



## Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 21/2024 z dnia 19 marca 2024 roku

w sprawie 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

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie 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.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Acyduria glutarowa typu I (GA I) jest rzadkim dziedzicznym zaburzeniem neurometabolicznym. Charakteryzuje się przełomami ostrej encefalopatii, które powodują uszkodzenia w prądkowiu oraz poważne zaburzenia ruchowe o charakterze dystonii i dyskinezy. Padaczka pirydoksynozależna (PDE) to z kolei rzadka dziedziczna choroba neurometaboliczna, której objawem są nawracające drgawki, odporne na leki przeciwpadaczkowe, ale odpowiadające na wysokie dawki pirydoksyny (witamina B6).*

*Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15 i Milupa GA 2 stanowią uzupełnienie diety pozbawionej lizyny i z ograniczeniem tryptofanu. Produkty te nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Polski.*

*W 2020 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne wydawanie 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. W uzasadnieniu tego stanowiska podkreślono, że 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, a różne produkty sprowadzane z zagranicy dla pacjentów z acydurią typu I nie stanowią dla siebie technologii alternatywnych. Brak jest natomiast innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o zbliżonym składzie i przeznaczeniu, dostępnych dla pacjentów na rynku polskim. Pozytywną rekomendację wydał w tym zakresie także Prezes AOTMiT. Z kolei w 2017 r. Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT pozytywnie ocenili środek GA1 Anamix Infant 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.

W 2023 r. Minister Zdrowia wydał zgodę na sprowadzenie w ramach importu docelowego we wskazaniu acyduria glutarowa typu I wszystkich analizowanych produktów, natomiast w padaczce pirydoksynozależnej – trzech: GA gel, GA 1 Anamix Infant i GA 1 Anamix Junior. W ramach importu w analizowanych wskazaniach sprowadzano także inne produkty: Milupa Basic – p (GA I) i Arginine (PDE).

Obecne zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację wskazanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego w ocenianych wskazaniach, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

#### Dowody naukowe

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

Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia PDE wskazują na konieczność uzupełnienia podstawowej terapii (przyjmowanie odpowiednio dostosowanych dawek pirydoksyny) o dietę niskolizynową. Ma ona na celu długoterminową poprawę wyników neurologicznych, a także 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.

W wyniku wyszukiwania do analizy skuteczności i bezpieczeństwa we wskazaniu GA 1 włączono badanie prospektywne nierandomizowane Märtner 2020 oraz badania retrospektywne Bozaci 2023 i Strauss 2020. Wyniki tych badań wskazują, że stosowanie preparatów metabolicznych niezawierających lizyny wspiera zapobieganiu uszkodzeń prążkowiec oraz prawidłowy wzrost i rozwój psychomotoryczny.

Do analizy we wskazaniu PDE włączono cztery opisy przypadków, w których oceniano skuteczność leczenia obejmującego m.in. preparat niezawierający lizyny. Wszyscy pacjenci wykazali znaczną poprawę wyników klinicznych, neurologicznych i rozwojowych, w tym brak napadów padaczkowych.

#### Problem ekonomiczny

W 2023 r. wydanych zostało 57 zgód na refundację produktów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15 oraz Milupa GA 2 Prima, w tym 50 dla pacjentów z GA 1 oraz 7 dla pacjentów z PDE. Na tej podstawie sprowadzono opakowania dla 38 pacjentów – 34 z GA oraz 4 z PDE. Łączny koszt wyniósł ok. 974 tys. zł w pierwszym ze wskazań (790 opakowań), a ok. 95 tys. zł w drugim wskazaniu (90 opakowań).

#### Główne argumenty decyzji

- Odnalezione wytyczne rekomendują podawanie pacjentom mieszanin aminokwasowych z ograniczoną ilością lizyny i tryptofanu.
- Dołączone do analizy badania wspierają dotychczasowe wnioskowanie.
- W świetle opinii ekspertów klinicznych oceniane środki stanowią zalecaną opcję leczenia dietetycznego polegającego na redukcji prekursorów kwasu glutarowego w diecie pacjenta. Restrykcja lizyny w diecie pacjenta z drgawkami pirydoksynozależnymi ma uzasadnienie w razie rozpoznania deficytu antykwityny (tj. PDE-ALDH7A1).
- W ocenianych wskazaniach na polskim rynku nie ma żadnych preparatów dietetycznych. Jednocześnie zasadne jest zapewnienie odpowiedniego wyboru w tym zakresie, m.in. z uwagi na to, że pacjent może nie tolerować smaku niektórych produktów.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023, poz. 826, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: WS.4211.3.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.431.3.2017 oraz OT.4311.15.2020) „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”; data ukończenia: 13 marca 2024 r.