminacyjna) we wskazaniu Acyduria glutarowa typu I.</p> <p>Brak badań klinicznych omawiających skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA Gel w podanym wskazaniu. Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych i 1 finansową stwierdzającą przydatność GA Gel dla pacjentów od 6 mc do 10 r. życia. W wytycznych NHS NIHR 2012 wskazano ten środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego jako jeden z kilku do stosowania w diecie w Acydurii glutarowej typu I.</p>

3.3 Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima u pacjentów pediatrycznych oraz GA Express 15 u pacjentów pediatrycznych i dorosłych we wskazaniach: acyduria glutarowa typu I, padaczka pirydoksynozależna przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, w leczeniu acydurii glutarowej typu I stosowana jest jednocześnie suplementacja L-karnityną i dieta z ograniczeniem lizyny i tryptofanu. Odnaleziony francuski Krajowy Protokół Diagnostyki i Leczenia Acydurii Glutarowej typu I (FSMR G2M 2021) wymienia listę produktów dietetycznych (mieszanek aminokwasów MAA i żywności niskobiałkowej), które są dostępne w tym wskazaniu: GA1 Anamix Infant Nutricia, GA1 Anamix Junior Nutricia, GA Gel Vitaflo, XLYS Low Try Maxamum SHS. Pozostałe wytyczne nie wskazują konkretnych produktów do stosowania w analizowanym wskazaniu.

Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia padaczki pirydoksynozależnej wskazują na konieczność uzupełnienia podstawowej terapii (przyjmowanie odpowiednio dostosowanych dawek pirydoksyny) o dietę niskolizynową. Ma ona na celu długoterminową poprawę wyników neurologicznych oraz przeciwdziałanie zaburzeniom neurorozwojowym i nieprawidłowościom w mózgu, natomiast nie zapobiega występowaniu napadów padaczkowych. Tym samym stosowanie pirydoksyny nie może stanowić terapii alternatywnej dla stosowania mieszanki ubogiej w lizynę, gdyż postępowanie dietetyczne stanowi jedynie uzupełnienie leczenia.

Konsultant Krajowa wskazała leczenie L-karnityną w acydurii glutarowej typu I oraz leczenie pirodyksyną/fosforanem pirydoksalu, a w przypadku deficytu antykwityny L-Argininą i kwasem folinowym w padaczce pirydoksynozależnej, jako aktualnie stosowane technologie medyczne. Konsultant zaznaczyła również, że ww. opcjach leczenia „nie można określić jako opcjonalne do preparatów: GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prim czy GA Express 15, ponieważ te ostatnie stanowią opcje leczenia dietetycznego polegającego na redukcji prekursorów kwasu glutarowego w diecie pacjenta. Wymienione powyżej technologie mają inny mechanizm działania i są rekomendowane równolegle do zaleceń dietetycznych w oparciu o przedmiotowe preparaty”.

Do pisma zlecającego MZ załączono również informację, że w ramach importu docelowego w okresie styczeń-grudzień 2023 r. sprowadzono także inne produkty w analizowanych wskazaniach tj. Milupa Basic – p (GA I) i Arginine (PDE). Według danych zaprezentowanych w raporcie z 2017 r. w 2016 r. wydano zgodę na sprowadzenie innego, niż wymienione w bieżącym zleceniu, preparatu - XLYS Low Try Maxamaid (GA I).

Jednocześnie zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. [14] i danymi dostępnymi na stronie GIS oraz stronach internetowych firm farmaceutycznych na rynku polskim w ocenianym wskazaniu obecnie brak jest dostępu do preparatów dietetycznych innych niż oceniane.

W raporcie z 2017 r. zwrócono jednak uwagę na dostępność za granicą innych produktów bez lizyny, z ograniczoną zawartością tryptofanu, które mogłyby być sprowadzane dla pacjentów w analizowanych wskazaniach. Biorąc pod uwagę powyższe, analizowane produkty oraz inne produkty bez lizyny i z ograniczoną zawartością tryptofanu dostępne na rynkach zagranicznych mogłyby stanowić względem siebie komparatory, jednakże biorąc pod uwagę aspekty związane z przedziałem wiekowym, w jakim mogą być stosowane poszczególne preparaty; różnice w składzie poszczególnych produktów oraz kwestie związane z indywidualną tolerancją różnych mieszanek, uznano, iż różne produkty sprowadzane z zagranicy dla pacjentów z acydurią typu I nie stanowią dla siebie technologii alternatywnych.

W związku z powyższym za komparator dla ocenianej technologii w warunkach polskich należy przyjąć ewentualnie modyfikację diety.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu zakończenia pracy nad raportem otrzymano 2 opinie: od Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej oraz od eksperta klinicznego: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Ekspert [REDAKTOWANE] zgłosiła konflikt interesów w obszarze wykonywania zajęć zarobkowych na podstawie umowy zlecenie na rzecz firm Nutricia i Vitaflor w zakresie prowadzenia wykładów na konferencjach, szkoleń, tworzenia artykułów oraz materiałów edukacyjnych (ulotki).

Tabela 5 Liczebność populacji według stanowisk ekspertów klinicznych

Ekspert	Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego		Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
				Dzieci	Dorośli	
[REDAKTOWANE]	Acyduria glutarowa typu I	9	<1/ rok	100%	20%	pacjenci IP-CZD
[REDAKTOWANE]	Padaczka pirydoksynozależna	4	<1/ rok	100%	20%	pacjenci IP-CZD
dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska	Acyduria glutarowa typu I	Ok 30	2-4	100%	Trudno określić	Szacunki własne
Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Padaczka pirydoksynozależna	b.d	-	-	-	-

Tabela 6. Wskazanie efektów związanych z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawanych za istotne klinicznie punktów końcowych.

Ekspert	Wskazanie	Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
[REDAKTOWANE]	Acyduria glutarowa typu I	Niepełnosprawność intelektualna, zależność od osób trzecich	Brak lub lekka niepełnosprawność
[REDAKTOWANE]	Padaczka pirydoksynozależna	Ciężka niepełnosprawność fizyczna i intelektualna, zależność od osób trzecich	Lekka niepełnosprawność intelektualna
dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska	Acyduria glutarowa typu I	Przeżycie. Prawidłowy rozwój psychoruchowy.	-
Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Padaczka pirydoksynozależna	Brak lub redukcja epizodów drgawkowych. Prawidłowy rozwój psycho-ruchowy.	-

Tabela 7. Technologie opcjonalne

Ekspert	Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne w ocenianym wskazaniu	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie lub odpowiednie referencje bibliograficzne
			aktualnie	w przypadku objęcia			

				refundacją produktów UCD			
	Acyduria glutarowa typu I	Dieta z ograniczeniem lizyny i tryptofanu	100%	100%	tak	tak	Boy N. et al.: Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision, JIMD 2022
		Preparat aminokwasowy bez lizyny i tryptofanu	50%	50%	-	tak	
		Suplementacji karnityny	100%	100%	-	tak	
	Padaczka pirydoksynozależna	Dieta z ograniczeniem lizyny	100%	100%	tak	tak	Coughlin CR. Et al.: Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α-amino adipic semialdehyde dehydrogenase deficiency. JIMD 2020
		Preparat aminokwasowy bez lizyny i tryptofanu	75%	75%	-	tak	
		Suplementacji Wit. B6	100%	100%	-	tak	
		Suplementacji argininy	100%	100%	-	-	
dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Acyduria glutarowa typu I	L-karnityna	100%	100%	-	-	Leczenie z wyboru w GA1
		Padaczka pirydoksynozależna	Pirydoksyna/fosforan pirydoksalu	100%	100%	-	-
	L-Arginina		Brak danych	Brak danych	-	-	Tylko w deficycie antykwityny
	Kwas folinowy		Brak danych	Brak danych	-	-	Tylko w deficycie antykwityny

Ekspert dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej, wskazuje, że „powyżej wymienione technologie są stosowane w przypadku rozpoznania acydurii glutarowej typu I oraz PDE-ALDH7A1, ale nie można ich określić jako opcjonalne do preparatów: GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima czy GA Express 15, ponieważ te ostatnie stanowią opcje leczenia dietetycznego polegającego na redukcji prekursorów kwasu glutarowego w diecie pacjenta. Wymienione powyżej technologie mają inny mechanizm działania i są rekomendowane równolegle do zaleceń dietetycznych w oparciu o przedmiotowe preparaty.”

Tabela 8. Stanowiska ekspertów klinicznych

Pytanie		Ekspert 2 dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<ul style="list-style-type: none"> czas oczekiwania na preparaty na import docelowy jest długi, wydawanie decyzji na import i refundacje wydłuża się z uwagi na wakacje, święta, dodatkowe weryfikacje dot. zasadności stosowania, później długi czas (nawet 6-8 tygodniowy) oczekiwania na sprowadzenie preparatu przez aptekę, recepty tylko papierowe, czasami muszą być wypisywane od nowa z uwagi na powyżej opisany długi czas oczekiwania na zgodę ilość preparatów na rynku jest ograniczona, zdarza się, że pacjenci nie tolerują smaku dostępnych produktów 	<ul style="list-style-type: none"> Brak bezpośredniej dostępności ŚSSPŻ – brak rejestracji w Polsce, co znacznie utrudnia wprowadzenie niezwłocznego postępowania dietetycznego. Brak porad dietetycznych realizowanych i rejestrowanych w ramach NFZ.
Potencjalne problemy ze stosowaniem ocenianych technologii	brak	<ul style="list-style-type: none"> Długi czas realizacji wniosków na import docelowy, co zwiększa ryzyko przerwania leczenia.

Pytanie	[REDACTED]	Ekspert 2 dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
		<ul style="list-style-type: none"> Zagrożenia przerwania ciągłości stosowania ŚSSPŻ – wstrzymywanie przez MZ wydania zgody na refundację podczas oczekiwania na opinie potwierdzające zasadność stosowania u danego pacjenta stosującego już daną terapię.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianych technologii	brak	Restrykcja lizyny (poprzez zastosowanie ŚSSPŻ jak: GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima, GA Express 15) w diecie pacjenta z drgawkami pirydoksynozależnymi ma uzasadnienie tylko w przypadku rozpoznania deficytu antykwityny (tj. PDE-ALDH7A1). Bowiern w przypadkach drgawek pirydoksynozależnych spowodowanych innymi zaburzeniami jak np. deficytem oksydazy fosforanu pirydoksyny czy pirydoksaminy albo hypofosfatazją wrodzoną, LRT (tzn ograniczenie podaży lizyny w diecie) pacjenta jest bezzasadne. Dlatego w przypadku rozpoznania drgawek pirydoksynozależnych niezbędna jest wiedza nt/ pierwotnej przyczyny tych drgawek.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianych technologii	niemowlęta, kobiety w ciąży	j.w
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianych technologii	osoby, które nie będą tolerowały smaku produktu	j.w
Dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny	-	Coughlin , C.R., II and Gospe , S.M., Jr. (2023), Pyridoxine-dependent epilepsy: Current perspectives and questions for future research. <i>Ann Child Neurol Soc</i> , 1: 24-37. https://doi.org/10.1002/cns3.20016 2. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, Burgard P, Chapman KA, Dobbelaere D, Heringer-Seifert J, Fleissner S, Grohmann-Held K, Hahn G, Harting I, Hoffmann GF, Jochum F, Karall D, Konstantopoulous V, Krawinkel MB, Lindner M, Märtnner EMC, Nuoffer JM, Okun JG, Plecko B, Posset R, Sahn K, Scholl-Bürgi S, Thimm E, Walter M, Williams M, Vom Dahl S, Ziaqaki A, Zschocke J, Kölker S. Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision. <i>J Inher Metab Dis</i> . 2023 May;46(3):482-519. doi: 10.1002/jimd.12566. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36221165.

Podsumowanie

Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska wskazała liczbę chorych na acydurię glutarową typu I w Polsce na ok. 30 osób. Liczbę nowych zachorowań oszacowała na 2 do 4 nowych przypadków w ciągu roku. Nie podała natomiast takich danych dla padaczki pirydoksynozależnej. Nie określiła również odsetka osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją

w populacji dorosłych, natomiast w przypadku dzieci odsetek ten wyniósłby 100% we wskazaniu acyduria glutarowa typu I. Ekspert

, wskazała, że w Centrum Zdrowia Dziecka leczonych jest 9 pacjentów z acydurią glutarową typu I i 4 pacjentów z padaczką pirydoksynozależną. Ekspert określiła liczbę nowych zachorowań w przypadku obu jednostek chorobowych na mniej, niż jeden przypadek rocznie w Polsce. Ekspertka oceniła również odsetek osób, które byłyby objęte ocenianą technologią po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego tj. w przypadku dzieci 100%, a w przypadku dorosłych 20% w obu wskazaniach.

Konsultant Krajowa wskazała przypadki acydurii glutarowej typu I za istotny klinicznie punkt końcowy przeżycie oraz prawidłowy rozwój psychoruchowy, a w przypadku padaczki pirydoksynozależnej brak lub redukcja epizodów drgawkowych oraz prawidłowy rozwój psychoruchowy. Konsultant nie określiła minimalnej różnicy odczuwalnej przez chorego w przypadku obu jednostek chorobowych.

Ekspertka za istotne klinicznie punkty końcowe w przypadku acydurii glutarowej typu I uznała niepełnosprawność intelektualną i zależność od osób trzecich, a minimalną różnicę odczuwalną przez chorego określiła jako lekką niepełnosprawność lub jej brak. W przypadku padaczki pirydoksynozależnej za istotny klinicznie punkt końcowy wskazała ciężką niepełnosprawność fizyczną i intelektualną oraz zależność od osób trzecich, a minimalną różnicę odczuwalną przez chorego określiła jako lekką niepełnosprawność intelektualną.

Jako aktualnie stosowane technologie medyczne we wskazaniu acyduria glutarowa typu I Konsultant Krajowa wskazała leczenie L-karnityną, natomiast w padaczce pirydoksynozależnej pirodyksyną / fosforanem pirydoksalu oraz w przypadku deficytu antykwityny L-argininą i kwasem folinowym. Konsultant zaznaczyła również, że „wymienione technologie są stosowane w przypadku rozpoznania acydurii glutarowej typu I oraz PDE-ALDH7A1, ale nie można ich określić jako opcjonalne do preparatów: GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima czy GA Express 15, ponieważ te ostatnie stanowią opcje leczenia dietetycznego polegającego na redukcji prekursorów kwasu glutarowego w diecie pacjenta. Wymienione powyżej technologie mają inny mechanizm działania i są rekomendowane równolegle do zaleceń dietetycznych w oparciu o przedmiotowe preparaty”.

Ekspertka wymieniła następujące aktualnie stosowane technologie medyczne we wskazaniu acyduria glutarowa typu I:

- dietę z ograniczeniem lizyny i tryptofanu, jako technologię najtańszą i najskuteczniejszą stosowaną u wszystkich pacjentów (100%);
- preparat aminokwasowy bez lizyny i tryptofanu stosowany u 50% pacjentów oraz suplementację karnityny stosowaną u 100% pacjentów oceniono jako najskuteczniejszą.

We wskazaniu padaczka pirydoksynozależna ekspertka wymieniła takie technologie medyczne jak:

- dieta z ograniczeniem lizyny stosowana u wszystkich pacjentów – technologia najtańsza i najskuteczniejsza;
- preparat aminokwasowy bez lizyny i tryptofanu stosowany u 75% pacjentów – technologia najskuteczniejsza
- suplementacja witaminą B6 stosowana u 100% pacjentów - technologia najskuteczniejsza
- suplementacja argininy stosowana również u 100% pacjentów

Konsultant Krajowa za potencjalne problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia wskazała brak bezpośredniej dostępności ŚSSPŻ, ponieważ brak rejestracji w Polsce znacznie utrudnia wprowadzenie niezwłocznego, rekomendowanego postępowania dietetycznego oraz brak porad dietetycznych realizowanych i rejestrowanych w ramach NFZ.

Ekspertka wskazała na „długi czas oczekiwania na preparaty w ramach importu docelowego, wydłużony okres wydawania decyzji na import i refundację z uwagi na wakacje, święta, dodatkowe weryfikacje dotyczące zasadności stosowania, później długi czas (nawet 6-8 tygodni) oczekiwania na sprowadzenie preparatu przez aptekę, recepty tylko w formie papierowej, które czasami muszą być wypisywane od nowa z uwagi na powyżej opisany, długi czas oczekiwania na zgody. Problemem może być również ograniczona ilość preparatów na rynku, gdyż zdarza się, że pacjenci nie tolerują smaku dostępnych produktów”.

Konsultant Krajowa określiła, że na stosowaniu ocenianych technologii w przypadku padaczki pirydoksynozależnej mogą bardziej skorzystać pacjenci, u których rozpoznany został deficyt antykwityny.

Ekspertka natomiast wskazała niemowlęta i kobiety w ciąży, jako grupy pacjentów, które mogą skorzystać na zastosowaniu ocenianych technologii.

Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce, które nie skorzystają ze stosowania ocenianych technologii w opinii Konsultant Krajowej to pacjenci, u których drgawki pirydoksynozależne są spowodowane innymi zaburzeniami niż deficyt antykwityny np. deficytem oksydazy fosforanu pirydoksyny czy pirydoksaminy albo hypofosfatazją wrodzoną. Ekspertka scharakteryzowała tę grupę jako osoby, które nie tolerują smaku dostępnych produktów.

Potencjalne nadużycia/niewłaściwe zastosowanie związane z objęciem refundacją ocenianych technologii według Konsultant Krajowej, mogą wynikać stąd, że „*restrykcja lizyny (poprzez zastosowanie ŚSSPŻ jak: GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima, GA Express 15) w diecie pacjenta z drgawkami pirydoksynozależnymi ma uzasadnienie tylko w przypadku rozpoznania deficytu antykwityny (tj. PDE-ALDH7A1). Bowiem w przypadkach drgawek pirydoksynozależnych spowodowanych innymi zaburzeniami jak np. deficytem oksydazy fosforanu pirydoksyny czy pirydoksaminy albo hypofosfatazją wrodzoną, LRT (tzn ograniczenie podaży lizyny w diecie) pacjenta jest bezzasadne. Dlatego w przypadku rozpoznania drgawek pirydoksynozależnych niezbędna jest wiedza n/t pierwotnej przyczyny tych drgawek*”. Ekspertka natomiast wskazała na brak potencjalnych problemów związanych ze stosowaniem ocenianych technologii oraz brak możliwości nadużyć lub niewłaściwego zastosowania związanych z objęciem refundacją ocenianych technologii.

5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianych technologii medycznych

5.1. Rekomendacje kliniczne

W dniach 22-23.02.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2017 i 2020 roku. Do analizy włączano dokumenty opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie OT.431.3.2017 i OT.4311.15.2020.

Jednocześnie przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych odnoszących się do postępowania w przypadku padaczki pirydoksynozależnej u pacjentów pediatrycznych z uwzględnieniem ŚSSPŻ GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima oraz postępowania u pacjentów pediatrycznych i dorosłych odnoszących się do ŚSSPŻ GA Express 15.

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>
- inne:
 - European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN), <https://metab.ern-net.eu/>
 - Guidelines International Network, <http://www.g-i-n.net/>
 - Turning Research into Practice (TRIP), <https://www.tripdatabase.com/>
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
 - National Health and Medical Research Council, <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>,
 - National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), www.guideline.gov
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
 - Trip medical database, <https://www.tripdatabase.com/>
 - Clinical Guidelines and Recommendations, <https://www.ahrq.gov/prevention/guidelines/index.html>
 - World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/>,

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *glutaric acidemia type-1, PDE, Pyridoxine-dependent epilepsy. LRT, lysine reduction therapies, Dietary therapy, GA Gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 Prima.*

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje											
<p>Boy 2022 [15] (Niemcy)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie zgłaszają</p> <p>Źródło finansowania: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ); Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS); Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinische Fachgesellschaften (AWMF)</p>	Acyduria glutarowa typu I											
	<p><u>Zachowawcze leczenie metaboliczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Metaboliczne leczenie podtrzymujące należy wdrażać i regularnie oceniać pod nadzorem interdyscyplinarnego zespołu w specjalistycznym ośrodku zajmującym się leczeniem dziedzicznych chorób metabolicznych. (A, 1- do 2-) Należy stosować dietę o niskiej zawartości lizyny u wszystkich pacjentów w wieku do 6 lat. Aby zapewnić wystarczające spożycie białka, <u>należy dodatkowo podawać mieszanki aminokwasów bez lizyny, o obniżonej zawartości tryptofanu i wzbogacone w argininę</u>. (A, 1+ do 2+) <u>Po 6 roku życia leczenie dietetyczne powinno przebiegać zgodnie ze schematem dostosowanym do wieku, który opiera się na bezpiecznych poziomach spożycia białka i pozwala uniknąć nadmiernego spożycia pokarmów o wysokiej zawartości lizyny.</u> Zmianie diety powinny towarzyszyć regularne porady dietetyczne. (B, 2++ do 3) Można nie stosować argininy jako pojedynczego aminokwasu w leczeniu podtrzymującym lub w nagłych wypadkach. Nie ma dowodów na korzyści kliniczne z jej stosowania w leczeniu podtrzymującym lub w nagłych wypadkach. Oprócz przyjmowania argininy w naturalnej żywności i AAM, <u>dotatkowa suplementacja argininy nie jest zalecana</u>. (0, 2+ do 2-) <p><u>Farmakoterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Karnitynę powinno się suplementować przez całe życie, dążąc do utrzymania stężenia wolnej karnityny w osoczu lub DBS (ang. <i>dried blood spots</i>) w zakresie referencyjnym. (B, 2++ do 4) <p><u>Leczenie ratunkowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Należy natychmiast rozpocząć i intensywnie prowadzić leczenie ratunkowe w każdym przypadku wystąpienia gorączki lub niepokojących objawów, a także w postępowaniu okołoperacyjnym w okresie wrażliwym na uszkodzenie prądkowia (do 6 roku życia). (A, 1+ do 4) Leczenie doraźne po 6. roku życia może być stosowane podczas epizodów ciężkiej choroby lub postępowania okołoperacyjnego analogicznie do grupy wiekowej 0-6 lat z indywidualnym dostosowaniem spożycia glukozy i płynów. (0, 3) <p><u>Klasyfikacja poziomu dowodów zgodnie z SIGN:</u></p> <p><u>Poziom 1++</u> Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań z randomizacją (RCT) lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego</p> <p><u>Poziom 1+</u> Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne badań z randomizacją (RCT) lub RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego</p> <p><u>Poziom 1-</u> Metaanalizy, systematyczne przeglądy badań z randomizacją (RCT) lub RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego</p> <p><u>Poziom 2++</u> Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań klinicznych/kontrolnych lub kohortowych. Wysokiej jakości badania przypadków/grupy kontrolnej lub badań kohortowych o bardzo niskim ryzyku wystąpienia efektu zakłócającego lub błędu systematycznego oraz o wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowego</p> <p><u>Poziom 2+</u> Dobrze przeprowadzone badania kliniczne/kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku wystąpienia efektu zakłócającego lub błędu systematycznego oraz ze średnim prawdopodobieństwem związku przyczynowego</p> <p><u>Poziom2 -</u> Badania kliniczne/kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem wystąpienia efektu zakłócającego lub błędu systematycznego oraz ze znacznym ryzykiem, że przedstawiony związek nie jest przyczynowy.</p> <p><u>Poziom 3</u> Badania nieanalityczne, np. indywidualne opisy przypadków, serie przypadków.</p> <p><u>Poziom 4</u> Opinia eksperta</p> <p><u>Klasyfikacja poziomu rekomendacji</u> (zgodnie z regułami AWMF, wersja 2.0, 2020 r.)</p> <table border="1" data-bbox="395 1644 1458 1809"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Opis</th> <th>Składnia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Silna rekomendacja</td> <td>Należy / nie należy</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Zalecenie</td> <td>Powinno / nie powinno</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Rekomendacja otwarta</td> <td>Może być rozważona/może zostać uchylona</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Definicja poziomu rekomendacji</u> (zgodnie z zasadami AWMF, wersja 2.0, 2020):</p> <p><u>Silna rekomendacja (poziom rekomendacji A):</u> Korzyści wyraźnie przewyższają szkody dla większości pacjentów, dowody i/lub doświadczenie kliniczne są oczywiste i istotne dla pacjenta.</p> <p><u>Zalecenie (poziom rekomendacji B):</u> Dowody i/lub doświadczenie kliniczne są mniej oczywiste i istotne dla pacjenta.</p>	Stopień	Opis	Składnia	A	Silna rekomendacja	Należy / nie należy	B	Zalecenie	Powinno / nie powinno	0	Rekomendacja otwarta
Stopień	Opis	Składnia										
A	Silna rekomendacja	Należy / nie należy										
B	Zalecenie	Powinno / nie powinno										
0	Rekomendacja otwarta	Może być rozważona/może zostać uchylona										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Rekomendacja otwarta (poziom rekomendacji 0): Dane naukowe są niejasne, doświadczenie kliniczne jest ograniczone do kilku przypadków / decyzje podejmowane w poszczególnych przypadkach, brak wyraźnych korzyści, ale też brak szkód.</i></p>
<p>CRMHM 2021 [16] Zalecenia dla lekarzy rodzinnych (Francja) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Leczenie GA I opiera się na długoterminowej terapii łączącej suplementację karnityną i dietę o kontrolowanej zawartości lizyny.</p> <p>Dieta o niskiej zawartości lizyny powinna być rygorystycznie przestrzegana do ukończenia 6 roku życia. <u>Zalecane są mieszanki aminokwasów bez zawartości lizyny i ubogie w tryptofan (MAA fr. de mélanges d'acides aminés) które są stosowane w celu zaspokojenia zapotrzebowania na niezbędne aminokwasy oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (DADFMS fr. denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales) stosowane w celu zrekompensowania niedoboru energii spowodowanego dietą niskobiałkową.</u></p> <p>Dieta ta może zostać rozszerzona po 6 roku życia, co zasadniczo pozwala na odstawienie MAA i DADFMS. Specjalistyczne leczenie obejmuje również postępowanie w sytuacjach, w których istnieje ryzyko pogorszenia stanu zdrowia, aby zapobiec nieodwracalnym uszkodzeniom neurologicznym. Jest to leczenie "awaryjne", które należy wdrożyć natychmiast podczas epizodów gorączki lub okresów postu, w celu ograniczenia procesu katabolizmu i produkcji toksycznych metabolitów. Leczenie doraźne należy rozważyć również u dzieci w wieku powyżej 6 lat i dorosłych w przypadkach wymagających natychmiastowego leczenia (niekontrolowane wymioty, ciężkie zakażenia, postępowanie okołoperacyjne).</p> <p><i>(Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano)</i></p>
<p>FSMR G2M 2021[17] Francja Konflikt interesów: Brak informacji</p>	<p>Postępowanie dietetyczne obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dietę z kontrolowanym spożyciem białka, z wyłączeniem pokarmów bogatych w lizynę. Jest to dieta łącząca naturalne białka i mieszanki aminokwasów niezawierające lizyny z niską zawartością tryptofanu (MAA), która są dostosowane do przebiegu klinicznego choroby i wyników kontroli metabolicznej. Mieszanki te dostarczą również mikroelementów (witamin, i pierwiastków śladowych), których może brakować w dietach o niskiej zawartości białka zwierzęcego. Suma ekwiwalentu białka w mieszance MAA i białek naturalnych powinna pokrywać co najmniej zalecane dzienne spożycie białka dla danego wieku. <u>Dieta o niskiej zawartości lizyny powinna być ścisła do 6 roku życia.</u> Po ukończeniu 6 lat dietę można rozszerzać, ale nadal należy kontrolować spożycie białka. • Zapewnienie wystarczającej podaży energii, dostosowanej do wieku pacjenta, poziomu aktywności fizycznej i sytuacji klinicznej (dystonia itp.). Dostarczana energia musi umożliwiać stały anabolizm, aby zaspokoić potrzeby rozwojowe dziecka i potrzeby żywieniowe dorosłych. Musi być wystarczająca, aby uniknąć katabolizmu białek, który generuje ryzyko dekompensacji. • Suplementację karnityną, którą należy zwiększyć w sytuacjach, w których istnieje ryzyko dekompensacji. • Wdrożenie leczenia awaryjnego w sytuacjach nagłych w celu ograniczenia katabolizmu i produkcji toksycznych metabolitów. Dieta awaryjna obejmuje całkowitą eliminację spożycia białka przez okres 24-48 godzin, a następnie stopniowe włączanie ich do diety (50%, a następnie 100%) z utrzymaniem suplementacji MAA. • Przepisywanie MAA, pokarmów niskobiałkowych i innych produktów dietetycznych musi być realizowane przez specjalistów. Produkty dietetyczne dostępne w AGEPS (fr Agence Générale des Equipements et Produits de Santé) : GA1 ANAMIX Infant Nutricia, GA1 ANAMIX Junior Nutricia, GA GEL Vitaflo, XLYS Low Try Maxamum SHS. <p><i>(Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano)</i></p>
<p>AWMF 2022 [18] (Niemcy) Konflikt interesów: Brak informacji</p>	<p>Rekomendacja dotyczy diagnostyki i postępowania w acydurii glutarowej typu I. Rekomendacje zalecają podawanie <u>mieszanin aminokwasowych z ograniczoną ilością lizyny i tryptofanu</u></p> <p>Podstawowa terapia metaboliczna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podstawowa terapia metaboliczna (tj. dieta niskolizynowa i doustna suplementacja karnityną) powinna być rozpoczęta i regularnie oceniana przez interdyscyplinarny zespół w specjalistycznym ośrodku z doświadczeniem w leczeniu wrodzonych zaburzeń metabolicznych i regularnie oceniana. (B, 1- do 2-) • <u>Dieta o niskiej zawartości lizyny należy stosować do 6 roku życia. Aby zapewnić odpowiednią podaż białka, należy stosować mieszanki aminokwasów, które nie zawierają lizyny, mają obniżoną zawartość tryptofanu i zawierają argininę.</u> (A, od 1+ do 2+) • Po ukończeniu 6. roku życia powinno się stosować odpowiednią dla wieku, kontrolowaną pod względem zawartości białka dietę opartą na "optymalnej diecie mieszanej" i unikać nadmiernego spożycia żywności o wysokiej zawartości lizyny. Spożycie białka powinno być oparte na zaleceniach dotyczących minimalnego zalecanego spożycia w zależności od wieku. Fazie przejściowej powinno towarzyszyć specjalne doradztwo dietetyczne. (B, od 2++ do 3) • Nie ma udowodnionych korzyści z podawania L-argininy jako pojedynczego aminokwasu w ramach terapii podstawowej i ratunkowej, oprócz przyjmowania jej z naturalną żywnością i w mieszankach aminokwasów. Można zatem zrezygnować z dodatkowego podawania L-argininy. (0, od 2+ do 2-)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																																													
	<p>Podstawowa terapia lekowa</p> <ul style="list-style-type: none"> L-karnityna powinna być suplementowana dożywno. Stężenie wolnej karnityny w osoczu lub suchej płamce krwi (niem. <i>Trockenblut</i>) powinno mieścić się w zakresie referencyjnym. (B, od 2++ do 4). <p>Terapia w nagłych wypadkach</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie doraźne powinno być prowadzone bezzwłocznie i z wymaganą intensywnością w przypadku chorób zakaźnych, reakcji poszczepiennych lub w ramach postępowania okołoperacyjnego na etapie, w którym istnieje ryzyko wystąpienia ostrego przełomu <table border="1" data-bbox="395 533 1437 1025"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="5">Wiek</th> <th></th> </tr> <tr> <th>1. Dieta o niskiej zawartości lizyny</th> <th></th> <th>Do 6 mies.</th> <th>7-12 mies.</th> <th>1-3 l.</th> <th>4-6 l.</th> <th>Powyżej 6 lat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lizyna (z naturalnego białka)^a</td> <td>mg/kg/dzień</td> <td>100</td> <td>90</td> <td>80-60</td> <td>60-50</td> <td rowspan="3">Kontrolowane spożycie białka zgodnie z Zaleceniami Optimix, stosowanie żywności o niskiej zawartości lizyny lub zachowanie ostrożności w przypadku żywności o wysokiej zawartości lizyny.</td> </tr> <tr> <td>Syntetyczne białko z ASM^b</td> <td>g/kg/dzień</td> <td>1,3 - 0,8</td> <td>1,0 - 0,8</td> <td>0,8</td> <td>0,8</td> </tr> <tr> <td>Energia (wartość energetyczna)^c</td> <td>kcal/kg/dzień</td> <td>100 - 80</td> <td>80</td> <td>94 - 81</td> <td>86 - 63</td> </tr> <tr> <td>Mikroelementy^c</td> <td>% zalecanego spożycia /dzień</td> <td>≥100</td> <td>≥100</td> <td>≥100</td> <td>≥100</td> <td>≥100</td> </tr> <tr> <td colspan="2">2. Terapia lekowa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>L-karnityna^d</td> <td>mg/kg/dzień</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100-50</td> <td>50-30</td> </tr> </tbody> </table> <p>encefalopatycznego (do 6 roku życia). (A, 1+ do 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie doraźne po 6 roku życia może być prowadzone podczas poważnych chorób lub interwencji chirurgicznych analogicznie do postępowania w nagłych wypadkach w młodszej grupie wiekowej z dostosowanym do wieku spożyciem płynów i glukozy. (0, 3) <p>Podstawowa terapia metaboliczna</p> <p>ASM: Mieszanki aminokwasów o obniżonej zawartości tryptofanu i bez lizyny (najlepiej uzupełnione minerałami i mikroelementami).</p> <p>a Ilość naturalnego białka wynika z przeliczenia zawartości lizyny i preferowanej żywności. Ponieważ stosunek lizyny do białka w żywności znacznie się różni (2-9%), codzienne spożycie białka również różni się w zależności od wyboru żywności. Z tego powodu nie podano wartości dla spożycia białka naturalnego i białka ogółem.</p> <p>b Zaleca się stosowanie mieszanek aminokwasów, które są już uzupełnione minerałami i mikroelementami. Całkowita ilość mieszanki aminokwasów jest dobrana w taki sposób, aby osiągnąć "bezpieczny poziom" spożycia białka. Analogicznie do nowszych zaleceń dotyczących spożycia białka u zdrowych dzieci (WHO/FAO/UNU 2007), Prawdopodobnie około 10% niższe całkowite ilości mieszanki aminokwasów, są wystarczające; jednak dotychczasowe doświadczenia dotyczące pacjentów z acedurią glutarową typu 1 są ograniczone.</p> <p>c zgodnie z zaleceniami D-A-CH (2015). Aktualne zalecenia D-A-CH (2019) nie odnoszą się już do masy ciała w odniesieniu do spożycia energii.</p> <p>d W razie potrzeby zmniejsz dawkę karnityny w czasie (cel: stężenie wolnej karnityny w zakresie referencyjnym).</p> <p>e Optimix®, Research Department for Paediatric Nutrition, Bochum; URL: https://www.fke-shop.de/das-neue-fke/ Leczenie powinno być regularnie oceniane i dostosowywane, jeśli nie zostanie osiągnięty prawidłowy wzrost i stopień rozwoju.</p> <p>Klasyfikacja poziomu dowodów zgodnie z SIGN:</p> <p><i>Poziom 1++</i> Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań z randomizacją (RCT) lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego</p> <p><i>Poziom 1+</i> Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne badań z randomizacją (RCT) lub RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego</p> <p><i>Poziom 1-</i> Metaanalizy, systematyczne przeglądy badań z randomizacją (RCT) lub RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego</p> <p><i>Poziom 2++</i> Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań klinicznych/kontrolnych lub kohortowych. Wysokiej jakości badania przypadków/grupy kontrolnej lub badań kohortowych o bardzo niskim ryzyku wystąpienia efektu zakłócającego lub błędu systematycznego oraz o wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowego</p> <p><i>Poziom 2+</i> Dobrze przeprowadzone badania kliniczne/kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku wystąpienia efektu zakłócającego lub błędu systematycznego oraz ze średnim prawdopodobieństwem związku przyczynowego</p> <p><i>Poziom 2-</i> Badania kliniczne/kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem wystąpienia efektu zakłócającego lub błędu systematycznego oraz ze znacznym ryzykiem, że przedstawiony związek nie jest przyczynowy.</p> <p><i>Poziom 3</i> Badania nieanalityczne, np. indywidualne opisy przypadków, serie przypadków.</p> <p><i>Poziom 4</i> Opinia eksperta</p>									Wiek						1. Dieta o niskiej zawartości lizyny		Do 6 mies.	7-12 mies.	1-3 l.	4-6 l.	Powyżej 6 lat	Lizyna (z naturalnego białka) ^a	mg/kg/dzień	100	90	80-60	60-50	Kontrolowane spożycie białka zgodnie z Zaleceniami Optimix, stosowanie żywności o niskiej zawartości lizyny lub zachowanie ostrożności w przypadku żywności o wysokiej zawartości lizyny.	Syntetyczne białko z ASM ^b	g/kg/dzień	1,3 - 0,8	1,0 - 0,8	0,8	0,8	Energia (wartość energetyczna) ^c	kcal/kg/dzień	100 - 80	80	94 - 81	86 - 63	Mikroelementy ^c	% zalecanego spożycia /dzień	≥100	≥100	≥100	≥100	≥100	2. Terapia lekowa							L-karnityna ^d	mg/kg/dzień	100	100	100	100-50	50-30
		Wiek																																																												
1. Dieta o niskiej zawartości lizyny		Do 6 mies.	7-12 mies.	1-3 l.	4-6 l.	Powyżej 6 lat																																																								
Lizyna (z naturalnego białka) ^a	mg/kg/dzień	100	90	80-60	60-50	Kontrolowane spożycie białka zgodnie z Zaleceniami Optimix, stosowanie żywności o niskiej zawartości lizyny lub zachowanie ostrożności w przypadku żywności o wysokiej zawartości lizyny.																																																								
Syntetyczne białko z ASM ^b	g/kg/dzień	1,3 - 0,8	1,0 - 0,8	0,8	0,8																																																									
Energia (wartość energetyczna) ^c	kcal/kg/dzień	100 - 80	80	94 - 81	86 - 63																																																									
Mikroelementy ^c	% zalecanego spożycia /dzień	≥100	≥100	≥100	≥100	≥100																																																								
2. Terapia lekowa																																																														
L-karnityna ^d	mg/kg/dzień	100	100	100	100-50	50-30																																																								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<p>Klasyfikacja poziomu rekomendacji (zgodnie z regułami AWMF, wersja 2.0, 2020 r.)</p> <table border="1" data-bbox="395 342 1457 506"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Opis</th> <th>Składnia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Silna rekomendacja</td> <td>Należy / nie należy</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Zalecenie</td> <td>Powinno / nie powinno</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Rekomendacja otwarta</td> <td>Może być rozważona/może zostać uchylona</td> </tr> </tbody> </table> <p>Definicja poziomu rekomendacji (zgodnie z zasadami AWMF, wersja 2.0, 2020):</p> <p><u>Silna rekomendacja (poziom rekomendacji A):</u> Korzyści wyraźnie przewyższają szkody dla większości pacjentów, dowody i/lub doświadczenie kliniczne są oczywiste i istotne dla pacjenta.</p> <p><u>Zalecenie (poziom rekomendacji B):</u> Dowody i/lub doświadczenie kliniczne są mniej oczywiste i istotne dla pacjenta.</p> <p><u>Rekomendacja otwarta (poziom rekomendacji 0):</u> Dane naukowe są niejasne, doświadczenie kliniczne jest ograniczone do kilku przypadków / decyzje podejmowane w poszczególnych przypadkach, brak wyraźnych korzyści, ale też brak szkód.</p>	Stopień	Opis	Składnia	A	Silna rekomendacja	Należy / nie należy	B	Zalecenie	Powinno / nie powinno	0	Rekomendacja otwarta	Może być rozważona/może zostać uchylona						
Stopień	Opis	Składnia																	
A	Silna rekomendacja	Należy / nie należy																	
B	Zalecenie	Powinno / nie powinno																	
0	Rekomendacja otwarta	Może być rozważona/może zostać uchylona																	
Padaczka pirydoksynoależna																			
<p>Tseng 2019 [19] [Niderlandy] Konflikt interesów: brak informacji Źródło finansowania: opracowanie na zlecenie VKS (Stowarzyszenie Pacjentów i Dzieci z Chorobami Metabolicznymi)</p>	<p>Zaleca się jak najszybsze rozpoczęcie leczenia. <u>Każdy nowo zdiagnozowany pacjent kwalifikuje się do terapii potrójnej: leczenia pirydoksyną, diety z ograniczeniem lizyny i suplementacji arginina.</u> Jeżeli z jakichś powodów konieczne jest odejście od terapii potrójnej, preferowana jest <u>duoterapia w postaci pirydoksyny i diety z ograniczeniem lizyny lub suplementacji pirydoksyny i argininy.</u> Każdy pacjent powinien być leczony co najmniej pirydoksyną.</p> <p><u>Monoterapia pirydoksyną</u></p> <p>W przypadku podejrzenia PDE należy natychmiast rozpocząć leczenie pirydoksyną.</p> <p>W przypadku drgawek: 50-100 mg dożylnie lub 30 mg/kg doustnie jednorazowo, powtórzyć po 30 minutach, jeśli drgawki nie ustępują.</p> <p>Dawka podtrzymująca: 15-30 mg/kg/dzień podzielone na trzy dawki dziennie podawane doustnie (maks. 200 mg/dzień u noworodków, 500 mg/dzień u dorosłych).</p> <p><u>Duoterapia: pirydoksyna i dieta z ograniczeniem lizyny/białka</u></p> <p>Dieta o ograniczonej zawartości lizyny jest lepsza od diety o ograniczonej zawartości białka, ponieważ w ten sposób można dokładniej określić spożycie lizyny. Jeśli leczenie dietą o ograniczonej zawartości lizyny nie jest możliwe, można stosować dietę o ograniczonej zawartości białka.</p> <p><u>Suplementacja pozostałych aminokwasów egzogennych odbywa się za pomocą preparatu aminokwasowego niezawierającego lizyny. Obecnie stosowane preparaty wolne od lizyny (GA-1) charakteryzują się także niską zawartością tryptofanu.</u> Dietę należy ocenić pod kątem odpowiedniej podaży tryptofanu i jeśli jest ona niewystarczająca, uzupełnić ją. Jeśli podejrzewa się niedobór serotoniny, można rozważyć wykonanie nakłucia lędźwiowego w celu sprawdzenia poziomu 5HIAA.</p> <p>Wymaganą ilość białka (białko naturalne i ew. suplementacja aminokwasami) ustala się na podstawie całkowitego zapotrzebowania na białko dla wieku i masy ciała (uwzględniając długość i obwód głowy, wyniki badań laboratoryjnych).</p> <p>Można rozważyć suplementację kwasów tłuszczowych Omega-3 i Omega-6 oraz kwasu dokozaheksaenowego (DHA) z uwagi na niski poziom niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych obserwowany u pacjentów stosujących dietę o ograniczonej zawartości białka.</p> <p><u>Dieta z ograniczeniem lizyny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Określenie aktualnego spożycia lizyny przez pacjenta. • Określenie podaży lizyny na podstawie wieku pacjenta. <p>Zestawienie podaży lizyny dla poszczególnych kategorii wiekowych</p> <table border="1" data-bbox="395 1677 1441 2022"> <thead> <tr> <th>Wiek (lata)</th> <th>Podaż lizyny (mg/kg masy ciała)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 - <½</td> <td>70-100</td> </tr> <tr> <td>½ - < 1</td> <td>55-70</td> </tr> <tr> <td>1 - < 4</td> <td>50-80</td> </tr> <tr> <td>4 - < 7</td> <td>40-70</td> </tr> <tr> <td>7 - < 11</td> <td>35-65</td> </tr> <tr> <td>11 - < 15</td> <td>35-40</td> </tr> <tr> <td>15 - < 19</td> <td>33-40</td> </tr> <tr> <td>>19</td> <td>30-40</td> </tr> </tbody> </table>	Wiek (lata)	Podaż lizyny (mg/kg masy ciała)	0 - <½	70-100	½ - < 1	55-70	1 - < 4	50-80	4 - < 7	40-70	7 - < 11	35-65	11 - < 15	35-40	15 - < 19	33-40	>19	30-40
Wiek (lata)	Podaż lizyny (mg/kg masy ciała)																		
0 - <½	70-100																		
½ - < 1	55-70																		
1 - < 4	50-80																		
4 - < 7	40-70																		
7 - < 11	35-65																		
11 - < 15	35-40																		
15 - < 19	33-40																		
>19	30-40																		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																										
	<ul style="list-style-type: none"> Należy zadbać o odpowiednie spożycie białka <p>Całkowite zapotrzebowanie na białko dla poszczególnych kategorii wiekowych</p> <table border="1" data-bbox="392 365 1439 696"> <thead> <tr> <th>Wiek (lata)</th> <th>Całkowite zapotrzebowanie na białko (g / kg masy ciała)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 – 2 m-cy</td> <td>2,5</td> </tr> <tr> <td>2-m-ce - 1 rok</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>1 - 4</td> <td>1,5</td> </tr> <tr> <td>4 - 10</td> <td>1,2</td> </tr> <tr> <td>10 – 14</td> <td>1,1</td> </tr> <tr> <td>14 - < 18</td> <td>1,0</td> </tr> <tr> <td>>19</td> <td>0,8</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Ilość spożywanego białka/aminokwasów zgodnie z poziomem całkowitego zapotrzebowania na białko, należy najlepiej uzupełniać mieszką aminokwasową niezawierającą lizyny i zawierającą tryptofan. Należy zadbać o odpowiednie spożycie tryptofanu <p>Zestawienie zalecanej dziennej dawki tryptofanu do spożycia dla poszczególnych kategorii wiekowych</p> <table border="1" data-bbox="392 869 1439 1160"> <thead> <tr> <th>Wiek (lata)</th> <th>Zalecana dzienna dawka tryptofanu (mg/kg/dzień)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-1</td> <td>9,5</td> </tr> <tr> <td>1-2</td> <td>6,4</td> </tr> <tr> <td>3-10</td> <td>4,8</td> </tr> <tr> <td>11-14</td> <td>4,8</td> </tr> <tr> <td>15-18</td> <td>4,5</td> </tr> <tr> <td>>18</td> <td>4,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Szacunkowe spożycie tryptofanu przez niemowlęta karmione wyłącznie piersią</p> <table border="1" data-bbox="392 1227 1439 1480"> <thead> <tr> <th>Wiek (miesiąc)</th> <th>Zalecana dzienna dawka tryptofanu (mg/kg/dzień)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>4-5</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>16</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Należy monitorować dietę pod kątem odpowiedniego poziomu witamin, minerałów, niezbędnych kwasów tłuszczowych i kalorii. Jeżeli zastosowanie diety o ograniczonej zawartości lizyny nie jest możliwe, można je uprościć, przepisując dietę o ograniczonej zawartości białka, przy czym maksymalnie połowa jego ilości może pochodzić z „produktów o wysokiej zawartości lizyny”. Celem urozmaicenia diety ½ grama białka z produktu o wysokiej zawartości lizyny można zastąpić 1 gramem białka z produktu o niskiej zawartości lizyny. <p><u>Terapia potrójna: pirydoksyna, dieta z ograniczeniem lizyny i suplementacja arginina</u></p> <p>Każdy pacjent z PDE, którego napady padaczkowe nie są jeszcze pod kontrolą i/lub ma trudności behawioralne, problemy z koncentracją lub nauką, problemy natury psychiatrycznej, opóźnieniem rozwoju, upośledzeniem funkcji poznawczych, kwalifikuje się do terapii potrójnej.</p> <p>Wskazane jest jak najszybsze rozpoczęcie terapii potrójnej zgodnie z dawkowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> pirydoksyna: 15-30 mg/kg/dzień podzielone na trzy dawki dziennie podawane doustnie (maks. 200 mg/dzień u noworodków, 500 mg/dzień u dorosłych). dieta z ograniczeniem lizyny zgodnie z zaleceniami dietetyka suplementacja arginina: 150 mg/kg/dzień. <p>Jeżeli w ostrym przebiegu choroby występują nawracające napady padaczkowe i pirydoksyna nie działa, można rozważyć podanie fosforanu pirydoksalu (PLP) w dawce 30 mg/kg/dzień.</p> <p><u>Zapobieganie napadom padaczkowym podczas choroby (podczas pobytu w domu).</u></p>	Wiek (lata)	Całkowite zapotrzebowanie na białko (g / kg masy ciała)	0 – 2 m-cy	2,5	2-m-ce - 1 rok	2	1 - 4	1,5	4 - 10	1,2	10 – 14	1,1	14 - < 18	1,0	>19	0,8	Wiek (lata)	Zalecana dzienna dawka tryptofanu (mg/kg/dzień)	0-1	9,5	1-2	6,4	3-10	4,8	11-14	4,8	15-18	4,5	>18	4,0	Wiek (miesiąc)	Zalecana dzienna dawka tryptofanu (mg/kg/dzień)	1	29	2	21	3	19	4-5	17	6	16
Wiek (lata)	Całkowite zapotrzebowanie na białko (g / kg masy ciała)																																										
0 – 2 m-cy	2,5																																										
2-m-ce - 1 rok	2																																										
1 - 4	1,5																																										
4 - 10	1,2																																										
10 – 14	1,1																																										
14 - < 18	1,0																																										
>19	0,8																																										
Wiek (lata)	Zalecana dzienna dawka tryptofanu (mg/kg/dzień)																																										
0-1	9,5																																										
1-2	6,4																																										
3-10	4,8																																										
11-14	4,8																																										
15-18	4,5																																										
>18	4,0																																										
Wiek (miesiąc)	Zalecana dzienna dawka tryptofanu (mg/kg/dzień)																																										
1	29																																										
2	21																																										
3	19																																										
4-5	17																																										
6	16																																										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Podwójna dawka pirydoksyny (dzieci – max. 40 mg/kg/dzień; młodzież i dorośli - max. 500 mg/dzień) w przypadku wystąpienia temperatury pow. 38,5°C, wymiotów i biegunki; zmniejszenie spożycia naturalnego białka o 50%; dostarczenie odpowiedniej ilości kalorii w celu zapobiegania katabolizmowi, przyjmowanie wystarczającej ilości płynów, w przypadku gorączki: dorośli - paracetamol, dzieci: paracetamol na zmianę z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w ustalonych odstępach czasu (jeżeli nie występują problemy z wątrobą).</p> <p>(Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano)</p>
<p>Coughlin 2020 [20] [konsensus ekspertów - wytyczne międzynarodowe] Konflikt interesów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zasiadanie w naukowych radach doradczych, otrzymywanie honorariów od firm farmaceutycznych oraz otrzymywanie wsparcia badawczego na badania niezwiązane z PDE (2 os.). • zgłoszenie oczekującego patentu na sposób diagnostyczny dla PDE, nie omówiony w niniejszych wytycznych (2 os.) • zgłoszenie finansowania badań klinicznych skupionych na PDE (2 os.) <p>Źródło finansowania: University College London; Biomedical Research Centre; National Institute for Health Research</p>	<p><u>Ogólne zasady leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszyscy pacjenci z PDE powinni być leczeni suplementacją pirydoksyny. (B 1) • Terapie redukujące lizynę wiążą się z poprawą długoterminowych wyników neurologicznych. Terapie obejmują suplementację pirydoksyny w połączeniu z dietą z ograniczeniem lizyny lub suplementacją argininy oraz ich połączenie - terapia potrójna. (C 2) <p><u>Leczenie noworodków i niemowląt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie noworodki z PDE należy leczyć suplementacją pirydoksyny w dawce 100 mg/dobę. Niemowlęta powinny przyjmować dawkę 30 mg/ kg /dobę przy maksymalnej dawce 300 mg/dobę.(D 2) • Wszystkie noworodki i niemowlęta z PDE powinny być leczone terapiami redukującymi lizynę (D 1) • U noworodków i niemowląt dieta powinna zawierać aminokwasy wolne od lizyny w celu utrzymania odpowiedniego poziomu całkowitego spożycia białka i mikroelementów oraz niskiego dopuszczalnego poziomu lizyny w osoczu. (D 1) • U noworodków i niemowląt suplementację argininy należy rozpocząć od dawki 200 mg/kg/dobę, niezależnie od tego, czy arginina jest podawana w monoterapii, czy w połączeniu z dietą o ograniczonej zawartości lizyny. (D 2) <p><u>Leczenie dzieci i młodzieży</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci i młodzież z PDE powinny przyjmować pirydoksynę w średniej dawce 20 mg/kg/dobę (w zakresie od 5 do 30 mg/kg/dobę) przy maksymalnej dawce 500 mg/dobę. (D 1) • Wszystkim dzieciom i młodzieży z PDE powinno się zaproponować leczenie terapią redukującą lizynę. Dzieci i młodzież z zaburzeniami poznawczymi, trudnościami behawioralnymi lub słabą kontrolą napadów padaczkowych powinny być leczone terapiami redukującymi lizynę. (D 2) • U dzieci i młodzieży dieta ograniczająca lizynę może zawierać aminokwasy z formułą wolną od lizyny. Jeśli preparat niezawierający lizyny nie jest dobrze tolerowany, redukcję lizyny można osiągnąć poprzez zmniejszenie całkowitego poziomu spożycia naturalnego białka do dolnej granicy potrzeb dostosowanych do wieku. (D 2) <p><u>Leczenie dorosłych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie osoby dorosłe z PDE powinny być leczone pirydoksyną w dawce 200-500 mg / dobę. (D 2) • Wszystkim osobom dorosłym z PDE powinno się zaproponować leczenie terapią redukującą lizynę. Dorośli z zaburzeniami poznawczymi, trudnościami behawioralnymi lub słabą kontrolą napadów padaczkowych powinni być leczeni terapiami redukującymi lizynę. (D 2) • U dorosłych zmniejszenie lizyny może być osiągnięte poprzez redukcję całkowitego poziomu spożycia naturalnego białka do dolnej granicy potrzeb dostosowanych do wieku. (D 1) • U dorosłych suplementację argininy należy rozpocząć od dawki 4 g/m2 pow. ciała/dobę przy maksymalnej dawce 5,5 g/m2 pow. ciała/dobę. (D 2) <p><u>Monitorowanie leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszyscy pacjenci stosujący suplementację pirydoksyny powinni być poddani klinicznym badaniom przesiewowym w kierunku neuropatii obwodowej, w tym ocenę głębokich odruchów ścięgniętych. Pacjenci, którzy są leczeni pirydoksyną > 500 mg/dobę mogą być bardziej zagrożeni neuropatią obwodową i dalsza ocena z badaniem elektrodiagnostycznym może być uzasadniona. (C 2) • Wszyscy pacjenci leczeni dietą o obniżonej zawartości lizyny powinni mieć mierzony poziom aminokwasów w osoczu co najmniej co 3 miesiące (dzieci poniżej 3 lat) lub co 6 miesięcy (dzieci powyżej 3 lat) (D 1) • Wszyscy pacjenci poddawani terapii redukującej lizynę powinni mieć mierzone biomarkery Δ^1-P6C i/lub α-AASA w osoczu oraz w moczu co 6-12 miesięcy w celu oceny skuteczności leczenia. (D 2) • Jeśli wykonano nakłucie lędźwiowe, powinien zostać zbadany poziom Δ^1-P6C, α-AASA, PLP, kwasu pipekolowego, neuroprzekazników i aminokwasów w płynie mózgowo - rdzeniowym celem oceny skuteczności leczenia. (D 2) • Wszyscy pacjenci z PDE powinni zostać poddani ocenie rozwoju w celu oceny skuteczności leczenia. Oceny te powinny być dostosowane do wieku pacjenta, rozpoczęte w momencie postawienia diagnozy i powtórzone w czasie rozpoczęcia nauki szkolnej lub gdy istnieją kliniczne obawy dotyczące opóźnienia rozwoju. (D 1) <p><u>Leczenie w nagłych wypadkach</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W czasie nawrotu napadów padaczkowych podczas gorączki, dawkę pirydoksyny można zwiększyć maksymalnie do 60 mg/kg/dobę (u dzieci) lub 500 mg/dobę (młodzież i dorośli) przez okres do 3 dni. (D 1) • Zapewnić właściwą podaż kalorii w czasie choroby w celu zapobiegania katabolizmowi białek endogennych i zmniejszenia spożycia białka. (D 1)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																										
	<p>Poziom dowodów i siła zaleceń wg. skali GRADE</p> <table border="1" data-bbox="392 315 1439 792"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="392 315 919 349">Poziom dowodów</th> <th data-bbox="924 315 1439 349">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="392 356 568 412">A</td> <td data-bbox="572 356 919 412">Dowody wysokiej jakości</td> <td data-bbox="924 356 1439 412">Randomizowane badania kontrolne, duża pewność szacunków skuteczności</td> </tr> <tr> <td data-bbox="392 418 568 474">B</td> <td data-bbox="572 418 919 474">Dowody średniej jakości</td> <td data-bbox="924 418 1439 474">Badania kohortowe, umiarkowana pewność w szacowaniu skuteczności</td> </tr> <tr> <td data-bbox="392 481 568 537">C</td> <td data-bbox="572 481 919 537">Dane naukowe niskiej jakości</td> <td data-bbox="924 481 1439 537">Badania obserwacyjne, ograniczona pewność oszacowania skuteczności</td> </tr> <tr> <td data-bbox="392 544 568 600">D</td> <td data-bbox="572 544 919 600">Dane naukowe bardzo niskiej jakości</td> <td data-bbox="924 544 1439 600">Opinie ekspertów, ograniczona pewność oszacowania skuteczności</td> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="392 607 919 640">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="924 607 1439 640">Definicja</th> </tr> <tr> <td data-bbox="392 647 568 703">1</td> <td data-bbox="572 647 919 703">Silna rekomendacja</td> <td data-bbox="924 647 1439 703">Zalecenie dotyczy większości pacjentów w większości przypadków i przy wysokim poziomie zgodności ekspertów (90% respondentów)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="392 710 568 792">2</td> <td data-bbox="572 710 919 792">Rekomendacja warunkowa</td> <td data-bbox="924 710 1439 792">Podejście alternatywne, odpowiednie w zależności od okoliczności, o ograniczonej zgodności ekspertów (<90% respondentów)</td> </tr> </tbody> </table>			Poziom dowodów		Definicja	A	Dowody wysokiej jakości	Randomizowane badania kontrolne, duża pewność szacunków skuteczności	B	Dowody średniej jakości	Badania kohortowe, umiarkowana pewność w szacowaniu skuteczności	C	Dane naukowe niskiej jakości	Badania obserwacyjne, ograniczona pewność oszacowania skuteczności	D	Dane naukowe bardzo niskiej jakości	Opinie ekspertów, ograniczona pewność oszacowania skuteczności	Siła rekomendacji		Definicja	1	Silna rekomendacja	Zalecenie dotyczy większości pacjentów w większości przypadków i przy wysokim poziomie zgodności ekspertów (90% respondentów)	2	Rekomendacja warunkowa	Podejście alternatywne, odpowiednie w zależności od okoliczności, o ograniczonej zgodności ekspertów (<90% respondentów)
Poziom dowodów		Definicja																									
A	Dowody wysokiej jakości	Randomizowane badania kontrolne, duża pewność szacunków skuteczności																									
B	Dowody średniej jakości	Badania kohortowe, umiarkowana pewność w szacowaniu skuteczności																									
C	Dane naukowe niskiej jakości	Badania obserwacyjne, ograniczona pewność oszacowania skuteczności																									
D	Dane naukowe bardzo niskiej jakości	Opinie ekspertów, ograniczona pewność oszacowania skuteczności																									
Siła rekomendacji		Definicja																									
1	Silna rekomendacja	Zalecenie dotyczy większości pacjentów w większości przypadków i przy wysokim poziomie zgodności ekspertów (90% respondentów)																									
2	Rekomendacja warunkowa	Podejście alternatywne, odpowiednie w zależności od okoliczności, o ograniczonej zgodności ekspertów (<90% respondentów)																									
<p>CRMR 2022 [21] Zalecenie dla lekarzy rodzinnych Francja Konflikt interesów: Brak informacji</p>	<p><u>Leczenie padaczki zależnej od witamin polega na:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>dożywotniej suplementacji witamin w zalecanych dawkach uzupełnionej o dietę z kontrolowaną zawartością lizyny i argininy u pacjentów z niedoborem antykwityny,</u> • monitorowaniu padaczki w przypadku której zalecane jest dodatkowe leczenie przeciwpadaczkowe, • regularnym monitorowaniu funkcji metabolicznych pacjenta, które mogą być zaburzone przez chorobę oraz ich leczeniu zgodnie ze schematem postępowania w przypadku niedoboru antykwityny • długoterminowym monitorowaniu skutków ubocznych związanych z leczeniem witaminami (w przypadku padaczki zależnej witaminy B6 są to: neuropatia obwodowa, zaburzenia czynności wątroby) • monitorowaniu rozwoju, ze względu na częste występowanie zaburzeń neurorozwojowych, w tym także u leczonych pacjentów. • leczeniu zmian innych narządów (zmiany skórne, laryngologiczne lub zaburzenia widzenia – w stosownych przypadkach). <p><i>(Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano)</i></p>																										
<p>CRMR 2022 [22] Francja Konflikt interesów: Brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia i dawek dla pacjentów z niedoborem antykwityny</u></p> <table border="1" data-bbox="392 1249 1439 2007"> <thead> <tr> <th data-bbox="392 1249 568 1305">Terapia</th> <th data-bbox="572 1249 919 1305">Wiek / okoliczności</th> <th data-bbox="924 1249 1439 1305">Dawkowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="392 1312 568 1576" rowspan="3">Pirydoksyna</td> <td data-bbox="572 1312 919 1413">Noworodki i dzieci poniżej 2 r.ż.</td> <td data-bbox="924 1312 1439 1413">- < 28 dni: 100 mg/dobę (30 mg/kg/dobę; maksymalnie 200 mg/dobę) - 28 dni – 2 lat: 30 mg/kg/dobę (maks. 300 mg/dobę) - podzielone na 2-3 dawki/dobę</td> </tr> <tr> <td data-bbox="572 1420 919 1520">Dzieci i młodzież</td> <td data-bbox="924 1420 1439 1520">- 5-30 mg/kg/dobę (średnia: 20 mg/kg/dobę) - Maksymalna dawka 500 mg/dobę - podzielone na 2-3 dawki/dobę</td> </tr> <tr> <td data-bbox="572 1527 919 1576">Dorośli</td> <td data-bbox="924 1527 1439 1576">- 200-500 mg/dobę - Maksymalna dawka 500 mg/dobę</td> </tr> <tr> <td data-bbox="392 1583 568 1825">Dieta o kontrolowanej zawartości lizyny</td> <td data-bbox="572 1583 919 1825">Wszyscy pacjenci</td> <td data-bbox="924 1583 1439 1825">Dieta proponowana wszystkim pacjentom, ale zalecana u niemowląt i małych dzieci oraz pacjentów z zaburzeniami poznawczymi, trudnościami behawioralnymi lub słabą kontrolą napadów padaczkowych (kontrola nad poziomem spożyciem lizyny dostosowanym do odpowiedniej grupy wiekowej) Możliwe karmienie piersią. Suplementacja preparatami aminokwasowymi o niskiej zawartości lizyny (spożycie należy dostosować do odpowiedniej grupy wiekowej) W przypadku nietolerancji diety niskolizynowej, można ograniczyć całkowite spożycie białka ograniczając je do dolnej granicy poziomu spożycia naturalnego białka potrzeb dostosowanego do wieku (nie wcześniej niż od 2 r.ż.)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="392 1832 568 2007" rowspan="3">Arginina</td> <td data-bbox="572 1832 919 1910">Noworodki i dzieci poniżej 2 r.ż.</td> <td data-bbox="924 1832 1439 1910">Od 200 mg/kg mc./dobę na os, w 3 dawkach na dobę</td> </tr> <tr> <td data-bbox="572 1917 919 1973">Dzieci i młodzież</td> <td data-bbox="924 1917 1439 1973">Brak konsensusu w zaleceniach międzynarodowych. Zaproponowana dawki: - 200 mg/kg/dzień doustnie (maksymalna dawka 600 mg/kg/dzień).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="572 1980 919 2007">Dorośli</td> <td data-bbox="924 1980 1439 2007">4 g/m²/dzień, max 5,5 g/m²/dzień</td> </tr> </tbody> </table>			Terapia	Wiek / okoliczności	Dawkowanie	Pirydoksyna	Noworodki i dzieci poniżej 2 r.ż.	- < 28 dni: 100 mg/dobę (30 mg/kg/dobę; maksymalnie 200 mg/dobę) - 28 dni – 2 lat: 30 mg/kg/dobę (maks. 300 mg/dobę) - podzielone na 2-3 dawki/dobę	Dzieci i młodzież	- 5-30 mg/kg/dobę (średnia: 20 mg/kg/dobę) - Maksymalna dawka 500 mg/dobę - podzielone na 2-3 dawki/dobę	Dorośli	- 200-500 mg/dobę - Maksymalna dawka 500 mg/dobę	Dieta o kontrolowanej zawartości lizyny	Wszyscy pacjenci	Dieta proponowana wszystkim pacjentom, ale zalecana u niemowląt i małych dzieci oraz pacjentów z zaburzeniami poznawczymi, trudnościami behawioralnymi lub słabą kontrolą napadów padaczkowych (kontrola nad poziomem spożyciem lizyny dostosowanym do odpowiedniej grupy wiekowej) Możliwe karmienie piersią. Suplementacja preparatami aminokwasowymi o niskiej zawartości lizyny (spożycie należy dostosować do odpowiedniej grupy wiekowej) W przypadku nietolerancji diety niskolizynowej, można ograniczyć całkowite spożycie białka ograniczając je do dolnej granicy poziomu spożycia naturalnego białka potrzeb dostosowanego do wieku (nie wcześniej niż od 2 r.ż.)	Arginina	Noworodki i dzieci poniżej 2 r.ż.	Od 200 mg/kg mc./dobę na os, w 3 dawkach na dobę	Dzieci i młodzież	Brak konsensusu w zaleceniach międzynarodowych. Zaproponowana dawki: - 200 mg/kg/dzień doustnie (maksymalna dawka 600 mg/kg/dzień).	Dorośli	4 g/m ² /dzień, max 5,5 g/m ² /dzień				
Terapia	Wiek / okoliczności	Dawkowanie																									
Pirydoksyna	Noworodki i dzieci poniżej 2 r.ż.	- < 28 dni: 100 mg/dobę (30 mg/kg/dobę; maksymalnie 200 mg/dobę) - 28 dni – 2 lat: 30 mg/kg/dobę (maks. 300 mg/dobę) - podzielone na 2-3 dawki/dobę																									
	Dzieci i młodzież	- 5-30 mg/kg/dobę (średnia: 20 mg/kg/dobę) - Maksymalna dawka 500 mg/dobę - podzielone na 2-3 dawki/dobę																									
	Dorośli	- 200-500 mg/dobę - Maksymalna dawka 500 mg/dobę																									
Dieta o kontrolowanej zawartości lizyny	Wszyscy pacjenci	Dieta proponowana wszystkim pacjentom, ale zalecana u niemowląt i małych dzieci oraz pacjentów z zaburzeniami poznawczymi, trudnościami behawioralnymi lub słabą kontrolą napadów padaczkowych (kontrola nad poziomem spożyciem lizyny dostosowanym do odpowiedniej grupy wiekowej) Możliwe karmienie piersią. Suplementacja preparatami aminokwasowymi o niskiej zawartości lizyny (spożycie należy dostosować do odpowiedniej grupy wiekowej) W przypadku nietolerancji diety niskolizynowej, można ograniczyć całkowite spożycie białka ograniczając je do dolnej granicy poziomu spożycia naturalnego białka potrzeb dostosowanego do wieku (nie wcześniej niż od 2 r.ż.)																									
Arginina	Noworodki i dzieci poniżej 2 r.ż.	Od 200 mg/kg mc./dobę na os, w 3 dawkach na dobę																									
	Dzieci i młodzież	Brak konsensusu w zaleceniach międzynarodowych. Zaproponowana dawki: - 200 mg/kg/dzień doustnie (maksymalna dawka 600 mg/kg/dzień).																									
	Dorośli	4 g/m ² /dzień, max 5,5 g/m ² /dzień																									

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	<p>Nasilenie epizodów padaczkowych</p>	<p>Ryzyko nasilenia w przypadku drgawek gorączkowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Podwojenie dawki pirydoksyny do maksymalnie 60 mg/kg/dobę (max. 500 mg w przypadku młodzieży i dorosłych) przez okres do trzech dni, - należy utrzymać dzienne spożycie kalorii, jeśli jest to uzasadnione medycznie rozważyć podanie dożylnie (nawodnienie, leki, środki odżywcze). <p>Ciąża może wymagać dostosowania leczenia.</p>
<p>Należy stosować preparaty zawierające aminokwasy (z ograniczoną zawartością lizyny) i zawierające witaminy minerały i mikroelementy. Preparaty te nie są specjalnie dedykowane pacjentom z niedoborem antykwityny i często są ubogie w tryptofan, co nie jest zalecane dla tych pacjentów. W związku z tym może być konieczna dodatkowa suplementacja tryptofanem.</p> <p>W przypadku nietolerancji dieta ograniczająca lizynę może zostać złagodzona i zastąpiona dietą kontrolującą poziom białka u dzieci powyżej drugiego roku życia lub dorosłych zgodnie z zalecanym spożyciem odpowiednim dla wieku pacjenta.</p> <p>Stosowanie diety z ograniczeniem lizyny może być przyczyną niedoborów żywieniowych i wymaga regularnego monitorowania metabolicznego, dietetycznego i klinicznego.</p> <p>Wczesna suplementacja pirydoksyny nie zapobiega wystąpieniu nieprawidłowości w mózgu lub zaburzeń neurorozwojowych, ale terapia potrójna (pirydoksyna, dieta z ograniczoną lizyną i suplementacja arginina) wydaje się poprawiać rokowanie, chociaż brak wystarczającej wiedzy na temat tej metody leczenia.</p> <p><i>(Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano)</i></p>		

Skróty: AGEPS – Agence Générale des Equipements et Produits de Santé; AWMF – Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich-Medizinische Fachgesellschaften; CRMR – Centre de référence de Epilepsies rares; GA I (ang. glutaric acidemia type I) – acyduria glutarowa typu I; DHA – kwas dokozaheksaenowy; DBS (ang. dried blood spots) – badanie suchej kropli krwi, GRADE (ang. Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation), DADFMS (fr. denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales) – środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, LRT – terapie redukujące lizynę (ang. lysine reduction therapies); MAA (fr. mélanges d'acides aminés) – mieszanki aminokwasów; PLP – fosforan pirydoksalu, aktywna forma witaminy B₆; VKS Stowarzyszenie Pacjentów i Dzieci z Chorobami Metabolicznymi (nl. de patiëntenvereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten), 5HIAA – kwas 5-hydroksyindoloocetowy, metabolit serotoniny stosowany do oceny wzrostu stężenia serotoniny w organizmie;

Podsumowanie

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2017 r. autorzy raportu uwzględnili:

- 5 rekomendacji dotyczących acydurii glutarowej typu I (Boy N. 2016, BIMDG 2013, Kölker 2011, Orphanet 2013 oraz NHS NIHR 2012), w których stosowanie mieszanek aminokwasowych niezawierających lizyny i/lub tryptofanu jest rekomendowane (Boy 2016, BIMDG 2013, NHS NIHR 2012, Kölker 2011) obok zaleceń dotyczących stosowania diety ubogiej w te aminokwasy (Boy 2016, Orphanet 2013, Kölker 2011).
- 2 rekomendacje dla drgawek pirydoksynozależnych (Karnebeek 2014 i Stockler 2011). Obie rekomendacje wskazują na stosowanie diety ograniczającej lizynę jako opcji uzupełniającej terapię pirydoksyną. W rekomendacji Stockler 2011 zwrócono jednak uwagę, iż skuteczność diety eliminującej lizynę musi być jeszcze potwierdzona klinicznie, zanim zostanie oficjalnie rekomendowana.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2020 r. autorzy raportu nie odnaleźli dokumentów opublikowanych po dacie publikacji ostatniej rekomendacji włączonej do raportu odnoszącego się do produktu GA 1 Anamix z 2017 r.

W dniach 22-23.02.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2017 i 2020 roku. Do analizy włączano dokumenty opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raportach OT.431.3.2017 i OT.4311.15.2020.

Jednocześnie przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych odnoszących się do postępowania w przypadku padaczki pirydoksynozależnej u pacjentów pediatrycznych z uwzględnieniem ŚSSPŻ. GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima oraz postępowania u pacjentów pediatrycznych i dorosłych odnoszących się do ŚSSPŻ GA Express 15.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 8 dokumentów z wytycznymi (4 dokumenty dotyczące acydurii glutarowej typu I: francuskie - CRMH 2021 i CRMH 2021 – Zalecenia dla lekarzy rodzinnych, niemieckie AWMF 2022, Boy 2022) oraz 4 dokumenty dotyczące padaczki pirydoksynozależnej (wytyczne międzynarodowe Coughlin 2020, niderlandzkie Tseng 2019 oraz francuskie CRMR 2022 i CRMR 2022 - Zalecenie dla lekarzy rodzinnych).

Rekomendacje niemieckie (AWMF 2022 i Boy 2022) oraz francuskie (CRMH 2021) zalecają w terapii acydurii glutarowej typu I stosowanie do 6 roku życia diety o niskiej zawartości lizyny, w której **należy stosować mieszanki aminokwasowe niezawierające lizyny z niską zawartością tryptofanu oraz wzbogacone o argininę**. W wytycznych AWMF 2022, Boy 2022 rekomenduje się u dzieci po ukończeniu 6 roku życia leczenie

dietetyczne przebiegające zgodnie ze schematem dostosowanym do wieku, który opiera się na bezpiecznych poziomach spożycia białka, pozwalające uniknąć nadmiernego spożycia pokarmów o wysokiej zawartości lizyny. Zalecenia francuskie wskazują na możliwość rozszerzenia diety u dzieci powyżej 6 roku życia, która pozwala zasadniczo na ograniczenie lub odstawienie MAA (mélanges d'acides aminés) i DADFMS (denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales).

Wytyczne Tseng 2019 i Coughlin 2020 rekomendują przyjmowanie pirydoksyny przez wszystkich pacjentów jako podstawową terapię w leczeniu padaczki pirydoksynozależnej, którą należy rozpocząć niezwłocznie w przypadku podejrzenia PDE (Tseng 2019). Wytyczne wskazują możliwość stosowania diety o kontrolowanej zawartości lizyny (lub dieta ograniczająca/uboga w lizynę), w szczególności jako dietę uzupełniającą w trakcie leczenia pirydoksyną. Zgodnie z wytycznymi CRMR 2022, Coughlin 2020 należy stosować **preparaty aminokwasowe pozbawione lizyny** lub **preparaty pozbawione lizyny (GA-1) z niską zawartością tryptofanu** (Tseng 2019). Odnalezione rekomendacje, zalecają w przypadku leczenia PDE terapię potrójną składającą się z suplementacji pirydoksyny, argininy i stosowania diety z ograniczeniem lizyny. Wszystkie wytyczne zalecają stosowanie diety niskolizynowej przez osoby dorosłe. Zalecenia dla lekarzy rodzinnych (CRMR 2022) wskazują na dożywotnie stosowanie pirydoksyny uzupełnionej o dietę z kontrolowaną zawartością lizyny i argininy, natomiast zgodnie z wytycznymi Coughlin 2020 dorośli z zaburzeniami poznawczymi, trudnościami behawioralnymi lub słabą kontrolą napadów padaczkowych **powinni być leczeni terapiami redukującymi lizynę.**

5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima, GA Express 15 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania,
- NHS - National Health Service – Wielka Brytania
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania,
- GMMM – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia,
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy,
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania,
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia,
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia,
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia,
- GR – Gezondheidsraad – Holandia,
- ZonMw – the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia,
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja,
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania,
- Danish Medicines Agency – Dania,
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 08-12.03.2024 r. odnaleziono następujące rekomendacje dotyczące finansowania produktów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima, GA Express 15 we wskazaniach wymienionych w zleceniu MZ:

- **Belgia** - **Milupa GA 2 Prima** (Nutricia) puszcza 500 g oraz **GA Gel** (Vitaflo International Limited) opakowanie 30 saszetek po 24g znajdują się na wykazie refundowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego przepisywanych dla wskazań: acyduria glutarowa typu I, padaczka pirydoksynozależna. [23]

- **Australia** – produkty **Ga Gel**, **GA1 Anamix infant**, **GA1 Anamix Junior** oraz **GA express 15** znajdują się w bazie leków refundowanych Pharmaceutical Benefits Scheme [24, 25, 26, 27]. Dopłata pacjenta do każdego produktu wynosi 31,60 AUD.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniu 15 luty 2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library:

- aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima, GA Express 15 we wskazaniach: acydurią glutarową typu 1. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 23.11.2020 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT. 4311.15.2020.
- aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: GA 1 Anamix Infant, we wskazaniach: acydurią glutarową typu 1, padaczka pirydoksynozależna. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 26 stycznia 2017 r. dla wskazania drgawki pirydoksynozależne oraz 27 stycznia 2017 r. dla wskazania acyduria glutarowa typu I. tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.431.3.2017. Tabela 11. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)
- przeegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ŚSSPŻ. GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima we wskazaniu padaczka pirydoksynozależna u pacjentów pediatrycznych oraz ŚSSPŻ. GA Express 15 we wskazaniu padaczka pirydoksynozależna u pacjentów pediatrycznych i dorosłych.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do analizy.

Tabela 10. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z acydurią glutarową typu 1 	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 GA Express 15 W przypadku braku odnalezienia doniesień dotyczących produktów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima GA Express 15 w ramach przeglądu z 2020 r. (OT.4311.15.2020) oraz aktualnego, zdecydowano o włączaniu badań dotyczących innych mieszanek o zbliżonym składzie.	Nie zdefiniowano.
Komparator	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem postępowania dietetycznego	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeeglądy 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"> publikacje poglądowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji. dowody naukowe o niższej jakości niż uwzględniane w opracowaniu OT.4311.15.2020*
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

*aktualizacja przeglądu z opracowania nr OT.4311.15.2020

Tabela 11. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z drgawkami pirydoksynozależnymi 	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA 1 Anamix Infant W przypadku braku odnalezienia doniesień dotyczących produktów GA 1 Anamix Infant, w ramach przeglądu z 2017 r. (OT.431.3.2017) oraz aktualnego, zdecydowano o włączaniu badań dotyczących innych mieszanek o zbliżonym składzie.	Nie zdefiniowano.
Komparator	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem postępowania dietetycznego	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"> publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji. Dowody naukowe o niższej jakości niż uwzględniane w opracowaniu OT.431.3.2017*
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

*aktualizacja przeglądu z opracowania nr OT.431.3.2017

Tabela 12. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (nowe wskazanie)

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z drgawkami pirydoksynozależnymi 	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego: GA gel, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima u pacjentów pediatrycznych oraz GA Express 15 u pacjentów pediatrycznych i dorosłych. W przypadku braku odnalezienia doniesień dotyczących produktów GA gel, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima GA Express 15, zdecydowano o włączaniu badań dotyczących innych mieszanek o zbliżonym składzie.	Nie zdefiniowano.
Komparator	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem postępowania dietetycznego	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, 	<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. Dowody naukowe o niższej jakości niż uwzględniane w opracowaniu

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
	<ul style="list-style-type: none"> serie przypadków i opisy przypadków. 	
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 10.1 niniejszego opracowania.

6.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania do analizy skuteczności i bezpieczeństwa we wskazaniu acyduria glutarowa typu I włączono 1 badanie prospektywne nierandomizowane Märtner 2020 [28], 1 badanie retrospektywne Bozaci 2023 [29] i 1 badanie z kohortą prospektywną i 2 retrospektywnymi Strauss 2020 [30].

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa we wskazaniu drgawki pirydoksynozależne włączono 4 opisy przypadków: Kim J 2022 [31], Tseng 2022 [32], Minet 2021 [33], Kava 2020 [34].

6.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono charakterystykę i wyniki badań włączonych do przeglądu.

Acyduria glutarowa typu I

Tabela 13. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Ograniczenia
Bozaci 2023 Kraj: Turcja <u>Źródło finansowania:</u> Nie otrzymano żadnego grantu na przeprowadzenie badania,	Retrospektywne wieloośrodkowe (Szpital Dziecięcy w Diyarbakir i Oddział Metabolizmu Pediatricznego, Wydziału Medycyny na Uniwersytecie Katip Celebi w Izmirze) <u>Okres obserwacji: 5 lat (2016-2021)</u> <u>Czas obserwacji</u> <ul style="list-style-type: none"> co 2 miesiące do 12 miesiąca życia, co 3 miesiące do 6. roku życia, a następnie co 6 miesięcy. 	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem GA-I i L-2HGA których zdiagnozowano w 3 ośrodkach w Turcji Pacjenci z bialleliczne mutacją w genie GCDH i L2HGDH. Rozpoznanie potwierdzone analizą molekularną <u>Kryteria wyłączenia:</u> pacjenci, którzy nie spełniali w/w kryteriów <u>Liczba pacjentów 35</u> GA I – n=25 (grupa I, II, III) L2HGA – n=10 (grupa IV) <u>U pacjentów do 6 roku życia zastosowano dodatkowo mieszanki aminokwasowych niezawierających lizyny z obniżoną zawartością tryptofanu</u> Grupa I - 14/25 pacjentów otrzymywało dietę z ograniczeniem lizyny i suplementacją L-karnitynę,	<ul style="list-style-type: none"> Ocena parametrów klinicznych Ocena parametrów laboratoryjnych Stosowanie się do diety oceny rozwoju dzieci w wieku 0–6 lat (Test Denver II) ocena zdolności intelektualnych pacjentów w wieku od 6 do 12 lat (Skala inteligencji Wechslera) 	<ul style="list-style-type: none"> mała liczebność populacji, dieta została obliczona na podstawie spożycia przez pacjentów z dzienniczków żywieniowych Uszkodzenie zwojów podstawnych zaobserwowano u 60% (n = 15) pacjentów z GA-I Mieszanki aminokwasowe nie były ukierunkowane na ocenę skuteczności Produkty aminokwasowe pozbawione lizyny były włączane do terapii jednocześnie z odpowiednio zaimplementowanym leczeniem, co stanowiło główny cel analizy skuteczności

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<p>Po 6. roku życia pacjentów zmieniano z diety ubogolizynowej na dietę z kontrolowaną zawartością białka.</p> <p>Grupa II (8/25) pacjentów miało dietę z kontrolą ilością białka i suplementowało L-karnitynę.</p> <p>Grupa III (3/25) pacjentów z wariantem p.Pro248Leu (P248L) otrzymywała B2 (ryboflawinę) w połączeniu z dietą o kontrolowanej zawartości białka i L-karnityną.</p> <p><u>Wiek rozpoczęcia leczenia (M±SD)</u> Grupa I - 7,14 ± 4,77 miesiąca Grupa II 96,62 ± 31,83 miesiąca Grupa III - 73,66 ± 1,69 miesiąca</p>		
<p>Strauss 2020</p> <p>Kraj: USA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> badanie to zostało częściowo sfinansowane z grantu badawczego firmy Nutricia North America, producenta preparatów metabolicznych Glutarade Junior i Glutarade Essential.</p>	<p>Badanie z 1 kohortą prospektywną, i dwiema kohortami retrospektywnymi</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 08.1973 – 10.2019</p> <p>Kohorta I (2006-2019) Kohorta II (1989 – 2018) Kohorta III (1973 – 2016)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z acydurią glutarową typu I zidentyfikowane poprzez badania przesiewowe noworodków (kohorta I, kohorta II)</p> <p>Pacjenci z GA1 (kohorta III) zdiagnozowani podczas badania pod kątem niepełnosprawności ruchowej (90%) lub przypadkowo podczas testów kaskadowych</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> pacjenci, którzy nie spełniali w/w kryteriów</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=168 - Kohorta I: n=60 - Kohorta II: n=57 - Kohorta III: n= 51</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta I – mieszanka metaboliczna bez lizyny wzbogacona arginina, l-karnityna (100 mg/kg mc./dzień, dojelitowo); awaryjne wlewy dożyłne z dekstrozy, soli fizjologicznej i l-karnityny podczas zaostrzenia choroby • Kohorta II – ograniczenie spożycia białka naturalnego (1,0-1,3 g/kg mc./dzień); awaryjne wlewy dożyłne z dekstrozy, soli fizjologicznej i l- 	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena parametrów klinicznych • Ocena parametrów laboratoryjnych • Stosowanie się do diety 	<ul style="list-style-type: none"> • mała liczebność populacji, • brak możliwości przestrzegania wymaganego harmonogramu monitorowania wśród niektórych pacjentów, • Mieszanki aminokwasowe nie były ukierunkowane na ocenę skuteczności • Produkty aminokwasowe pozbawione lizyny były włączane do terapii jednocześnie z odpowiednio zaimplementowanym leczeniem, co stanowiło główny cel analizy skuteczności • W przypadku osób z kohorty II dawkowanie uzupełniającej L-karnityny było nieregularne • Wszystkie dzieci z Kohorty I przyjmowały preparat aminokwasowy do 2 roku życia. Następnie większość rodzin z własnej woli zaprzestała terapii dietetycznej.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<p>karnityny podczas stanu ostrego choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> Kohorta III – brak terapii profilaktycznej 		
<p>Märtner 2020</p> <p>Kraj: Niemcy</p> <p>Niemcy</p> <p>Źródło finansowania: granty z Niemieckiego Ministerstwa Edukacji i Badań Naukowych, Fundacji Kindness for Kids, Unii Europejskiej i Fundacji Dietmara Hoppa</p>	<p>Prospektywne wieloośrodkowe obserwacyjne nierandomizowane</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 1.01.1999 do 1.07.2016</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wykrycie GA1 w trakcie badań przesiewowych w okresie od 1 stycznia 1999 do 1 lipca 2016 w Niemczech; potwierdzenie diagnozy za pomocą ilościowej analizy GA i 3OHGA w moczu i/lub analizy genu GCDH i/lub ilościowej resztkowej aktywności enzymu GCDH; pisemna świadoma zgoda pacjentów i/lub rodziców.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> pacjenci, którzy nie spełniali w/w kryteriów,</p> <p>(A)MT obejmowało</p> <ul style="list-style-type: none"> dostosowanie do wieku diety o niskiej zawartości lizyny z suplementacją mieszanek aminokwasowych niezawierających lizyny, o obniżonej zawartości tryptofanu i wzbogaconych o argininę do 6 roku życia dietę z kontrolowanej zawartości białka, obniżoną zawartości lizyny w produktach i nadmiernego spożycia białka u pacjentów w wieku powyżej 6 lat; dożywnością doustną suplementację karnityny. <p><u>(A)ET obejmowało:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wysoką podaż węglowodanów; niskie lub zerowe spożycie białka; zwiększoną dawkę karnityny <p><u>Liczba pacjentów:</u> 79</p> <p><u>Wiek w chwili rozpoznania</u> Me 7 dni (2–217) [IQR] 6–10 dni</p> <p>Wiek podczas ostatniej wizyty Me 8,77 lat (0,77–17,75) IQR 4,18–12,66 lat</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ocena parametrów antropometrycznych (wzrost, masa ciała, BMI); Ocena stanu odżywienia, Ocena parametrów biochemicznych i hematologicznych. Ocena neurologiczna 	<ul style="list-style-type: none"> mała liczebność próby badanie oceniające parametry antropometryczne u dzieci, prowadzone były w wielu różnych ośrodkach lub szpitalach w badaniu wykorzystano populację referencyjną z badania Cole i wsp., która została uznana za właściwe odniesienie, ponieważ odpowiedni odsetek uczestników badania miał pochodzenie migracyjne szczegółowa analiza danych laboratoryjnych nie była możliwa ze względu na niewystarczającą jakość danych, niedożywienie można było ocenić jedynie klinicznie, a nie biochemicznie. Mieszanki aminokwasowe nie były ukierunkowane na ocenę skuteczności Produkty aminokwasowe pozbawione lizyny były włączane do terapii jednocześnie z odpowiednio zaimplementowanym leczeniem, co stanowiło główny cel analizy skuteczności

GA – (ang. *glutaric acid*) kwas glutarowy, 3OHGA – (ang. *3-hydroxyglutaric acid*) kwas 3-hydroksyglutarowy, (A)MT ang. (adherence to recommended) maintenance treatment), (A)ET ang (adherence to recommended) emergency treatment

Bozaci 2023

Do badania włączono ogółem 35 dzieci, u których rozpoznano acydurię glutarową typu I (N= 25) oraz kwasicę L- hydroksyglutarowa (N=10). U pacjentów z GA-I stosowano dietę z ograniczeniem lizyny lub kontrolowaną ilością białka, L-karnitynę i witaminę B2. W grupie I 14/25 pacjentów otrzymywało dietę z ograniczeniem lizyny i suplementacją L-karnitynę, w grupie II 8/25 miało dietę z kontrolowaną ilością białka i suplementowało L-karnitynę. W grupie III 3/25 pacjentów z wariantem p.Pro248Leu (P248L) otrzymywało B2 (ryboflawinę) w połączeniu z dietą o kontrolowanej zawartości białka i L-karnityną. Zaobserwowano znaczący spadek poziomu kwasu glutarowego w moczu w grupie I. W grupie II i III spadek poziomu kwasu glutarowego nie był znaczący. W momencie rozpoznania 22 pacjentów (22/25) miało prawidłową zawartość karnityny C0, a u trzech (3/25) odnotowano niski poziom karnityny C0. U wszystkich pacjentów z GA-I stosowano suplementację karnityną w dawce początkowej 100 mg/kg/dzień. Podczas obserwacji dawka zmieniała się w zależności od poziomu karnityny w osoczu.

Tabela 14. Poziomy glutarylokarnityny u pacjentów z GA-I przed i po suplementacji karnityną

	W momencie diagnozy		Po suplementacji karnityną	
	C0 (μmol/l)	C5DC (μmol/l)	C0 (μmol/l)	C5DC (μmol/l)
Normalny poziom C0 (n = 21)	35,2 ± 21,52 ^a (min: 14,2 - max: 72,2)	2,84 ± 1,37 ^a (min: 0,056 - max: 5,6)	47,3 ± 19,2 ^a (min: 18 - max: 72,3)	2,91 ± 1,61 ^a (min: 0,97- max: 5,7)
Niski poziom C0 (n = 3)	4,44 ± 0,84* (min: 3,63 - max: 5,6)	0,42 ± 0,18 ^a (min: 0,27 - max: 0,69)	28,7 ± 7,78 ^a (min: 20,5 - max: 36)	2,63 ± 1,56 ^a (min: 0,84 - max: 4,1)

^a – średnia; C0 – wolna karnityna, C5DC

U wszystkich pacjentów z GA-I wykryto zwiększone wydalanie GA (Kwas glutarowy) i 3-HGA (Kwas 3-hydroksyglutarowy). Średnie wydalanie metabolitów z moczem przed leczeniem i po 6 miesiącach leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Porównanie metabolitów w moczu przed i po leczeniu.

	Przed leczeniem		Po leczeniu	
	Średnie GA w moczu (mmol/mol kreatyniny)	Średnia 3-HGA w moczu (mmol/mol kreatyniny)	Średnie GA w moczu (mmol/mol kreatyniny)	Średnia 3-HGA w moczu (mmol/mol kreatyniny)
Grupa I (pacjenci którzy stosowali dietę z ograniczeniem lizyny i lewokarnitynę) (n = 17)	752,15 ± 643,1 ^a (min: 154,2 - max: 3131)	73,16 ± 46,10 ^a (min: 9,9 - max: 198)	597,31 ± 289,41 ^a (min: 167- max: 976)	71,76 ± 46,66 ^a (min: 21 - max: 224)
Grupa II (pacjenci w wieku powyżej 6 lat, stosujący dietę z kontrolowaną ilością białka i lewokarnitynę) (n = 5)	239,4 ± 140,28* (min: 125,2 - max: 437)	41,9 ± 16,56 (min: 28,1 - max: 65,2)	214,96 ± 155,4 (min: 92,1 - max: 435)	55,4 ± 27,14 (min: 30,2 - max: 93,1)
Grupa III (pacjenci z GA-I z mutacją c.743C > T (p.Pro248Leu), którzy stosowali dietę z ograniczoną zawartością lizyny, lewokarnitynę i witaminę B2 w kombinacji) (n = 3)	443,56 ± 182,18 (min: 186 - max: 578,1)	68,6 ± 39,4 (min: 12,9 - max: 98)	428,36 ± 175,79 (min: 180 - max: 562,1)	72,8 ± 10,38 (min: 78,3 - max: 102,1)

^a – średnia; GA- kwas glutarowy, 3HGA - kwas3-hydroksyglutarowego

Pacjenci z GA-I (n = 25) mieli prawidłowy poziom lizyny w osoczu. Średnie poziomy lizyny w osoczu przed i po leczeniu wynosiły odpowiednio 149,5 ± 45,6 i 104,34 ± 56,7 μmol / l. Kontrolowane spożycie białka uzyskano

poprzez zastosowanie naturalnego białka o niskiej zawartości lizyny i mieszanek aminokwasowych niezawierających lizyny z obniżoną zawartością tryptofanu u pacjentów w wieku do 6 lat.

W grupie I (n=15) pacjenci z GA I otrzymywali dietę o niskiej zawartości lizyny i L-karnitynę. Leczenie rozpoczęło w wieku $7,14 \pm 4,77$ miesięcy.

Po 6 roku życia pacjenci przechodzili z diety ubogiej w lizynę na dietę z kontrolowaną zawartością białka (n=11). W grupie II 8/11 pacjentów stosowało dietę o kontrolowanej zawartości białka i suplementację L-karnityny. Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił $96,62 \pm 31,83$ miesięcy.

W grupie III 3/11 pacjentów z mutacją c.743C > T (p.Pro248Leu) otrzymywało dietę o kontrolowanej zawartości białka, suplementację L-karnityny i B2 (ryboflawiny). Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił $73,66 \pm 1,69$ miesiąca.

U pacjentów z GA-I (n = 25) średni poziom GA (kwas glutarowy) w moczu przed i po leczeniu wynosił odpowiednio $669,56 \pm 602,78$ i $551,07 \pm 28,81$ mmol/mol kreatyniny. Średnie stężenie 3-HGA (kwas 3-hydroksyglutarowy) w moczu przed i po leczeniu wynosiło odpowiednio $75,52 \pm 43,93$ i $73,83 \pm 43,88$ mmol/mol kreatyniny.

Odnotowano spadek poziomu kwasu glutarowego w moczu, ale nie było znaczącej różnicy w poziomie kwasu 3-hydroksyglutarowego w moczu po leczeniu. Statystycznie istotny spadek średniego poziomu GA w moczu przed i po leczeniu odnotowano w grupie I ($p < 0,026$). Nie stwierdzono istotnej różnicy w przypadku 3-HGA w moczu przed i po leczeniu ($p > 0,05$). W przypadku grupy II i III gdzie oceniano średnie poziomy GA i 3-HGA w moczu przed i po leczeniu, nie zaobserwowano znaczącej różnicy. Średnie poziomy GA w moczu przed i po leczeniu u pacjentów stosujących dietę o kontrolowanej zawartości białka (11/25, grupa II-III) wynosiły odpowiednio $436,42 \pm 318,42$ i $396,32 \pm 232,62$ mmol/mol kreatyniny. Średnie poziomy 3-HGA w moczu przed i po leczeniu u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością białka wynosiły odpowiednio $56,09 \pm 25,76$ i $57,36 \pm 30,04$ mmol/mol kreatyny.

Ocenę zdolności intelektualnych (skala inteligencji Wechslera) przeprowadzono u 11 pacjentów z GA-I (11/25) w wieku od 6 do 12 lat. Jednego wykluczono ze względu na padaczkę. Wyniki IQ u 10 pacjentów przed i po leczeniu, nie różniły się znacząco. Ocenę rozwoju dzieci (test Denver II) przeprowadzono u 14 pacjentów z GA-I w wieku 0–6 lat. Pięciu (5/14) pacjentów wykazywało prawidłowy rozwój, a dziewięciu pacjentów (9/14) miało różny stopień opóźnienia rozwoju. U dziewięciu pacjentów z GA-I (9/25) podczas ostatniej wizyty nie stwierdzono niepełnosprawności intelektualnej ani opóźnienia w rozwoju.

Strauss 2020

Do badania włączono 168 osób urodzonych z GA1. Pacjentów przydzielono do 3 grup w oparciu o czas postawienia diagnozy i metodę leczenia.

W kohorcie I (n=60) pacjenci <2 lat lub do ≥ 2 roku życia byli leczeni według standardowego protokołu, który obejmował mieszanki przeznaczone do postępowania dietetycznego bez lizyny, wzbogaconą argininą (Lys-Arg+) (Glutarade, Nutricia North America), dojelitową l-karnitynę (100 mg/kg dziennie) oraz wlew dożylny dekstrozy, soli fizjologicznej i L-karnityny (400 mg/kg dziennie) podczas stanu ostrego choroby.

W kohorcie II (n=57) pacjenci byli leczeni awaryjnie wlewami dożylnymi w stanach ostrych choroby i dietą ograniczoną do 1,0-1,3 g / kg dziennie "naturalnego" białka. Pacjenci nie otrzymywali mieszanki bezlizynowej. W kohorcie III (n=51) pacjenci nie otrzymywali terapii profilaktycznych.

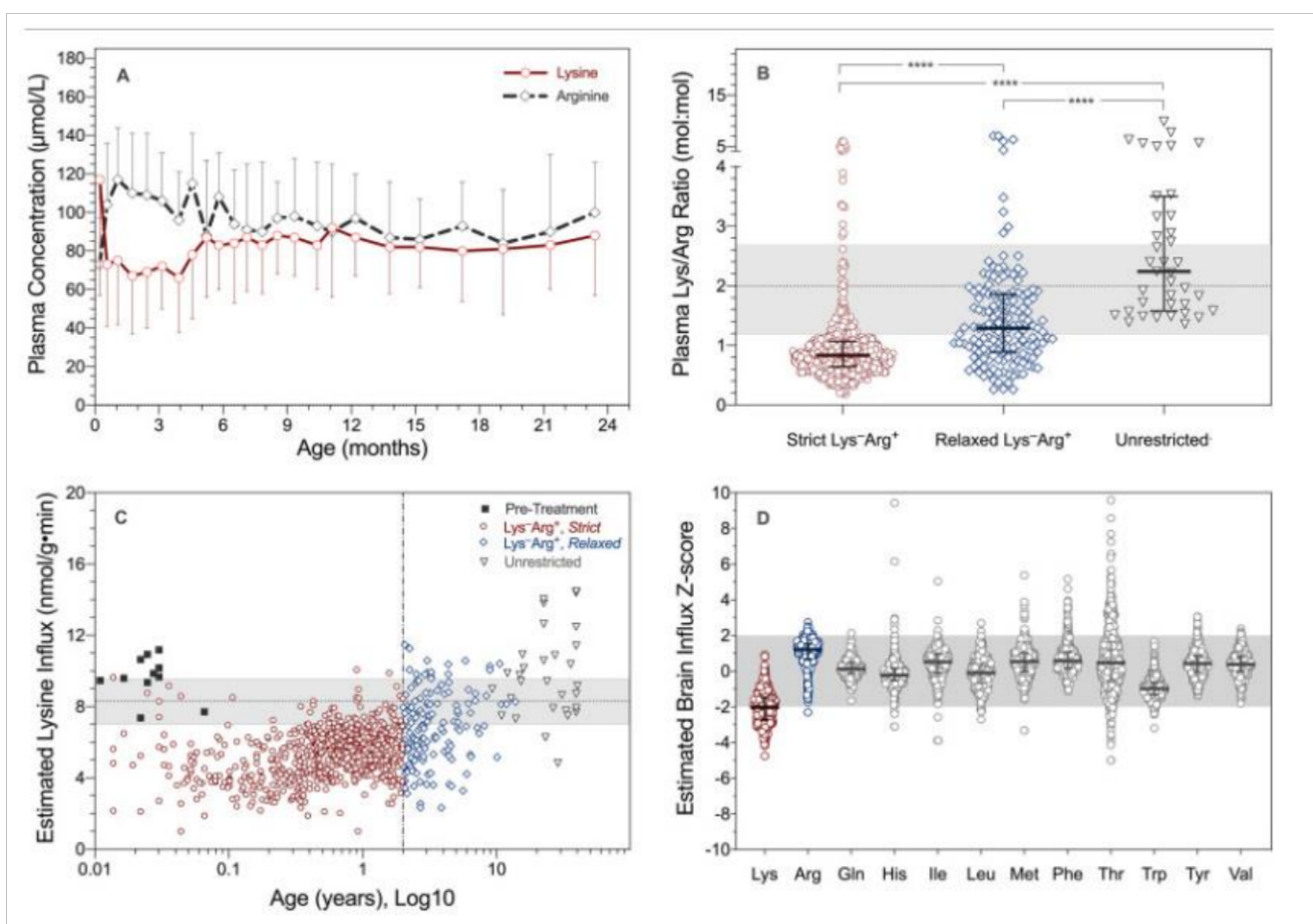
Dane dla kohorty I zostały zebrane prospektywnie w celu rozszerzenia wyników badania rozpoczętego w 2006 r. w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności nowej formuły metabolicznej Lys-Arg+. W przypadku kohorty II i III przeprowadzono retrospektywne przeglądy dokumentacji medycznej, aby zebrać dane dotyczące metody i czasu diagnozy, strategii leczenia, wyników neurologicznych i chorób współistniejących. Dzieciom z kohorty I (n = 60) przepisywano w przybliżeniu równe ilości nieprzetworzonego białka (1,0-1,3 g/kg dziennie) i mieszankę bezlizynową wzbogaconą argininą Lys-Arg+ (1,0-1,3 g/kg dziennie) od urodzenia do ich obecnego wieku (dla tych <2 lat) lub co najmniej dwóch lat. Mieszanka Lys-Arg+ była pozbawiona lizyny, miała obniżoną zawartość L-tryptofanu (0,6%) i wzbogaconą o L-argininę (10,8%) w porównaniu z białkiem mleka ludzkiego (6,9% lizyny, 1,8% tryptofanu, 3,0% argininy) lub komercyjnych preparatów dla niemowląt na bazie mleka (~ 9,1% lizyny, 1,8% tryptofanu, 3,0% argininy). Formuła metaboliczna Lys-Arg+ zawierała tłuszcz, węglowodany, mikroelementy i wszystkie inne aminokwasy. Preparat metaboliczny Lys-Arg+ w proszku był dostępny w dwóch postaciach zawierających 12% (Glutarade Junior) lub 30% (Glutarade Essential) aminokwasów na suchą masę proszku, przeznaczonych odpowiednio dla młodszych i starszych dzieci. Oba preparaty zawierały 4 kcal energii na gram suchego proszku. Po ukończeniu drugiego roku życia zalecono dzieciom z GA1 kontynuowanie dojelitowej suplementacji L-karnityny (~1000 mg dziennie), umiarkowane ograniczenie białka naturalnego (1,0-1,3 g/kg dziennie) i uzupełnianie diety aminokwasami bez lizyny, wzbogaconej argininą z Glutarade Essential (30% aminokwasów Lys-Arg+ na suchą masę proszku). Większość rodziców ostatecznie zdecydowała się zignorować te zalecenia, tak że większość osób z GA1 miała w pełni nieograniczoną dietę przed ukończeniem 7 roku życia.

Wyniki

Mediana stężenia lizyny i argininy w osoczu w przypadku ścisłej diety wzbogaconej o mieszanki Lys-Arg+ wynosiła odpowiednio 80 (IQR 60-100) $\mu\text{mol/l}$ i 98 (IQR 80-115) $\mu\text{mol/l}$ (Rysunek 1 Wykres A), co pozwoliło na utrzymanie lizyny w osoczu i argininy w prawie równych stężeniach. Mediana stosunku Lys/Arg w osoczu wynosiła 0,8 (IQR 0,6-1,1) mol:mol (Rysunek 1 Wykres B).

Dzieci spożywające mieszankę Lys-Arg+ miały prawidłowe stężenia w osoczu substratów aminokwasowych SLC7A1 i SLC7A5 (ocena z +2 do -2) z wyjątkiem lizyny, która była o 38% niższa od normy mediana referencyjnej i miała najniższe stężenie w osoczu dostosowane do wartości referencyjnych (ang. *reference-adjusted*).

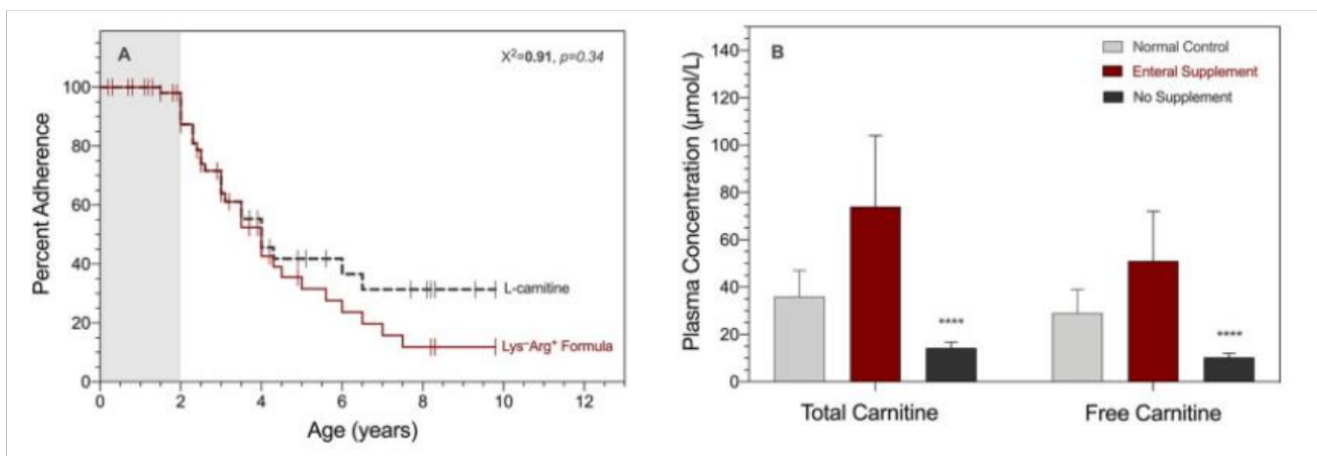
U dzieci poddanych ścisłej terapii dietetycznej mediana wychwytu lizyny w mózgu była o około 40% niższa niż wartości uzyskane z populacji kontrolnej lub osób starszych z GA1 na nieograniczonej diecie (Rysunek 1 Wykres C). Obliczone wartości wychwytu w mózgu dla wszystkich innych substratów SLC7A1 i SLC7A5, w tym tryptofanu, mieściły się w prawidłowym zakresie referencyjnym (Rysunek 1 Wykres D).



Rysunek 1 Analiza biochemiczna w warunkach ambulatoryjnych

Stężenie folianów w surowicy przekraczało granicę oznaczenia ilościowego (>20 ng/ml) u dzieci przyjmujących preparat metaboliczny Lys-Arg+. U dzieci przyjmujących L-karnitynę stwierdzono podwyższony poziom całkowitej i wolnej karnityny w osoczu ($p < 0,0001$). Inne laboratoryjne wskaźniki oceniające stan odżywienia i stan zdrowia były w normie. W grupie I u żadnego dziecka nie wystąpiły objawy niedoboru tryptofanu lub niacyny.

Wszyscy uczestnicy z grupy I pozostawali na ścisłej diecie z suplementacją preparatu metabolicznego Lys-Arg+ do drugiego roku życia. Następnie przestrzeganie diety stale się zmniejszało, tak że prawdopodobieństwo pozostania dziecka na preparacie metabolicznym Lys-Arg+ po ukończeniu siódmego roku życia wynosiło tylko 12%. Zaprzestanie diety wiązało się z wyższą medianą stężenia lizyny w osoczu i stosunku Lys/Arg. Podobnie, tylko 32% pacjentów z GA1 pozostało na suplementacji L-karnityną po ukończeniu szóstego roku życia. W konsekwencji stężenie wolnej i całkowitej karnityny w osoczu znacznie spadło, ale nie zaobserwowano klinicznych objawów niedoboru karnityny. (Rysunek 2).

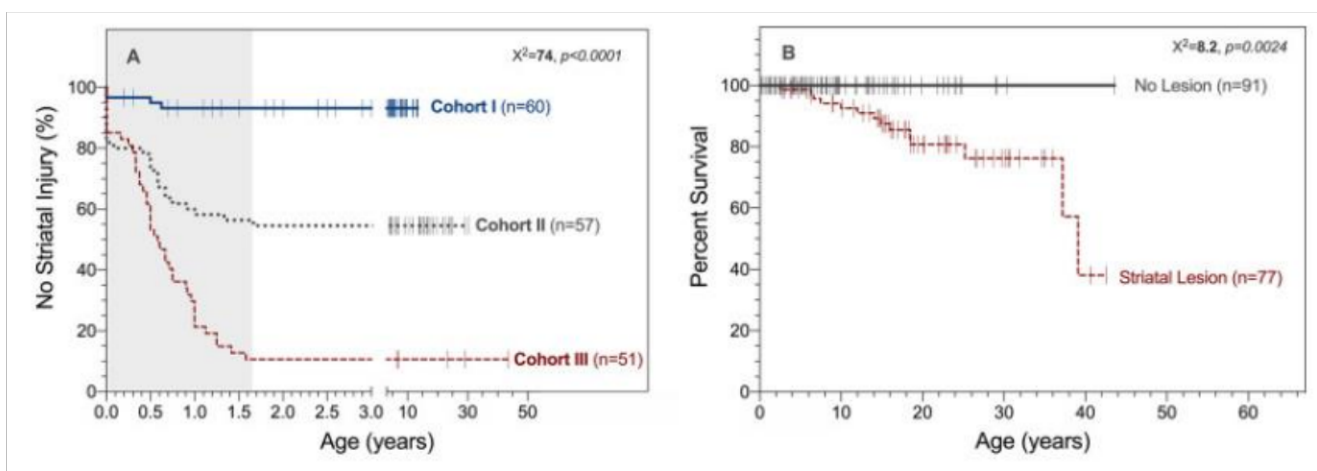


Rysunek 2 Przestrzeganie diety w grupie I

W grupie I odnotowano 153 hospitalizacje dzieci. W ciągu pierwszych dwóch lat życia każde dziecko było hospitalizowane średnio trzy razy (zakres 0-14), 85% dzieci było hospitalizowanych co najmniej raz w celu nagłej terapii dożylniej. Średnia wieku hospitalizacji wynosiła 12,6 miesiąca, a głównymi wskazaniami były: zapalenie żołądka i jelit (44%), infekcja dróg oddechowych (32%), gorączka bez zidentyfikowanego źródła (16%) i ostre zapalenie ucha środkowego (5%). Każda hospitalizacja trwała średnio 2 (1-8) dni.

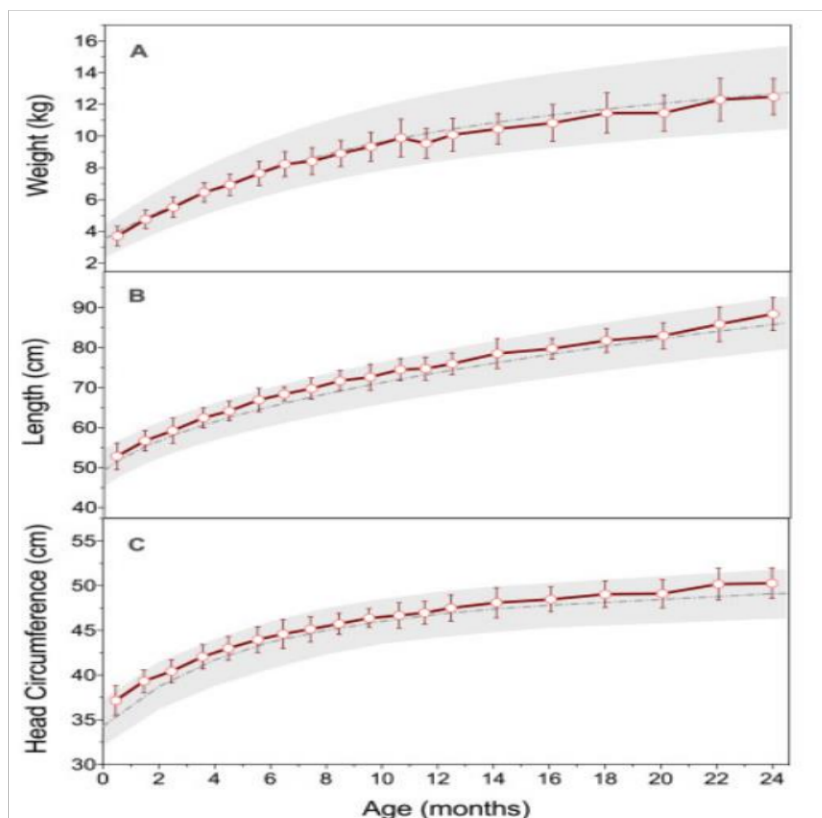
Wyniki psychomotoryczne

Częstość występowania zwyrodnienia prążkowiego w kohortach I, II i III wynosiła odpowiednio 7%, 47% i 90% ($p < 0,0001$) (Rysunek 3) Badania przesiewowe noworodków zmniejszyły względne ryzyko zwyrodnienia prążkowiego 7-krotnie ($p < 0,0001$; 95%CI 3 do 19-krotnie, $p < 0,0001$), a w połączeniu ze stosowaniem mieszanek metabolicznych Lys-Arg +, 14-krotnie (95%CI 6 do 35-krotnie, $p < 0,0001$). Zmiany w prążkowie były czynnikiem ryzyka przedwczesnej śmierci (Mediana przeżycia 39 lat, $p = 0,0024$).

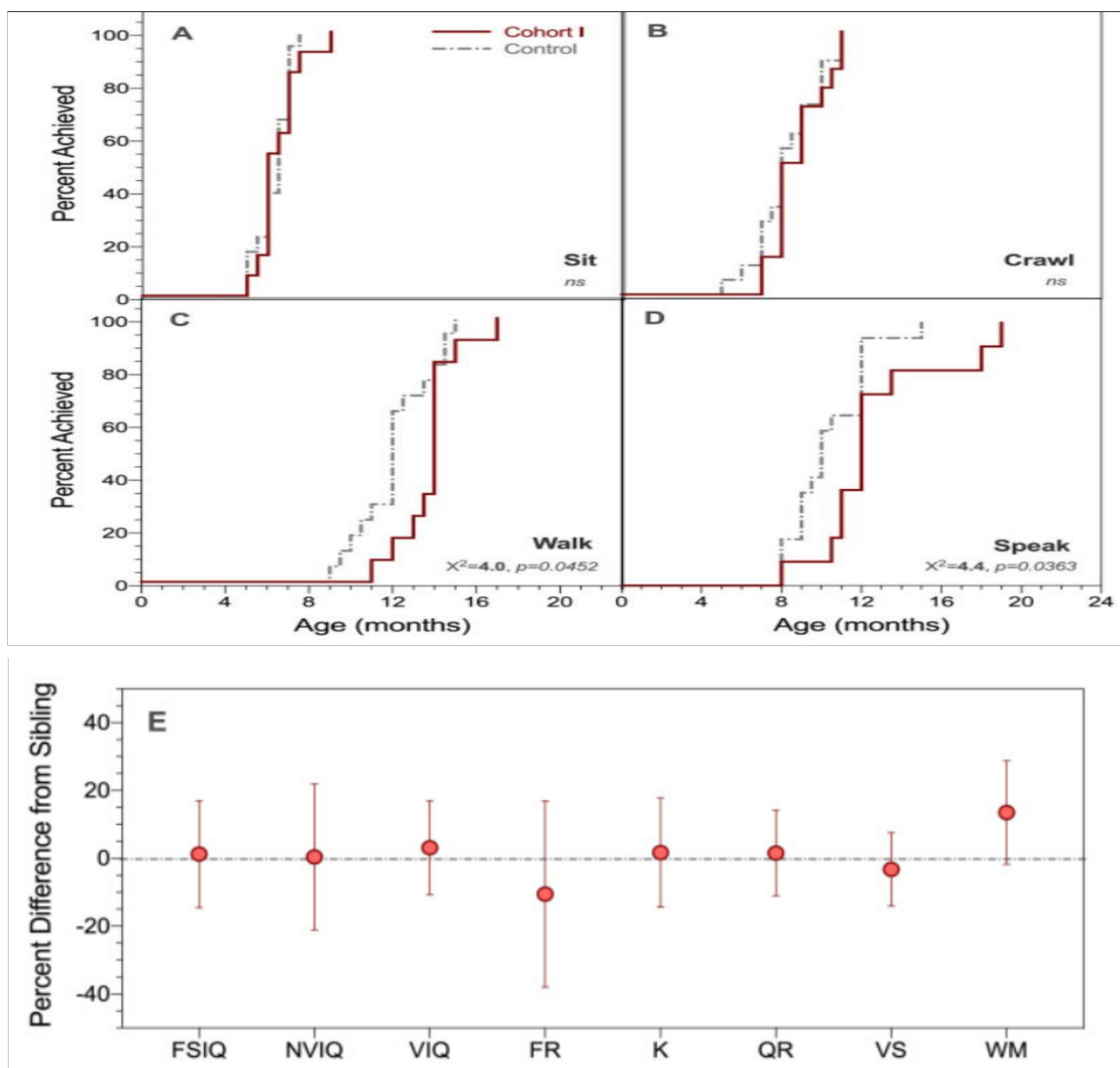


Rysunek 3 Częstość występowania zwyrodnienia prążkowiego.

Dzieci bez uszkodzeń w mózgu z kohorty I (n = 56), które przyjmowały preparat metaboliczny Lys – Arg +, rosły prawidłowo przez pierwsze dwa lata życia. Średnia masa ciała, długość i obwód głowy były prawidłowe w ciągu pierwszych dwóch lat życia (Rysunek 4). Samodzielnie siedziały (5–9 miesięcy) i raczkowały (8–11 miesięcy) zgodnie z oczekiwaniami w porównaniu z ich zdrowym rodzeństwem ale chodzenie rozpoczynały około dwa miesiące później (średnio 14 miesięcy) w porównaniu ze swoim rodzeństwem nie obciążonych chorobą (średnio 12 miesięcy) $p = 0,045$. Pierwsze wyrazy wymawiane były o około dwa miesiące później ($p = 0,036$). Dziesięć osób z Kohorty I, które były w wieku wystarczającym do przeprowadzenia testów funkcji poznawczych (5–12 lat), uzyskało podobne wyniki w skalach FSIQ i SB-5 jak ich rodzeństwo w tym samym wieku. (Rysunek 5)



Rysunek 4 Średnia masa ciała (A), wzrost (B) i obwód głowy (C) w ciągu pierwszych dwóch lat życia dzieci w Kohorcie I



Rysunek 5. Wyniki rozwojowe i poznawcze

We wszystkich kohortach łącznie 77 pacjentów doznało uszkodzenia mózgu (kohorta I, n = 4; kohorta II, n = 27; kohorta III, n = 46). Diagnoza GA1 u noworodków w połączeniu z leczeniem preparatami metabolicznymi niezawierającymi lizyny, wzbogaconymi arginina i doraźnymi wlewami dożylnymi w ciągu pierwszych dwóch lat życia jest bezpieczna i skuteczna, zapobiegając ponad 90% uszkodzeń prądkowia, jednocześnie wspierając prawidłowy wzrost i rozwój psychomotoryczny.

Märtner 2020

Do badania włączono 79 pacjentów (41 kobiet, 38 mężczyzn) z potwierdzonym rozpoznaniem GA1 po identyfikacji przez NBS, ze względu na niekompletne zbiory danych nie można było uwzględnić ośmiu pacjentów zidentyfikowanych przez NBS. Populacja badana obejmowała 92% (59/64) wszystkich pacjentów z GA1 zidentyfikowanych przez NBS w Niemczech i zgłoszonych przez Niemieckie Krajowe Towarzystwo Badań Przesiewowych Noworodków w okresie od stycznia 2004 r. do lipca 2016 r.

Leczenie i nadzór przez specjalistyczny ośrodek metaboliczny

Według wytycznych Boy 2017 (A)MT (*ang. (adherence to recommended) maintenance treatment*) obejmowało:

- dostosowanie do wieku diety o niskiej zawartości lizyny z suplementacją mieszanek aminokwasowych niezawierających lizyny, o obniżonej zawartości tryptofanu i wzbogaconych arginina do 6 roku życia;

- dietę z kontrolowanej zawartości białka, obniżoną zawartości lizyny w produktach i nadmiernego spożycia białka u pacjentów w wieku powyżej 6 lat;
- dożywną doustną suplementację karnityny.

(A)ET ((ang.adherence to recommended) emergency treatment) obejmowało:

- wysoką podaż węglowodanów;
- niskie lub zerowe spożycie białka;
- zwiększoną dawkę karnityny.

ET należało rozpocząć bezzwłocznie, tj. w ciągu 24 godzin od wystąpienia niepokojących objawów. Przestrzeganie ET i MT uznawano za prawidłowe (AMT, AET), jeśli wszystkie wymienione powyżej kryteria zostały spełnione w okresie badania. Nadzór ośrodka metabolicznego rozpoczynający się w okresie noworodkowym i trwający do wieku dorosłego był warunkiem koniecznym do zaklasyfikowania do tej grupy.

Przestrzeganie zaleceń MT dotyczących diety i suplementacji karnitiną udokumentowano u 23/30 pacjentów (77%) do 6 roku życia. Jakość leczenia ma największy wpływ na wyniki neurologiczne w badanej populacji, co potwierdza fakt, że 93% pacjentów, którzy przestrzegali MT i ET, nie miało objawów. Nieprzestrzeganie MT nie miało znaczącego bezpośredniego wpływu na rozwój antropometryczny. Średni SDS dla masy ciała wynosił 0,01 dla pacjentów z AMT i -0,44 dla pacjentów bez AMT ($p = 0,303$). Wyniki dla wzrostu (średnia SDS -0,30 [AMT] vs -0,41 [bez AMT]; $p = 0,738$), BMI (średnia SDS 0,24 [AMT] vs -0,24 [bez AMT]; $p = 0,243$) i obwodu głowy (0,25 [AMT] vs -0,04 [bez AMT]; $p = 0,583$) nie różniły się istotnie.

Padaczka pirydoksynozależna

Kim 2022

U pacjenta w 3 dobie życia wystąpiły napady drgawkowe, gorączka, wzmożona praca mięśni oddechowych, obniżona funkcja skurczowa lewej komory i kwasica mleczanowa, co nasuwało podejrzenie choroby mitochondrialnej lub procesu zakaźnego. W ciągu 1,5 tygodnia od zgłoszenia napady ustąpiły po zastosowaniu leczenia przeciwpadaczkowego. Sekwencjonowanie całego egzomu (WES) ujawniło homozygotyczne warianty patogenne w ALDH7A1 (c.1279G > C, p.E427Q) i potwierdziło diagnozę PDE. Dalsze badania biochemiczne wykazały podwyższony poziom kwasu pipekolowego w moczu. W drugim tygodniu życia u pacjenta wdrożono potrójną terapię obejmującą pirydoksynę w dawce 100 mg/dzień, suplementację arginina w dawce 200 mg/kg/dzień oraz preparat niezawierający lizyny i o niskiej zawartości tryptofanu (GA1 Anamix® Early Years, Nutricia), którego dawkę dobrano tak, aby utrzymać poziom lizyny w osoczu w dolnej granicy normy.

Stężenie kwasu pipekolowego w moczu przed rozpoczęciem leczenia było znacząco podwyższone i wynosiło 1687 $\mu\text{mol/g}$ kreatyniny (normalny zakres <200 $\mu\text{mol/g}$ kreatyniny). Po około 1 tygodniu leczenia stężenie kwasu pipekolowego w moczu normalizowało się do 119 $\mu\text{mol/g}$ kreatyniny. Po postawieniu diagnozy i rozpoczęciu potrójnej terapii niemowlę czuło się dobrze i ostatecznie zostało wypisane do domu bez dalszych napadów. W wieku 3 miesięcy u niemowlęcia, nie występowały żadne napady. Stwierdzono, że rozwija się prawidłowo.

Tseng 2022

Opis przypadku 2 noworodków.

Opis przypadku noworodka, który w 8 dobie życia miał problem z przyjmowaniem pokarmów oraz wystąpił problem z oddychaniem. Stwierdzono epizody rytmicznego zaciskania warg oraz zginania i prostowania talii, którym towarzyszył krzyk i łagodne obustronne drżenie rąk, które rozwinęły się w stan padaczkowy. Zgodnie z protokołem podano benzodiazepiny, fenytoinę i fenobarbital, co spowodowało złagodzenie napadów, ale nie ustąpienie ich. W wieku 1,7 roku rozpoczęto terapię redukcijną lizyną (LRT): dieta o obniżonej zawartości białka z mieszanką aminokwasów (AAM; GlutarAde Essentials) i suplementacja arginina (150 mg/kg raz dziennie). Po rozpoczęciu LRT obserwowano stały postęp rozwojowy, ale mowa pozostawała opóźniona. Biochemicznie, stężenie semialdehydu α -aminoadypinowego (α -AASA) w osoczu (pierwszy pomiar w wieku 4,9 roku) było zawsze podwyższone i wahało się pomiędzy 18,9 a 70,8 μM (odniesienie <3,1 μM). W wieku 3,7 lat skala inteligencji Wechslera dla dzieci w wieku przedszkolnym i podstawowym (WPPSI) wykazała iloraz inteligencji

(FSIQ) mieszczący się w normalnych granicach. Od rozpoczęcia leczenia pirydoksyną nie występują u niej napady.

Podczas drugiej ciąży matka noworodka rozpoczęła leczenie pirydoksyną ze względu na ryzyko PDE-ALDH7A1. Po porodzie kontynuowano leczenie pirydoksyną u noworodka, który nie wykazywał żadnych objawów klinicznych. Analiza biomarkerów wykazała stężenie kwasu pipekolowego (PA) w osoczu o stężeniu 26,4 $\mu\text{mol/l}$ (odniesienie $<5,2 \mu\text{mol/l}$) i α -AASA o stężeniu 30,0 $\mu\text{mol/l}$ (odniesienie $<1,6 \mu\text{mol/l}$). Uzupełniającą LRT (dieta o ograniczonej zawartości białka i suplementacja argininą) rozpoczęto w 16 dniu życia. Mieszanę aminokwasów rozpoczęto po urodzeniu, ale przerwano z powodu odmowy ubezpieczenia i kosztów. W wieku 2,9 lat zdolność komunikowania się i zdolności motoryczne są odpowiednie do wieku. Nie wystąpiły napady padaczkowe.

Minet 2021

Opis przypadku dziecka z PDE leczonego pirydoksyną (rozpoczęte w wieku 5 miesięcy), dietą z ograniczeniem lizyny (rozpoczętą w wieku 17 miesięcy) i suplementacją argininą (rozpoczętą w wieku 19 miesięcy). Dieta z ograniczeniem lizyny została zatem rozpoczęta w wieku 17 miesięcy przy użyciu mieszanki medycznej bez lizyny. Szacowane dzienne spożycie lizyny wynosiło 55-60 mg/kg/dzień. Suplementacja argininą została dodana (150 mg/kg/dzień) 2 miesiące później. Dzielne spożycie białka wynosiło około 1,8 g/kg/dzień.

Po rozpoczęciu potrójnej terapii (TT) (pirydoksyna, dieta z ograniczeniem lizyny i suplementacja argininą) pacjentka była w stanie samodzielnie siedzieć w wieku 18 miesięcy, wypowiadać pierwsze słowa. Próby chodzenia rozpoczęły się w wieku 21 miesięcy. Opiekunowie zgłaszali znaczną poprawę w krótkim czasie. Rozwój był opóźniony w zakresie nabywania umiejętności społecznych. Zaobserwowano trudności w koncentracji uwagi i zmęczenie. Dziewczynka miała niewielkie opóźnienie językowe i trudności z polykaniem pokarmów stałych.

Napady były dobrze kontrolowane dzięki potrójnej terapii. Poziom kwasu pipekolowego (PA) w osoczu zmieniał się podczas obserwacji. Najwyższą wartość stwierdzono w okresie przed leczeniem (11,3 $\mu\text{mol/l}$). Podczas leczenia B6 poziom PA w osoczu nieznacznie spadł (9,4 $\mu\text{mol/l}$ po 5 miesiącach). W przypadku diety o obniżonej zawartości lizyny poziom PA w osoczu znacznie spadł z 11,3 do 6,2 $\mu\text{mol/l}$ (45% niższy niż poziom przed leczeniem), a w przypadku TT, poziom PA w osoczu spadł i wynosił 5,8 $\mu\text{mol/l}$ (49% niższy niż poziom przed leczeniem). Najniższą wartość wynosiła 4,5 $\mu\text{mol/l}$ po 39 miesiącach. Odnotowano wzrost poziomu PA w osoczu (począwszy od 40 miesiąca życia) do 10,8 $\mu\text{mol/l}$ w 48 miesiącu życia. Wdrożono intensywniejsze leczenie. Poziom PA w osoczu został następnie prawie znormalizowany (4,3 $\mu\text{mol/l}$ w 53 miesiącu). W celu bezpiecznego stosowania TT monitorowano poziomy aminokwasów (AA) w osoczu. Poziom lizyny wahał się między 76 a 134 μmol (prawidłowy zakres 124-202 μmol), a poziom argininy między 42 a 119 μmol (prawidłowy zakres 56-92 μmol). Poziomy AASA i P6C nie zostały zmierzone w ramach obserwacji. Oceny biologiczne nie wykazały niedoboru białka, pierwiastków śladowych, witamin ani żelaza. W wieku 4 lat i 8 miesięcy ocena zdolności poznawczych za pomocą skali WPPSI-IV (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) wykazała niewielkie opóźnienie poznawcze (całkowity iloraz inteligencji [TIQ]: 64, IC90%: $<61-71>$).

Kava 2020

Opis przypadku 4-letniej dziewczynki z klasyczną PDE. W 10 dniu życia wystąpiły u niej utrzymujące się od 4 dni objawy tj. letarg, drażliwość, wymioty, wzdęcia brzucha, drgawki i problemy z przyjmowaniem pokarmów. Napady padaczkowe ustąpiły niemal natychmiast po podaniu 100 mg dożylną pirydoksyny. Była także leczona klonazepamem i lewetiracetamem. Napady padaczkowe były dobrze kontrolowane przy codziennym doustnym podawaniu 30 mg/kg pirydoksyny i 4,5 mg/kg kwasu folinowego. Ograniczenie spożycia lizyny w diecie rozpoczęto w 14 dniu poprzez dodanie preparatu medycznego niezawierającego lizyny do odciągniętego mleka matki w celu utrzymania poziomu lizyny w osoczu w zakresie od 60 do 120 $\mu\text{mol/l}$.

Szacunkowe dzienne spożycie białka naturalnego z preparatu S26 dla niemowląt (Aspen Nutritionals Australia Pty Ltd) wynosiło ~1,0 g białka/kg/dzień (~70 mg lizyny/kg/dzień) i 1,2 g białka/kg/dzień z GA1 Anamix Infant (Nutricia Australia Pty Ltd) do 7 miesięcy. Po odstawieniu od piersi spożycie białka naturalnego z pokarmów stałych i mieszanki dla niemowląt S26 wynosiło 0,9 g/kg/dzień (lizyna ~45 mg/kg/dzień), podczas gdy białko z GA1 Gel (VitaFlo Australia Pty Ltd) wynosiło 1,1 g/kg/dzień. Między 12 a 18 miesiącem białko naturalne z diety i mleka krowiego wynosiło ~1,9 g/kg/dzień (lizyna 65-70 mg/kg/dzień). Stosowanie GA1 Gel zakończono po 18 miesiącach. Następnie średnie spożycie lizyny utrzymywało się na poziomie ~70 mg/kg/dzień.

Pacjentka wykazała znaczną poprawę wyników klinicznych, neurologicznych i rozwojowych, w tym brak napadów padaczkowych i zaprzestania stosowania leków przeciwpadaczkowych od 3 miesiąca, normalizację EEG, znaczną poprawę sygnału istoty białej w mózgu w neuroobrazowaniu oraz znaczną redukcję poziomów P6C i kwasu pipekolowego w moczu po terapii skojarzonej z dietą z ograniczeniem lizyny w połączeniu z pirydoksyną i kwasem foliowym.

6.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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

Tabela 16. Środki ostrożności odnośnie stosowania analizowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego na podstawie informacji zamieszczonych na stronie producenta

Środki ostrożności	GA1 Anamix Infant	Środek należy stosować pod kontrolą lekarza. Nie nadaje się do stosowania pozajelitowego. Nieodpowiedni jako wyłączone źródło pożywienia. Produkt musi być podawany w połączeniu ze źródłem lizyny i tryptofanu, np. mlekiem matki lub standardowymi produktami żywienia początkowego w celu zaspokojenia zapotrzebowania niemowlęcia na lizynę, tryptofan, płyny i składniki odżywcze w ilościach zaleconych przez lekarza lub dietetyka.
	GA 1 Anamix Junior	GA1 Anamix Junior jest przeznaczony do postępowania dietetycznego dla dzieci w wieku 1-10 lat z potwierdzoną kwasicą glutarową typu 1 (GA1). Nieodpowiedni jako wyłączone źródło pożywienia. Dietę należy uzupełniać naturalnym białkiem i innymi składnikami odżywczymi w ilościach zaleconych przez lekarza, aby zaspokoić zapotrzebowanie pacjenta na lizynę, tryptofan, płyny i ogólne składniki odżywcze. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Produkt należy stosować pod nadzorem lekarza.
	GA gel	Produkt może być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 10 lat z potwierdzoną acydurią glutarową. Nie stosować jako jedyne źródła pożywienia. Dieta musi być uzupełniana naturalnym białkiem, wodą i innymi składnikami odżywczymi w zaleconych ilościach w celu dostarczenia lizyny, tryptofanu i płynów. Wyłącznie do stosowania dojelitowego.
	GA Express 15	Produkt może być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza osobom z potwierdzoną acydurią glutarową, pow. 3 r.ż. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Produkt nie może stanowić wyłączonego źródła pożywienia. Dieta musi być uzupełniana naturalnym białkiem, wodą i innymi składnikami odżywczymi w zaleconych ilościach w celu dostarczenia lizyny, tryptofanu i płynów.
	Milupa GA 2 Prima	Produkt przeznaczony dla niemowląt od 1 roku życia i dzieci w wieku szkolnym z kwasicą glutarową typu I, może być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza. Preparat nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia. Preparatu nie należy stosować pozajelitowo.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie EMA, GIS, FDA, URPL, WHO.

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania analizowanych produktów, przeprowadzono przeszukanie dnia 27.02.2024 r. na następujących stronach internetowych organizacji: EMA, GIS, FDA, URPL, WHO. W wyniku przeszukania nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ww. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

6.5. Ograniczenia badań i analizy

W ramach aktualizacji przeglądu dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima, GA Express 15 we wskazaniach: acydurią glutarową typu I odnaleziono badania dotyczące oceny skuteczności postępowania dietetycznego innych mieszanek aminokwasów stosowanych w skojarzeniu z innymi terapiami.

W ramach przeglądu systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ŚSSPŻ GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima we wskazaniu padaczka pirydoksynozależna u pacjentów pediatrycznych oraz ŚSSPŻ GA Express 15 we wskazaniu padaczka pirydoksynozależna u pacjentów pediatrycznych i dorosłych, odnaleziono jedynie 1 opis przypadków pacjenta u którego zastosowano GA 1 Anamix Infant i Ga 1 Gel (Kava 2020).

Odnalezione dowody naukowe są niskiej jakości. Warto podkreślić, że produkty GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima, GA Express 15 stanowią uzupełnienie diety, co w znacznym stopniu uniemożliwia przeprowadzenie badań klinicznych dot. stosowania ww. środków spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Wszystkie odnalezione badania nie były ukierunkowane na ocenę skuteczności przyjmowania mieszanek aminokwasowych. Produkty aminokwasowe pozbawione lizyny były włączane do terapii jednocześnie z odpowiednio zaimplementowanym leczeniem, co stanowiło główny cel analizy skuteczności.

Podsumowanie

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

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

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

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

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

Dodatkowe badania włączone do analizy

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

Bezpieczeństwo

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

Podsumowanie wyników analizy klinicznej na podstawie opracowania AOTMiT: OT.4311.15.2020

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

Podsumowanie wyników analizy klinicznej na podstawie aktualnego opracowania AOTMiT

Acyduria Glutarowa typu I

W wyniku wyszukiwania do analizy skuteczności i bezpieczeństwa we wskazaniu acyduria glutarowa typu I włączono 1 badanie prospektywne nierandomizowane Märtner 2020 oraz 2 badania retrospektywne Bozaci 2023 i Strauss 2020.

W badaniu **Bozaci 2023** u pacjentów w wieku do 6 lat (Kohorta I) kontrolowane spożycie białka uzyskano poprzez zastosowanie naturalnego białka o niskiej zawartości lizyny i mieszanek aminokwasowych niezawierających lizyny z obniżoną zawartością tryptofanu. Po 6. roku życia pacjenci przechodzili z diety ubogolizynowej na dietę z kontrolowaną zawartością białka (Kohorta II i III). Statystycznie istotny spadek średniego poziomu kwasu glutarowego w moczu przed i po leczeniu odnotowano w kohorcie I ($p < 0,026$), natomiast nie stwierdzono istotnej

różnicy w przypadku poziomie kwasu 3-hydroksyglutarowego w moczu ($p > 0,05$). W przypadku grupy II i III gdzie oceniano średnie poziomy GA i 3-HGA w moczu przed i po leczeniu, nie zaobserwowano znaczącej różnicy. Ocenę rozwoju dzieci (test Denver II) przeprowadzono u 14 pacjentów z GA-I w wieku 0–6 lat. Pięciu (5/14) pacjentów wykazywało prawidłowy rozwój, a dziewięciu pacjentów (9/14) miało różny stopień opóźnienia rozwojowego. U dziewięciu pacjentów z GA-I (9/25) podczas ostatniej wizyty nie stwierdzono niepełnosprawności intelektualnej ani opóźnienia w rozwoju.

W badaniu **Strauss 2020** dane dla kohorty I zostały zebrane prospektywnie w celu rozszerzenia wyników badania rozpoczętego w 2006 r. w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności nowej formuły metabolicznej Lys-Arg+. W przypadku kohorty II i III przeprowadzono retrospektywne przeglądy dokumentacji medycznej, aby zebrać dane dotyczące metody i czasu diagnozy, strategii leczenia, wyników neurologicznych i chorób współistniejących. Wszyscy uczestnicy z grupy I pozostawali na ścisłej diecie z suplementacją preparatu metabolicznego Lys-Arg+ do drugiego roku życia. Następnie przestrzeganie diety stale się zmniejszało, tak że prawdopodobieństwo pozostania dziecka na preparacie metabolicznym Lys-Arg+ po ukończeniu siódmego roku życia wynosiło tylko 12%.

Mediana stężenia lizyny i argininy w osoczu w przypadku ścisłej diety wzbogaconej o mieszanki Lys-Arg+ wynosiła odpowiednio 80 (IQR 60-100) $\mu\text{mol/l}$ i 98 (IQR 80-115) $\mu\text{mol/l}$ co pozwoliło na utrzymanie lizyny w osoczu i argininy w prawie równych stężeniach. U dzieci poddanych ścisłej terapii dietetycznej mediana wychwytu lizyny w mózgu była o około 40% niższa niż wartości uzyskane z populacji kontrolnej lub starszych osób z GA1 na nieograniczonej diecie.

W grupie I odnotowano 153 hospitalizacje dzieci. W ciągu pierwszych dwóch lat życia każde dziecko było hospitalizowane średnio trzy razy (zakres 0-14), 85% dzieci było hospitalizowanych co najmniej raz w celu nagłej terapii dożylniej. Średnia wieku hospitalizacji wynosiła 12,6 miesiąca, a głównymi wskazaniami były: zapalenie żołądka i jelit, infekcja dróg oddechowych, gorączka bez zidentyfikowanego źródła i ostre zapalenie ucha środkowego.

Częstość występowania zwyrodnienia prądkowia w kohortach I, II i III wynosiła odpowiednio 7%, 47% i 90% ($p < 0,0001$). Badania przesiewowe noworodków zmniejszyły względne ryzyko zwyrodnienia prądkowia 7-krotnie ($p < 0,0001$), a w połączeniu ze stosowaniem mieszanek metabolicznych Lys-Arg +, 14-krotnie ($p < 0,0001$). Dzieci bez uszkodzeń w mózgu z grupy I ($n = 56$), które przyjmowały preparat metaboliczny Lys – Arg +, rosły prawidłowo przez pierwsze dwa lata życia. Średnia masa ciała, długość i obwód głowy były prawidłowe w ciągu pierwszych dwóch lat życia. We wszystkich kohortach łącznie 77 pacjentów doznało uszkodzenia mózgu (kohorta I, $n = 4$; kohorta II, $n = 27$; kohorta III, $n = 46$). Diagnoza GA1 u noworodków w połączeniu z leczeniem preparatami metabolicznymi niezawierającymi lizyny, wzbogaconymi arginina i doraźnymi wlewami dożylnymi w ciągu pierwszych dwóch lat życia jest bezpieczna i skuteczna, zapobiegając ponad 90% uszkodzeń prądkowia, jednocześnie wspierając prawidłowy wzrost i rozwój psychomotoryczny.

W retrospektywnym badaniu **Märtner 2020** przestrzeganie zaleceń MT dotyczących diety w których stosowano suplementację mieszanek aminokwasowych niezawierających lizyny, o obniżonej zawartości tryptofanu i wzbogaconych arginina oraz suplementację karnityną udokumentowano u 23/30 pacjentów (77%) do 6 roku życia. Stwierdzono, że jakość leczenia ma największy wpływ na wyniki neurologiczne w badanej populacji, co potwierdza fakt, że 93% pacjentów, którzy przestrzegali MT i ET, nie miało objawów. Nieprzestrzeganie MT nie miało znaczącego bezpośredniego wpływu na rozwój antropometryczny.

Padaczka pirydoksynozależna

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa we wskazaniu drgawki pirydoksynozależne włączono 4 opisy przypadków: Kim 2022, Tseng 2022, Minet 2021 oraz Kava 2020.

W opisach przypadków oceniano skuteczność leczenia potrójną terapią obejmującą pirydoksynę, suplementację arginina i dietę w której stosowano preparat niezawierający lizyny i o niskiej zawartości tryptofanu (Kim 2020, Minet 2021), terapię redukcijną lizyną (LRT) obejmującą dietę o obniżonej zawartości białka i mieszankę aminokwasów z suplementacją argininy (Tseng 2022) oraz terapię pirydoksyną, kwasem folinowym i suplementację preparatu niezawierającego lizyny (Kava 2020). Wszyscy pacjenci po zastosowaniu leczenia wykazali znaczną poprawę wyników klinicznych, neurologicznych i rozwojowych, w tym brak napadów padaczkowych.

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

7.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45341.1449.2023.2.KSz z dnia 25.01.2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1, Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima, GA Express 15 wraz z kwotą refundacji w podziale na wskazania w okresie styczeń 2022 – sierpień 2023.r.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży analizowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wynosi:

- **GA gel** - 1 602,49 zł /30 saszetek [netto]; opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 24g (dane nt. ceny ŚSSPŻ. pochodzą z raportu ze ZSMOPL ze stycznia 2024 r.),
- **GA 1 Anamix Infant** - 641,62 zł / 400 g [netto]; puszka 400 g (dane nt. ceny ŚSSPŻ. pochodzą z raportu ze ZSMOPL ze stycznia 2024 r.)
- **GA 1 Anamix Junior** - 1 302,33 zł /30 saszetek [netto]; opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 18 g (dane nt. ceny ŚSSPŻ. pochodzą z raportu ze ZSMOPL ze stycznia 2024 r.)
- **GA Express 15** - 510,72 € /30 saszetek [brutto]; opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 25 g (dane nt. ceny ŚSSPŻ. pochodzą ze strony <https://www.medizinfuchs.de/preisvergleich/gaexpress-15-30x25-g-vitaflo-deutschland-gmbh-pzn9606572.html>)
- **Milupa GA 2 Prima** - 473,22 € / 500 g [brutto]; puszka 500 g (dane nt. ceny ŚSSPŻ. pochodzą ze strony <https://www.medizinfuchs.de/preisvergleich/milupa-ga-2-prima-500-g-danone-deutschland-gmbh-pzn-3245736.html>)

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w ramach aktualnego zlecenia (pismo znak: PLD.45341.1449.2023.2.KSz) w okresie styczeń–grudzień 2023 r. wydano łącznie 57 zgód na refundację produktów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 Prima (50 zgód w przypadku pacjentów chorych na acydurię glutarową typu I i 7 zgód w przypadku pacjentów z padaczką pirydoksynozależną) dla 38 pacjentów w analizowanych wskazaniach (34 pacjentów z acydurią glutarową typu I i 4 pacjentów z padaczką pirydoksynozależną), a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok.1 mln zł (sprowadzono 880 opakowań dla 38 pacjentów). Łączna kwota zgód na refundację we wskazaniu acyduria glutarowa typu I wyniosła ok. 974 tys. zł (sprowadzono łącznie 790 opak.), natomiast we wskazaniu padaczka pirydoksynozależna ok 95 tys. zł. dla sprowadzonych łącznie 90 opakowań. Wśród ŚSSPŻ. sprowadzanych w ramach importu docelowego ww. wskazaniach wymieniono Milupa Basic – p (acyduria glutarowa typu I) oraz Arginine (padaczka pirydoksynozależna).

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

Ze względu na to, że oceniane ŚSSPŻ mogą być stosowane jako uzupełnienie diety u dzieci w różnym wieku oraz osób dorosłych, co bezpośrednio przekłada się na ich dawkowanie, indywidualny czas stosowania w zależności od stanu klinicznego pacjenta / zalecanego leczenia dietetycznego, a także brak dokładnych danych polskiej populacji pacjentów w w/w wskazaniach, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu rocznej terapii.

Dane z zakresu liczebności populacji przekazane przez ekspertów dotyczą osób leczonych jedynie w jednym ośrodku (opinia [REDAKTOWANE]) lub chorych tylko na acydurię glutarową typu I (opinia dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska). Uniemożliwia to wykorzystanie danych zawartych w opiniach ekspertów do dokładnego oszacowania populacji korzystającej z ocenianych technologii. Biorąc pod uwagę, że produkty GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15 i Milupa GA 2 Prima są dostosowane do określonych grup pacjentów nie jest możliwe oszacowanie zapotrzebowania na sprowadzenie poszczególnych produktów. Z uwagi na powyższe uznano, że dane za rok 2023 przekazane w zleceniu MZ będą odzwierciedlały najbardziej realne zapotrzebowanie na oceniane produkty i na ich podstawie oszacowano średnią liczbę opakowań poszczególnych produktów przypadającą na jednego pacjenta rocznie, średni roczny koszt stosowania dla każdego produktu przez jednego pacjenta w danym wskazaniu oraz roczny koszt ponoszony przez

płatnika dla poszczególnych produktów. Na potrzeby obliczenia kosztów stosowania poszczególnych produktów jako cenę zakupu przyjęto oszacowanie przekazane przez MZ. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Średni koszt stosowania produktów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15 i Milupa GA 2 Prima roczny koszt płatnika oszacowany na podstawie danych udostępnionych przez MZ

Wskazanie	Produkt	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań*	Cena za opakowanie [zł]	Średnia liczba opakowań przypadająca na pacjenta rocznie	Średni koszt roczny terapii jednego pacjenta [zł]	Roczny koszt dla płatnika [zł]
acyduria glutarowa typu I	GA gel	12	177	1 602,49	15	24 037,35	283 640,73
	GA 1 Anamix Infant	9	273	641,62	30	19 248,60	175 162,26
	GA 1 Anamix Junior	10	258	1 302,33	26	33 860,58	336 001,14
	GA Express 15	2	60	2 186,09 [§]	30	65 582,70	131 165,40
	Milupa GA 2 Prima	1	22	2 025,57 [§]	22	44 562,54	44 562,54
padaczka pirydoksynozależna	GA gel	1	6	1 602,49	6	9 614,94	9 614,94
	GA 1 Anamix Infant	1	36	641,62	36	23 098,32	23 098,32
	GA 1 Anamix Junior	2	48	1 302,33	24	31 255,92	62 511,84
Razem:	-	38	880	-	-	-	1 065 757,17

* dotyczy danych z okresu od stycznia do grudnia 2023

[§] cena przeliczona z wartości podanej w EUR zgodnie ze średnim kursem NBP z dnia 12.03.2023 [35]

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima oraz GA Express 15 dla 38 pacjentów, wydatki płatnika wyniosą ok **1 mln PLN rocznie**.

8. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 25.01.2024 r. znak PLD.45341.1449.2023.2.KSz (data wpływu do AOTMiT 25.01.2024 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. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydania zgody na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: **GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa, GA 2 Prima** u pacjentów pediatrycznych oraz **GA Express 15** u pacjentów pediatrycznych i dorosłych we wskazaniu acyduria glutarowa typu I i padaczka pirydoksynozależna.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.431.3.2017 (nr zlecenia w BIP 18/2017) we wskazaniach: acyduria glutarowa typu I, drgawki pirydoksynozależne. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2017 oraz rekomendacja Prezesa nr 11/2017 wydane na podstawie ww. opracowania było pozytywne dla wskazań: acyduria glutarowa typu I, drgawki pirydoksynozależne oraz OT.4311.15.2020 [1] (nr zlecenia w BIP 228/2020) we wskazaniach: acyduria glutarowa typu I. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2020 oraz rekomendacja Prezesa nr 100/2020 wydane na podstawie ww. opracowania było pozytywne ww. wskazaniu

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- zwrócono się także z prośbą o przekazanie opinii w powyższej sprawie do ekspertów klinicznych.

Dodatkowo MZ zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację GA gel, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima u pacjentów pediatrycznych oraz GA Express 15 u pacjentów pediatrycznych i dorosłych we wskazaniu: padaczka pirydoksynozależna.

Problem zdrowotny

Acyduria glutarowa typu I

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

Drgawki pirydoksynozależne

Padaczka pirydoksynozależna jest również rzadką chorobą neurometaboliczną o podłożu genetycznym. Jej przebieg jest związany z zaburzeniami na szlaku przemian aminokwasu lizyny, które prowadzą do wzrostu stężenia metabolitu inaktywującego witaminę B6. W ten sposób witamina B6 przestaje prawidłowo pełnić swoje funkcje, związane m.in. z metabolizmem aminokwasów i produkcją neuroprzekaźników. Choroba charakteryzuje się napadami opornymi na klasyczne leki przeciwpadaczkowe, wrażliwymi na farmakologiczne dawki witaminy B6. Następstwem może być niepełnosprawność umysłowa i opóźniony rozwój dziecka. Leczenie polega na podawaniu witaminy B6 w połączeniu z dietą z ograniczeniem podaży lizyny.

Produkty GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15 i Milupa GA 2 Prima nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Wszystkie środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stanowią uzupełnienie diety pozbawionej lizyny i z ograniczeniem tryptofanu. Analizowane produkty są przeznaczone dla pacjentów w różnym wieku :

- GA 1 Anamix Infant – dzieci od narodzin do 12 mies. życia jako wyłączone pożywienie i do 3 r.ż. jako uzupełnienie diety
- GA 1 Anamix Junior – u dzieci od 1 do 10 r.ż.

- GA gel – od 6 mies. życia do 10 r.ż.
- GA Express 15 – od 3 r. ż.
- Milupa GA 2 Prima – od 1 r.ż., dzieci w wieku szkolnym, młodzież, dorośli

Produkty GA 1 Anamix Junior, GA 1 Anamix Infant mają w swoim składzie tłuszcze, natomiast Produkt Milupa GA 2 Prima jest produktem beztłuszczowym. W produktach GA Express 15 i GA gel ilość tłuszczów jest śladowa.

Zgodnie z informacją umieszczoną na stronie internetowej producenta, produkty GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15 i Milupa GA 2 są przeznaczone wyłącznie dla pacjentów ze zdiagnozowaną acydurią glutarową typu I. Brak jest natomiast informacji o możliwości jego stosowania u pacjentów z padaczką pirydoksynozależną.

Rekomendacje kliniczne

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2017 r. autorzy raportu uwzględnili:

- 5 rekomendacji dotyczących acydurii glutarowej typu I (Boy N. 2016, BIMDG 2013, Kölker 2011, Orphanet 2013 oraz NHS NIHR 2012), w których stosowanie mieszanek aminokwasowych niezawierających lizyny i/lub tryptofanu jest rekomendowane (Boy 2016, BIMDG 2013, NHS NIHR 2012, Kölker 2011) obok zaleceń dotyczących stosowania diety ubogiej w te aminokwasy (Boy 2016, Orphanet 2013, Kölker 2011).
- 2 rekomendacje dla drgawek pirydoksynozależnych (Karnebeek 2014 i Stockler 2011). Obie rekomendacje wskazują na stosowanie diety ograniczającej lizynę jako opcji uzupełniającej terapię pirydoksyną. W rekomendacji Stockler 2011 zwrócono jednak uwagę, iż skuteczność diety eliminującej lizynę musi być jeszcze potwierdzona klinicznie, zanim zostanie oficjalnie rekomendowana.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2020 r. autorzy raportu nie odnaleźli dokumentów opublikowanych po dacie publikacji ostatniej rekomendacji włączonej do raportu odnoszącego się do produktu GA 1 Anamix z 2017 r.

W dniach 22-23.02.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytyczne praktyki klinicznej opisane w opracowaniu AOTMiT z 2017 i 2020 roku. Do analizy włączano dokumenty opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raportach OT.431.3.2017 i OT.4311.15.2020.

Jednocześnie przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych odnoszących się do postępowania w przypadku padaczki pirydoksynozależnej u pacjentów pediatrycznych z uwzględnieniem ŚSSPŻ GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima oraz postępowania u pacjentów pediatrycznych i dorosłych odnoszących się do ŚSSPŻ GA Express 15.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 8 dokumentów z wytycznymi (4 dokumenty dotyczące acydurii glutarowej typu I: francuskie – FSMR G2M 2021 i CRMHM 2021 – Zalecenia dla lekarzy rodzinnych, niemieckie AWMF 2022, Boy 2022) oraz 4 dokumenty dotyczące padaczki pirydoksynozależnej (wytyczne międzynarodowe Coughlin 2020, niderlandzkie Tseng 2019 oraz francuskie CRMR 2022 i CRMR 2022 - Zalecenie dla lekarzy rodzinnych).

Rekomendacje niemieckie (AWMF 2022 i Boy 2022) oraz francuskie (CRMH 2021) zalecają w terapii acydurii glutarowej typu I stosowanie do 6 roku życia diety o niskiej zawartości lizyny, w której należy stosować mieszanki aminokwasowe niezawierające lizyny z niską zawartością tryptofanu oraz wzbogacone o argininę. W wytycznych AWMF 2022, Boy 2022 rekomenduje się u dzieci po ukończeniu 6 roku życia leczenie dietetyczne przebiegające zgodnie ze schematem dostosowanym do wieku, który opiera się na bezpiecznych poziomach spożycia białka, pozwalające uniknąć nadmiernego spożycia pokarmów o wysokiej zawartości lizyny. Zalecenia francuskie wskazują na możliwość rozszerzenia diety u dzieci powyżej 6 roku życia, która pozwala zasadniczo na ograniczenie lub odstawienie MAA (mélanges d'acides aminés) i DADFMS (denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales).

Wytyczne Tseng 2019 i Coughlin 2020 rekomendują przyjmowanie (pirydoksyny przez wszystkich pacjentów jako podstawową terapię w leczeniu padaczki pirydoksynozależnej, którą należy rozpocząć niezwłocznie w przypadku podejrzenia PDE (Tseng 2019). Wytyczne wskazują możliwość stosowania diety o kontrolowanej zawartości lizyny (lub dieta ograniczająca/uboga w lizynę), w szczególności jako dietę uzupełniającą w trakcie leczenia pirydoksyną. Zgodnie z wytycznymi CRMR 2022, Coughlin 2020 należy stosować preparaty aminokwasowe pozbawione lizyny lub preparaty pozbawione lizyny (GA-1) z niską zawartością tryptofanu (Tseng 2019). Odnalezione rekomendacje, zalecają w przypadku leczenia PDE terapię potrójną składającą się z suplementacji pirydoksyny, argininy i stosowania diety z ograniczeniem lizyny. Wszystkie wytyczne zalecają stosowanie diety niskolizynowej przez osoby dorosłe. Zalecenia dla lekarzy rodzinnych (CRMR 2022) wskazują na dożywotnie stosowanie pirydoksyny uzupełnionej o dietę z kontrolowaną zawartością lizyny i argininy, natomiast zgodnie

z wytycznymi Coughlin 2020 dorośli z zaburzeniami poznawczymi, trudnościami behawioralnymi lub słabą kontrolą napadów padaczkowych powinni być leczeni terapiami redukującymi lizynę.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 08-12.03.2024 r. odnaleziono następujące rekomendacje dotyczące finansowania produktów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima, GA Express 15 we wskazaniach wymienionych w zleceniu MZ:

- **Belgia - Milupa GA 2 Prima (Nutricia)** puszkę 500 g oraz **GA Gel (Vitaflo International Limited)** opakowanie 30 saszetek po 24g znajdują się na wykazie refundowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego przepisywanych dla wskazań: acyduria glutarowa typu I, padaczka pirydoksynozależna.

- **Australia** – produkty **Ga Gel, GA1 Anamix infant, GA1 Anamix Junior** oraz **GA Express 15** znajdują się w bazie leków refundowanych Pharmaceutical Benefits Scheme. Dopłata pacjenta do każdego produktu wynosi 31,60 AUD.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku wyszukiwania do analizy skuteczności i bezpieczeństwa we wskazaniu acyduria glutarowa typu I włączono 1 badanie prospektywne nierandomizowane (Märtner 2020), 1 badanie retrospektywne (Bozaci 2023) i 1 badanie z kohortą prospektywną i 2 retrospektywnymi (Strauss 2020).

Acyduria glutarowa typu I

W badaniu **Bozaci 2023** u pacjentów w wieku do 6 lat (Kohorta I) kontrolowane spożycie białka uzyskano poprzez zastosowanie naturalnego białka o niskiej zawartości lizyny i mieszanek aminokwasowych niezawierających lizyny z obniżoną zawartością tryptofanu. Po 6. roku życia pacjenci przechodzili z diety ubogolizynowej na dietę z kontrolowaną zawartością białka (Kohorta II i III). Statystycznie istotny spadek średniego poziomu kwasu glutarowego w moczu przed i po leczeniu odnotowano w kohorcie I ($p < 0,026$), natomiast nie stwierdzono istotnej różnicy w przypadku poziomie kwasu 3-hydroksyglutarowego w moczu. ($p > 0,05$). W przypadku grupy II i III gdzie oceniano średnie poziomy GA i 3-HGA w moczu przed i po leczeniu, nie zaobserwowano znaczącej różnicy. Ocenę rozwoju dzieci (test Denver II) przeprowadzono u 14 pacjentów z GA-I w wieku 0–6 lat. Pięciu (5/14) pacjentów wykazywało prawidłowy rozwój, a dziewięciu pacjentów (9/14) miało różny stopień opóźnienia rozwojowego. U dziewięciu pacjentów z GA-I (9/25) podczas ostatniej wizyty nie stwierdzono niepełnosprawności intelektualnej ani opóźnienia w rozwoju.

W badaniu **Strauss 2020** dane dla kohorty I zostały zebrane prospektywnie w celu rozszerzenia wyników badania rozpoczętego w 2006 r. w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności nowej formuły metabolicznej Lys-Arg+. W przypadku kohorty II i III przeprowadzono retrospektywne przeglądy dokumentacji medycznej, aby zebrać dane dotyczące metody i czasu diagnozy, strategii leczenia, wyników neurologicznych i chorób współistniejących. Wszyscy uczestnicy z kohorty I pozostawali na ścisłej diecie z suplementacją preparatu metabolicznego Lys-Arg+ do drugiego roku życia. Następnie przestrzeganie diety stało się zmniejszało, tak że prawdopodobieństwo pozostania dziecka na preparacie metabolicznym Lys-Arg+ po ukończeniu siódmego roku życia wynosiło tylko 12%.

Mediana stężenia lizyny i argininy w osoczu w przypadku ścisłej diety wzbogaconej o mieszanki Lys-Arg+ wynosiła odpowiednio 80 (IQR 60-100) $\mu\text{mol/l}$ i 98 (IQR 80-115) $\mu\text{mol/l}$ co pozwoliło na utrzymanie lizyny w osoczu i argininy w prawie równych stężeniach. U dzieci poddanych ścisłej terapii dietetycznej mediana wychwytu lizyny w mózgu była o około 40% niższa niż wartości uzyskane z populacji kontrolnej lub starszych osób z GA1 na nieograniczonej diecie.

W kohorcie I odnotowano 153 hospitalizacje dzieci. W ciągu pierwszych dwóch lat życia każde dziecko było hospitalizowane średnio trzy razy (zakres 0-14), 85% dzieci było hospitalizowanych co najmniej raz w celu nagłej terapii dożylniej. Średnia wieku hospitalizacji wynosiła 12,6 miesiąca, a głównymi wskazaniami były: zapalenie żołądka i jelit, infekcja dróg oddechowych, gorączka bez zidentyfikowanego źródła i ostre zapalenie ucha środkowego.

Częstość występowania zwyrodnienia prądkowia w kohortach I, II i III wynosiła odpowiednio 7%, 47% i 90% ($p < 0,0001$). Badania przesiewowe noworodków zmniejszyły względne ryzyko zwyrodnienia prądkowia 7-krotnie ($p < 0,0001$), a w połączeniu ze stosowaniem mieszanek metabolicznych Lys-Arg +, 14-krotnie ($p < 0,0001$). Dzieci bez uszkodzeń w mózgu z grupy I ($n = 56$), które przyjmowały preparat metaboliczny Lys – Arg +, rosły prawidłowo przez pierwsze dwa lata życia. Średnia masa ciała, długość i obwód głowy były prawidłowe w ciągu pierwszych

dwóch lat życia. We wszystkich kohortach łącznie 77 pacjentów doznało uszkodzenia mózgu (kohorta I, n = 4; kohorta II, n = 27; kohorta III, n = 46). Diagnoza GA1 u noworodków w połączeniu z leczeniem preparatami metabolicznymi niezawierającymi lizyny, wzbogaconymi arginina i doraźnymi wlewami dożylnymi w ciągu pierwszych dwóch lat życia jest bezpieczna i skuteczna, zapobiegając ponad 90% uszkodzeń prądkowia, jednocześnie wspierając prawidłowy wzrost i rozwój psychomotoryczny.

W retrospektywnym badaniu **Märtner 2020** przestrzeganie zaleceń MT dotyczących diety w których stosowano suplementację mieszanek aminokwasowych niezawierających lizyny, o obniżonej zawartości tryptofanu i wzbogaconych arginina oraz suplementację karnityną udokumentowano u 23/30 pacjentów (77%) do 6 roku życia. Stwierdzono, że jakość leczenia ma największy wpływ na wyniki neurologiczne w badanej populacji, co potwierdza fakt, że 93% pacjentów, którzy przestrzegali MT i ET, nie miało objawów. Nieprzestrzeganie MT nie miało znaczącego bezpośredniego wpływu na rozwój antropometryczny.

Padaczka pirydoksynozależna

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa we wskazaniu drgawki pirydoksynozależne włączono 4 opisy przypadków: Kim J 2022 Tseng 2022 Minet 2021 Kava 2020.

W opisach przypadków oceniano skuteczność leczenia potrójną terapią obejmującą pirydoksynę, suplementację arginina i dietę w której stosowano preparat niezawierający lizyny i o niskiej zawartości tryptofanu (Kim 2020, Minet P. 2021), terapię redukcyjną lizyną (LRT) obejmującą dietę o obniżonej zawartości białka i mieszanke aminokwasów z suplementacją argininy (Tseng 2022) oraz terapię pirydoksyną, kwasem folinowym i suplementację preparatu niezawierającego lizyny (Kava 2020). Wszyscy pacjenci po zastosowaniu leczenia wykazali znaczną poprawę wyników klinicznych, neurologicznych i rozwojowych, w tym brak napadów padaczkowych.

Opinie ekspertów klinicznych

Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej dr hab. n med. Jolanta Sykut-Cegielska wskazała liczbę chorych na acydurię glutarową typu I w Polsce na ok. 30 osób. Liczbę nowych zachorowań oszacowała na 2 do 4 nowych przypadków w ciągu roku. Nie podała natomiast takich danych dla padaczki pirydoksynozależnej. Nie określiła również odsetka osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w populacji dorosłych, natomiast w przypadku dzieci odsetek ten wyniósłby 100% we wskazaniu acyduria glutarowa typu I. Ekspert

[REDAKTOWANE], wskazała, że w Centrum Zdrowia Dziecka leczonych jest 9 pacjentów z acydurią glutarową typu I i 4 pacjentów z padaczką pirydoksynozależną. Ekspert określiła liczbę nowych zachorowań w przypadku obu jednostek chorobowych na mniej, niż jeden przypadek rocznie w Polsce. Ekspertka oceniła również odsetek osób, które byłyby objęte ocenianą technologią po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego tj. w przypadku dzieci 100%, a w przypadku dorosłych 20% w obu wskazaniach.

Konsultant Krajowa wskazała przypadku acydurii glutarowej typu I za istotny klinicznie punkt końcowy przeżycie oraz prawidłowy rozwój psychoruchowy, a w przypadku padaczki pirydoksynozależnej brak lub redukcja epizodów drgawkowych oraz prawidłowy rozwój psychoruchowy. Konsultant nie określiła minimalnej różnicy odczuwalnej przez chorego w przypadku obu jednostek chorobowych.

Ekspertka za istotne klinicznie punkty końcowe w przypadku acydurii glutarowej typu I uznała niepełnosprawność intelektualną i zależność od osób trzecich, a minimalną różnicę odczuwalną przez chorego określiła jako lekką niepełnosprawność lub jej brak. W przypadku padaczki pirydoksynozależnej za istotny klinicznie punkt końcowy wskazała ciężką niepełnosprawność fizyczną i intelektualną oraz zależność od osób trzecich, a minimalną różnicę odczuwalną przez chorego określiła jako lekką niepełnosprawność intelektualną.

Jako aktualnie stosowane technologie medyczne we wskazaniu acyduria glutarowa typu I Konsultant Krajowa wskazała leczenie L-karnityną, natomiast w padaczce pirydoksynozależnej pirydoksyną / fosforanem pirydoksalu oraz w przypadku deficytu antykwityny L-arginina i kwasem folinowym. Konsultant zaznaczyła również, że „wymienione technologie są stosowane w przypadku rozpoznania acydurii glutarowej typu I oraz PDE-ALDH7A1, ale nie można ich określić jako opcjonalne do preparatów: GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prim czy GA Express 15, ponieważ te ostatnie stanowią opcje leczenia dietetycznego polegającego na redukcji prekursorów kwasu glutarowego w diecie pacjenta. Wymienione powyżej technologie mają inny mechanizm działania i są rekomendowane równolegle do zaleceń dietetycznych w oparciu o przedmiotowe preparaty”.

Ekspertka wymieniła następujące aktualnie stosowane technologie medyczne we wskazaniu acyduria glutarowa typu I:

- dietę z ograniczeniem lizyny i tryptofanu, jako technologię najtańszą i najskuteczniejszą stosowaną u wszystkich pacjentów (100%);
- preparat aminokwasowy bez lizyny i tryptofanu stosowany u 50% pacjentów oraz suplementację karnityny stosowaną u 100% pacjentów oceniono jako najskuteczniejszą.

We wskazaniu padaczka pirydoksynozależna ekspertka wymieniła takie technologie medyczne jak:

- dieta z ograniczeniem lizyny stosowana u wszystkich pacjentów – technologia najtańsza i najskuteczniejsza;
- preparat aminokwasowy bez lizyny i tryptofanu stosowany u 75% pacjentów – technologia najskuteczniejsza
- suplementacja witaminą B6 stosowana u 100% pacjentów - technologia najskuteczniejsza
- suplementacja argininy stosowana również u 100% pacjentów

Konsultant Krajowa za potencjalne problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia wskazała brak bezpośredniej dostępności ŚSSPŻ, ponieważ brak rejestracji w Polsce znacznie utrudnia wprowadzenie niezwłocznego, rekomendowanego postępowania dietetycznego oraz brak porad dietetycznych realizowanych i rejestrowanych w ramach NFZ.

Ekspertka wskazała na „*długi czas oczekiwania na preparaty w ramach importu docelowego, wydłużony okres wydawanie decyzji na import i refundację z uwagi na wakacje, święta, dodatkowe weryfikacje dotyczące zasadności stosowania, później długi czas (nawet 6-8 tygodni) oczekiwania na sprowadzenie preparatu przez aptekę, recepty tylko w formie papierowej, które czasami muszą być wypisywane od nowa z uwagi na powyżej opisany, długi czas oczekiwania na zgody. Problemem może być również ograniczona ilość preparatów na rynku, gdyż zdarza się, że pacjenci nie tolerują smaku dostępnych produktów*”.

Konsultant Krajowa określiła, że na stosowaniu ocenianych technologii w przypadku padaczki pirydoksynozależnej mogą bardziej skorzystać pacjenci, u których rozpoznany został deficyt antykwityny. Ekspertka natomiast wskazała niemowlęta i kobiety w ciąży, jako grupy pacjentów, które mogą skorzystać na zastosowaniu ocenianych technologii.

Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce, które nie skorzystają ze stosowania ocenianych technologii w opinii Konsultant Krajowej to pacjenci, u których drgawki pirydoksynozależne są spowodowane innymi zaburzeniami niż deficyt antykwityny np. deficytem oksydazy fosforanu pirydoksyny czy pirydoksaminy albo hypofosfatazją wrodzoną. Ekspertka scharakteryzowała tę grupę jako osoby, które nie tolerują smaku dostępnych produktów.

Potencjalne nadużycia/niewłaściwe zastosowanie związane z objęciem refundacją ocenianych technologii według Konsultant Krajowej, mogą wynikać stąd, że „*restrykcja lizyny (poprzez zastosowanie ŚSSPŻ jak: GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima, GA Express 15) w diecie pacjenta z drgawkami pirydoksynozależnymi ma uzasadnienie tylko w przypadku rozpoznania deficytu antykwityny (tj. PDE-ALDH7A1). Bowiern w przypadkach drgawek pirydoksynozależnych spowodowanych innymi zaburzeniami jak np. deficytem oksydazy fosforanu pirydoksyny czy pirydoksaminy albo hypofosfatazją wrodzoną, LRT (tzn ograniczenie podaży lizyny w diecie) pacjenta jest bezzasadne. Dlatego w przypadku rozpoznania drgawek pirydoksynozależnych niezbędna jest wiedza n/t pierwotnej przyczyny tych drgawek*”. Ekspertka natomiast wskazała na brak potencjalnych problemów związanych ze stosowaniem ocenianych technologii oraz brak możliwości nadużyć lub niewłaściwego zastosowania związany z objęciem refundacją ocenianych technologii.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45341.1449.2023.2.KSz z dnia 25.01.2024 r.) w okresie styczeń – grudzień 2023 r. wydano łącznie 50 zgód na refundację produktów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15 i Milupa GA 2 Prima dla 34 pacjentów ze wskazaniem acyduria glutarowa typu I oraz 7 zgód na refundację produktów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior ze wskazaniem padaczka pirydoksynozależna. Łączna kwota zgód na refundację we wskazaniu acyduria glutarowa typu I wyniosła ok. 974 tys. zł (sprowadzono łącznie 790 opak.), natomiast we wskazaniu padaczka pirydoksynozależna ok 95 tyś. zł. dla sprowadzonych łącznie 90 opakowań.

Z uwagi na brak możliwości dokładnego określenia populacji pacjentów stosujących oceniane produkty oraz zapotrzebowania na konkretne produkty uznano, że dane za rok 2023 przekazane w zleceniu MZ będą

odzwierciedlały najbardziej realne zapotrzebowanie i na ich podstawie oszacowano średnią liczbę opakowań poszczególnych produktów przypadającą na jednego pacjenta rocznie, średni roczny koszt stosowania dla każdego produktu przez jednego pacjenta w danym wskazaniu oraz roczny koszt ponoszony przez płatnika dla poszczególnych produktów.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima oraz GA Express 15 dla 38 pacjentów, wydatki płatnika wyniosą ok **1 mln PLN rocznie.**

9. Źródła

Badania pierwotne

- Märtner 2020 Märtner EMC, et al. Impact of interventional and non-interventional variables on anthropometric long-term development in glutaric aciduria type 1: A national prospective multi-centre study, *JIMD* Volume44, Issue3, May 2021, Pages 629-638, <https://doi.org/10.1002/jimd.12335>,
- Bozaci 2023 Bozaci AE, et al. Glutaric aciduria and L-2-hydroxyglutaric aciduria: Clinical and molecular findings of 35 patients from Turkey, *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, Volume 36, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2023.100979>.
- Strauss 2020 Strauss K, et al. Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades, *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 131, Issue 3, 2020, Pages 325-340, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.09.007>,
- Kim J 2022 Kim J, et al. An Atypical Presentation of Pyridoxine-Dependent Epilepsy Diagnosed with Whole Exome Sequencing and Treated with Lysine Restriction and Supplementation with Arginine and Pyridoxine, *Case Reports in Genetics*, vol. 2022, Article ID 7138435, 4 pages, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/7138435>
- Tseng 2022 Tseng LA, et al. Clinical Reasoning: Pediatric Seizures of Unknown Cause, *Neurology Journals*, Volume 98, Number 24, June 14, 2022, <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000200711>
- Minet 2021 Minet, P., Sarret, C., Miret, A. et al. Clinical and biochemical outcome of a patient with pyridoxine-dependent epilepsy treated by triple therapy (pyridoxine supplementation, lysine-restricted diet, and arginine supplementation). *Acta Neurol Belg* 121, 1669–1675 (2021). <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01467-3>
- Kava 2020 Kava MP, Beneficial outcome of early dietary lysine restriction as an adjunct to pyridoxine therapy in a child with pyridoxine dependant epilepsy due to Antiquitin deficiency, *JIMD Reports*, Volume54, Issue1, July 2020, Pages 9-15, <https://doi.org/10.1002/jmd2.12121>,

Rekomendacje kliniczne

- Boy 2022 Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, et al. Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision. *J Inherit Metab Dis*. 2023; 46(3):482-519. doi:10.1002/jimd.12566
- CRMH 2021 Zalecenia dla lekarzy rodzinnych [acidurie_glutarique_type_1_-_synthese_de_pnds_a_destination_du_medecin_traitant.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/acidurie_glutarique_type_1_-_pnds.pdf) (has-sante.fr) dostęp z dnia 26.02.2024 r.
- CRMH 2021 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/acidurie_glutarique_type_1_-_pnds.pdf
- AWMF 2022 https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-018l_S3_Diagnostik-Therapie-Management-der-Glutarazidurie-Typ-1_2022-05.pdf
- Tseng 2019 https://www.pdeonline.org/resources/Zorgpad-Pyridoxine-afhankelijke-epilepsie_behandelarenversie_finaal_LT2_dd_1-10-2019.pdf
- Coughlin 2020 Coughlin CR II, Tseng LA, Abdenur JE, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoacidipicsemialdehyde dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44:178–192, <https://doi.org/10.1002/jimd.12332>
- CRMR 2022 Zalecenie dla lekarzy rodzinnych https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/synthese_mg_epilepsies_vitamino_sensibles.pdf
- CRMR 2022 https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/lijs_t_medische_voeding_liste_nutrition_medicale.pdf

Pozostałe publikacje

OT.4311.15.2020	GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 prima we wskazaniu Acyduria glutarowa typu I Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację
0	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/228/RPT/228_OT.4311.15.2020_GA_Gel.pdf (dostęp: 21.02.2024 r.) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6997-228-2020-zlc (dostęp: 21.02.2024 r.)
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 Prima we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/228/SRP/U_55_460_28122020_s_100_GA_gel_import.pdf
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 100/2020	Rekomendacja nr 100/2020 z dnia 31 grudnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 Prima we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/228/REK/100_2020_GA_gel_RE_OPTR.pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2017 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA 1 Anamix Infant we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I, drgawki pirydoksynozależne https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/018/SRP/U_8_53_170227_stanowisko_17_GA1_ANAMIX_INFANT.pdf
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 11/2017	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 11/2017 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA 1 Anamix Infant we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I, drgawki pirydoksynozależne https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/018/REK/RP_11_2017_GA1_Anax_infant_KW.pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA Gel we wskazaniu Acyduria glutarowa typu I https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/183/SRP/U_8_104_140225_stanowisko_67_GA-Gel_15_import.pdf
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 58/2014	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 58/2014 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: GA Gel (dieta eliminacyjna) we wskazaniu acyduria glutarowa typu I https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/183/REK/RP_58_2014_GA_Gel.pdf

10. Załączniki

10.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dot. stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I w bazie PubMed (data wyszukiwania: 15.02.2024 r.). Data odjęcia wyników (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 23.11.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Glutaric Acidemia I[Title/Abstract]	13
2	"glutaric acidemia i"[Supplementary Concept]	221
3	Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]	103
4	Glutari*[Title/Abstract]	2 459
5	Acidemi*[Title/Abstract]	4 274
6	Aciduri*[Title/Abstract]	4 341
7	Type 1[Title/Abstract]	207 361
8	Type i[Title/Abstract]	153 327
9	I[Title/Abstract]	1 250 045
10	1[Title/Abstract]	8,987,379
11	((Type 1[Title/Abstract] OR (Type i[Title/Abstract])) OR (I[Title/Abstract])) OR (1[Title/Abstract])	9 742 145
12	(Acidemi*[Title/Abstract] OR (Aciduri*[Title/Abstract]))	8 279
13	((Glutari*[Title/Abstract] AND ((Acidemi*[Title/Abstract] OR (Aciduri*[Title/Abstract]))) AND (((Type 1[Title/Abstract] OR (Type i[Title/Abstract])) OR (I[Title/Abstract])) OR (1[Title/Abstract])))	740
14	((((Glutaric Acidemia I[Title/Abstract] OR ("glutaric acidemia i"[Supplementary Concept])) OR (Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract])) OR (((Glutari*[Title/Abstract] AND ((Acidemi*[Title/Abstract] OR (Aciduri*[Title/Abstract]))) AND (((Type 1[Title/Abstract] OR (Type i[Title/Abstract])) OR (I[Title/Abstract])) OR (1[Title/Abstract])))))	807
15	infant*[Title/Abstract]	515 078
16	formul*[Title/Abstract]	421 995
17	(infant*[Title/Abstract] AND (formul*[Title/Abstract]))	18 819
18	"infant formula"[MeSH Terms]	5 704
19	diet*[Title/Abstract]	712 632
20	manage*[Title/Abstract]	1 754 059
21	(diet*[Title/Abstract] AND (manage*[Title/Abstract]))	43 791
22	nutrition*[Title/Abstract]	383 659
23	supplement*[Title/Abstract]	437 606
24	GA gel[Title/Abstract]	15
25	GA Anamix[Title/Abstract]	0
26	GA 1 Anamix[Title/Abstract]	0
27	GA Express[Title/Abstract]	1 609
28	((((((((infant*[Title/Abstract] AND (formul*[Title/Abstract])) OR ("infant formula"[MeSH Terms])) OR ((diet*[Title/Abstract] AND (manage*[Title/Abstract])) OR (nutrition*[Title/Abstract])) OR (supplement*[Title/Abstract])) OR (GA gel[Title/Abstract])) OR (GA Anamix[Title/Abstract])) OR (GA 1 Anamix[Title/Abstract])) OR (GA Express[Title/Abstract]))	823 026
29	(((((Glutaric Acidemia I[Title/Abstract] OR ("glutaric acidemia i"[Supplementary Concept])) OR (Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract])) OR (((Glutari*[Title/Abstract] AND ((Acidemi*[Title/Abstract] OR (Aciduri*[Title/Abstract]))) AND (((Type 1[Title/Abstract] OR (Type i[Title/Abstract])) OR (I[Title/Abstract])) OR (1[Title/Abstract]))))) AND (((((((((infant*[Title/Abstract] AND (formul*[Title/Abstract])) OR ("infant formula"[MeSH Terms])) OR ((diet*[Title/Abstract] AND (manage*[Title/Abstract])) OR	94

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	(nutrition*[Title/Abstract]) OR (supplement*[Title/Abstract]) OR (GA gel[Title/Abstract]) OR (GA Anamix[Title/Abstract]) OR (GA 1 Anamix[Title/Abstract]) OR (GA Express[Title/Abstract])	
30	(((((Glutaric Acidemia I[Title/Abstract]) OR ("glutaric acidemia i"[Supplementary Concept]) OR (Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR (((Glutari*[Title/Abstract]) AND ((Acidemi*[Title/Abstract]) OR (Aciduri*[Title/Abstract]))) AND (((Type 1[Title/Abstract]) OR (Type i[Title/Abstract]) OR (I[Title/Abstract]) OR (1[Title/Abstract]))) AND (((((((infant*[Title/Abstract]) AND (formul*[Title/Abstract]) OR ("infant formula"[MeSH Terms])) OR ((diet*[Title/Abstract]) AND (manage*[Title/Abstract]))) OR (nutrition*[Title/Abstract]) OR (supplement*[Title/Abstract]) OR (GA gel[Title/Abstract]) OR (GA Anamix[Title/Abstract]) OR (GA 1 Anamix[Title/Abstract]) OR (GA Express[Title/Abstract])) Filters: from 2020/11/23 - 2024/2/15	13

Tabela 19. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dot. stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I w bazie Embase (data wyszukiwania: 15.02.2024 r.). Data odcięcia wyników (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 23.11.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Glutaric Acidemia I.mp.	16
2	exp glutaryl coenzyme A dehydrogenase/	526
3	Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency.ab,kw,ti.	126
4	glutaryl coenzyme A dehydrogenase.ab,kw,ti.	37
5	glutari\$.ab,kw,ti.	3 115
6	acidemi\$.ab,kw,ti.	6 238
7	aciduri\$.ab,kw,ti.	5 530
8	6 or 7	11 338
9	Type 1.ab,kw,ti.	283 545
10	Type i.ab,kw,ti.	194 787
11	I.ab,kw,ti.	1 935 705
12	"1".ab,kw,ti.	9 071 798
13	9 or 10 or 11 or 12	10 339 423
14	5 and 8	1 463
15	1 or 2 or 3 or 4 or 14	1 652
16	13 and 15	1 176
17	infant\$.ab,kw,ti.	557 066
18	formul\$.ab,kw,ti.	598 037
19	Infant Formula.ab,kw,ti.	6 609
20	diet\$.ab,kw,ti.	891 810
21	manage\$.ab,kw,ti.	2 396 936
22	20 and 21	65 788
23	nutrition\$.ab,kw,ti.	486 203
24	supplement\$.ab,kw,ti.	551 912
25	GA gel.ab,kw,ti.	18
26	GA Anamix.ab,kw,ti.	0
27	GA Express.ab,kw,ti.	2
28	17 and 18	24 927
29	19 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	1 041 882
30	16 and 29	167
31	limit 30 to dc=20201123-20240215	30

Tabela 20. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dot. stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 15.02.2024 r.). Data odcięcia wyników (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 23.11.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(glutaric aciduria):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#2	(Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#3	("glutaric aciduria type 1"):ti,ab,kw	2
#4	("glutaric aciduria type I"):ti,ab,kw	1
#5	#1 or #2 or #3 or #4	4

Tabela 21. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dot. stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima we wskazaniu: padaczka pirydoksynozależna w bazie Pubmed (data wyszukiwania: 15.02.2024 r.).

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	infant*[Title/Abstract]	515 078
2.	formul*[Title/Abstract]	421 995
3.	(infant*[Title/Abstract]) AND (formul*[Title/Abstract])	18 819
4.	"infant formula"[MeSH Terms]	5 704
5.	diet*[Title/Abstract]	712 632
6.	manage*[Title/Abstract]	1 754 059
7.	(diet*[Title/Abstract]) AND (manage*[Title/Abstract])	43 791
8.	nutrition*[Title/Abstract]	383 659
9.	supplement*[Title/Abstract]	437 606
10.	GA gel[Title/Abstract]	15
11.	GA Anamix[Title/Abstract]	0
12.	GA 1 Anamix[Title/Abstract]	0
13.	GA Express[Title/Abstract]	1 609
14.	(((((infant*[Title/Abstract]) AND (formul*[Title/Abstract])) OR ("infant formula"[MeSH Terms])) OR ((diet*[Title/Abstract]) AND (manage*[Title/Abstract]))) OR (nutrition*[Title/Abstract])) OR (supplement*[Title/Abstract])) OR (GA gel[Title/Abstract]) OR (GA Anamix[Title/Abstract]) OR (GA 1 Anamix[Title/Abstract]) OR (GA Express[Title/Abstract])	823 026
15.	pyridoxin*[Title/Abstract]	6 812
16.	vitamin b6[Title/Abstract]	6 504
17.	depend*[Title/Abstract]	2 636 855
18.	epileps*[Title/Abstract]	135 495
19.	seizure*[Title/Abstract]	147 991
20.	(epileps*[Title/Abstract]) OR seizure*[Title/Abstract]	219 671
21.	antiquitin[Title/Abstract]	100
22.	deficienc*[Title/Abstract]	405 164
23.	(antiquitin[Title/Abstract]) AND deficienc*[Title/Abstract]	54
24.	respons*[Title/Abstract]	3 951 605
25.	"Pyridoxine-dependent epilepsy" [Supplementary Concept]	133
26.	((pyridoxin*[Title/Abstract]) AND depend*[Title/Abstract]) AND ((epileps*[Title/Abstract]) OR seizure*[Title/Abstract])	407
27.	((vitamin b6[Title/Abstract]) AND respons*[Title/Abstract]) AND ((epileps*[Title/Abstract]) OR seizure*[Title/Abstract])	75
28.	(((((antiquitin[Title/Abstract]) AND deficienc*[Title/Abstract])) OR "Pyridoxine-dependent epilepsy" [Supplementary Concept]) OR ((pyridoxin*[Title/Abstract]) AND depend*[Title/Abstract]) AND	472

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	((epileps*[Title/Abstract]) OR seizure*[Title/Abstract])) OR (((vitamin b6[Title/Abstract]) AND respons*[Title/Abstract]) AND ((epileps*[Title/Abstract]) OR seizure*[Title/Abstract]))	
29.	((((((antiquitin[Title/Abstract]) AND deficienc*[Title/Abstract])) OR "Pyridoxine-dependent epilepsy" [Supplementary Concept]) OR (((pyridoxin*[Title/Abstract]) AND depend*[Title/Abstract]) AND ((epileps*[Title/Abstract]) OR seizure*[Title/Abstract])) OR (((vitamin b6[Title/Abstract]) AND respons*[Title/Abstract]) AND ((epileps*[Title/Abstract]) OR seizure*[Title/Abstract])) AND (((((((infant*[Title/Abstract]) AND (formul*[Title/Abstract])) OR ("infant formula"[MeSH Terms])) OR ((diet*[Title/Abstract]) AND (manage*[Title/Abstract])) OR (nutrition*[Title/Abstract]) OR (supplement*[Title/Abstract])) OR (GA gel[Title/Abstract])) OR (GA Anamix[Title/Abstract])) OR (GA 1 Anamix[Title/Abstract])) OR (GA Express[Title/Abstract]))	78

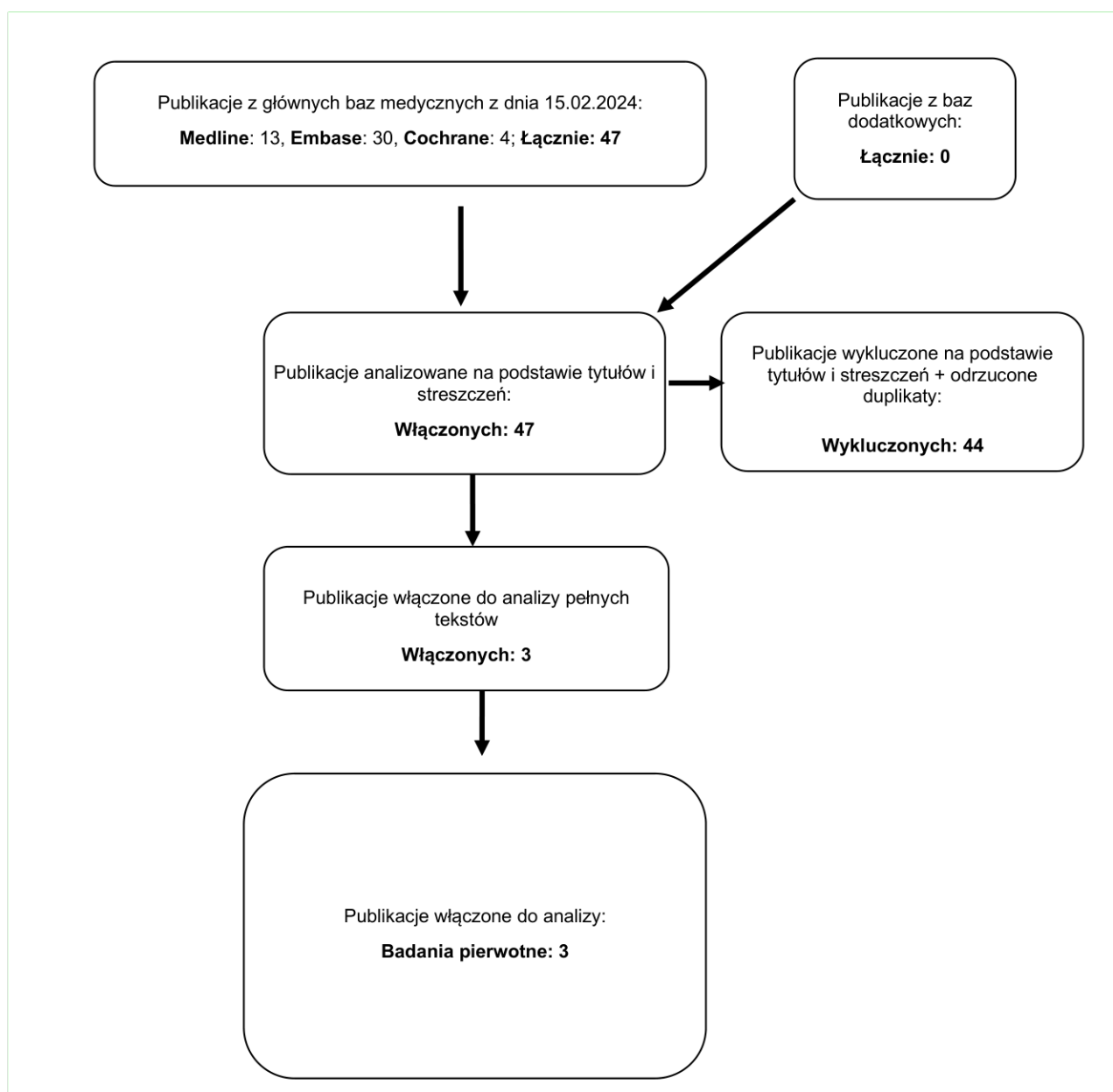
Tabela 22. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dot. stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima we wskazaniu: padaczka pirydoksynozależna w bazie Embase (data wyszukiwania: 15.02.2024 r.).

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	infant\$.ab,kw,ti.	556 577
2.	formul\$.ab,kw,ti.	597 077
3.	Infant Formula.ab,kw,ti.	6 607
4.	diet\$.ab,kw,ti.	890 945
5.	manage\$.ab,kw,ti.	2392751
6.	4 and 5	65 692
7.	nutrition\$.ab,kw,ti.	485 641
8.	supplement\$.ab,kw,ti.	551 137
9.	GA gel.ab,kw,ti.	18
10.	GA Anamix.ab,kw,ti.	0
11.	GA Express.ab,kw,ti.	2
12.	1 and 2	24 906
13.	3 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	1 040 526
14.	"pyridoxin*".ab,kw,ti.	6 770
15.	vitamin b6.ab,kw,ti.	8 090
16.	"depend*".ab,kw,ti.	3 155 712
17.	"epileps*".ab,kw,ti.	194 812
18.	"seizure*".ab,kw,ti.	225 282
19.	17 or 18	317 446
20.	14 and 16 and 19	603
21.	15 and 17	273
22.	antiquitin.ab,kw,ti.	175
23.	"deficienc*".ab,kw,ti.	528 909
24.	22 and 23	103
25.	Pyridoxine-dependent epilepsy.ab,kw,ti.	342
26.	vitamin B6 responsive epilepsy.ab,kw,ti.	8
27.	pyridoxine-dependent seizure.ab,kw,ti.	9
28.	20 or 21 or 24 or 25 or 26 or 27	790
29.	13 and 28	163

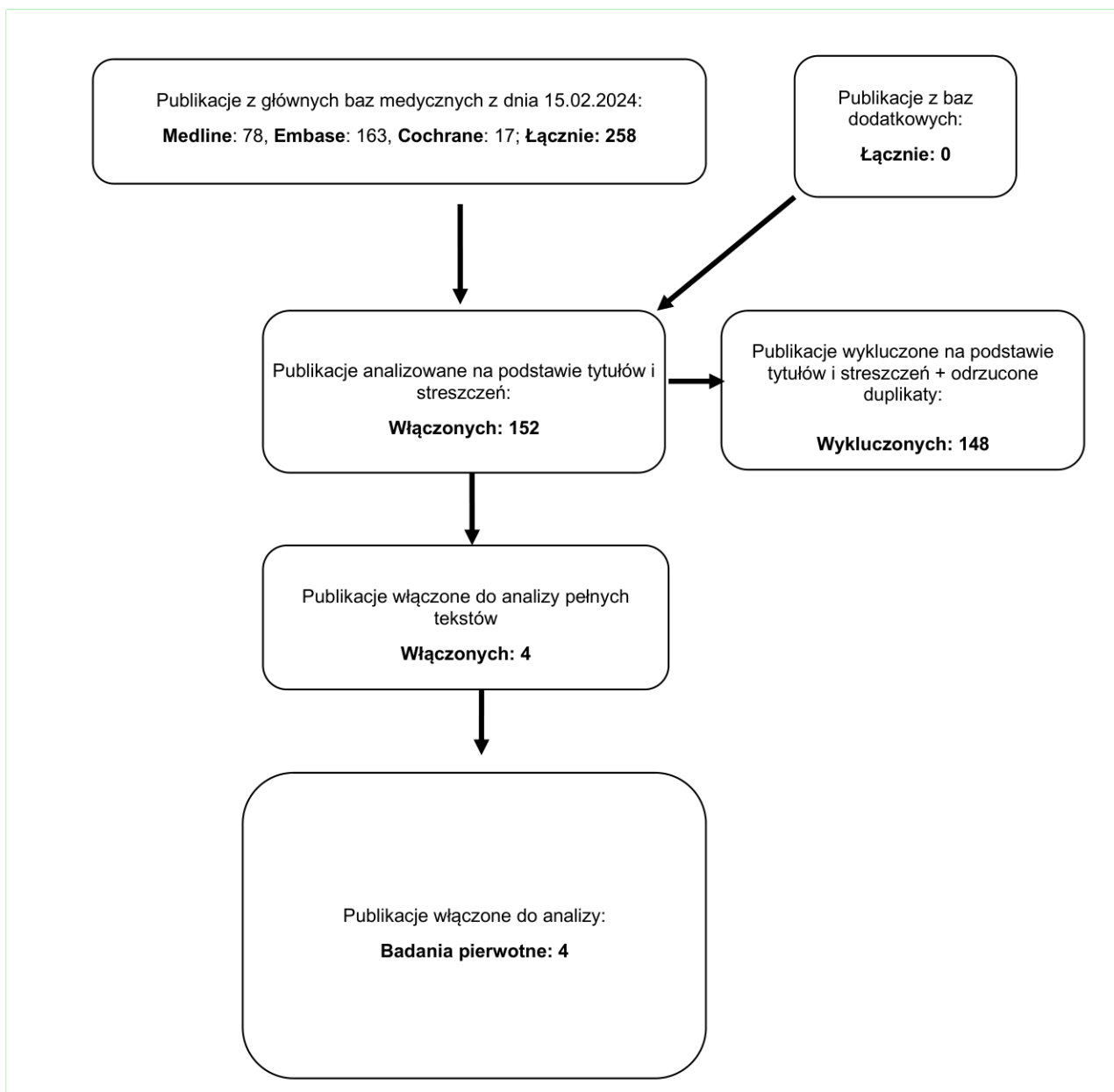
Tabela 23. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dot. stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima we wskazaniu: padaczka pirydoksynozależna w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 15.02.2024 r.).

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Pyridoxine-dependent epilepsy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#2	(pyridoxine-dependent seizure):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#3	(seizure):ti,ab,kw	7 458
#4	(pyridoxine):ti,ab,kw	1 115
#5	#3 and #4	16
#6	#1 or #2 or #5	17

10.2. Diagram metodologii włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima



Rysunek 6. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima we wskazaniu acyduria glutarowa typu I



Rysunek 7. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima we wskazaniu padaczka pirydoksynozależna

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/228/RPT/228_OT.4311.15.2020_GA_Gel.pdf (dostęp: 21.02.2024 r.)

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6997-228-2020-zlc> (dostęp: 21.02.2024 r.)

³ <https://www.nestlehealthscience.co.uk/vitaflor/growing-together/gel>

⁴ <https://nutricia.com.au/paediatrics/product/ga1-anamix-infant/#>

⁵ <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/ga1-anamix-junior.html#accordion-6c5e051911-item-28c1cdbc4>

⁶ <https://www.nestlehealthscience.com/vitaflor/conditions/protein-metabolism/ga/ga-express-hcp>

⁷ <https://www.nutricia-metabolics.de/produkte/produkte-fuer-seltene-stoffwechselstoerungen/glutarazidurie-typ-1/milupa-ga-2-prima/>

- ⁸ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/228/SRP/U_55_460_28122020_s_100_GA_gel_import.pdf
- ⁹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/228/REK/100_2020_GA_gel_REOPTR.pdf
- ¹⁰ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/018/SRP/U_8_53_170227_stanowisko_17_GA1_ANAMIX_INFANT.pdf
- ¹¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/018/REK/RP_11_2017_GA1_Anamix_infant_KW.pdf
- ¹² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/183/SRP/U_8_104_140225_stanowisko_67_GA-Gel_15_import.pdf
- ¹³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/183/REK/RP_58_2014_GA_Gel.pdf
- ¹⁴ https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2023/111/akt.pdf
- ¹⁵ Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, et al. Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision. *J Inher Metab Dis.* 2023; 46(3):482-519. doi:10.1002/jimd.12566
- ¹⁶ [acidurie_glutarique_type_1_-_synthese_de_pnds_a_destination_du_medecin_traitant.pdf](#) (has-sante.fr) dostęp z dnia 26.02.2024 r.
- ¹⁷ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/acidurie_glutarique_type_1_-_pnds.pdf
- ¹⁸ https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-018l_S3_Diagnostik-Therapie-Management-der-Glutarazidurie-Typ-1_2022-05.pdf
- ¹⁹ https://www.pdeonline.org/resources/Zorgpad-Pyridoxine-afhankelijke-epilepsie_behandelarenversie_finaal_LT2_dd_1-10-2019.pdf
- ²⁰ Coughlin CR II, Tseng LA, Abdenur JE, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoacidipicsemialdehyde dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2021;44:178–192, <https://doi.org/10.1002/jimd.12332>
- ²¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/synthese_mg_epilepsies_vitamino_sensibles.pdf
- ²² https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/pnds_epilepsies_vitamino-sensibles_2022.pdf
- ²³ https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/lijs_t_medische_voeding_liste_nutrition_medicale.pdf
- ²⁴ <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/9438r>, dostęp z dnia 12.03.2024 r.
- ²⁵ <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/2650L>, dostęp z dnia 12.03.2024 r.
- ²⁶ <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/10715Y>, dostęp z dnia 12.03.2024 r.
- ²⁷ <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/5484P>, dostęp z dnia 12.03.2024 r.
- ²⁸ Märtner EMC, et al. Impact of interventional and non-interventional variables on anthropometric long-term development in glutaric aciduria type 1: A national prospective multi-centre study, *JIMD Volume44, Issue3, May 2021, Pages 629-638*, <https://doi.org/10.1002/jimd.12335>,
- ²⁹ Bozaci AE, et al. Glutaric aciduria and L-2-hydroxyglutaric aciduria: Clinical and molecular findings of 35 patients from Turkey, *Molecular Genetics and Metabolism Reports, Volume 36, 2023*, <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2023.100979>.
- ³⁰ Strauss K, et al. Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades, *Molecular Genetics and Metabolism, Volume 131, Issue 3, 2020, Pages 325-340*, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.09.007>,
- ³¹ Kim J, et al. An Atypical Presentation of Pyridoxine-Dependent Epilepsy Diagnosed with Whole Exome Sequencing and Treated with Lysine Restriction and Supplementation with Arginine and Pyridoxine, *Case Reports in Genetics, vol. 2022, Article ID 7138435, 4 pages, 2022*. <https://doi.org/10.1155/2022/7138435>
- ³² Tseng LA, et al. Clinical Reasoning: Pediatric Seizures of Unknown Cause, *Neurology Journals, Volume 98, Number 24, June 14, 2022*, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200711>
- ³³ Minet, P., Sarret, C., Miret, A. et al. Clinical and biochemical outcome of a patient with pyridoxine-dependent epilepsy treated by triple therapy (pyridoxine supplementation, lysine-restricted diet, and arginine supplementation). *Acta Neurol Belg* 121, 1669–1675 (2021). <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01467-3>
- ³⁴ Kava MP, Beneficial outcome of early dietary lysine restriction as an adjunct to pyridoxine therapy in a child with pyridoxine dependant epilepsy due to Antiquitin deficiency, *JIMD Reports, Volume54, Issue1, July 2020, Pages 9-15*, <https://doi.org/10.1002/jimd2.12121>,
- ³⁵ <https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-051-a-nbp-2024-z-dnia-2024-03-12/> dostęp z dnia 12.03.2024