



Rekomendacja nr 81/2019

z dnia 4 października 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonkobrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart, proszek, puszka à 400 g we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonkobrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu Lipistart we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonkobrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym.

W jednośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym I fazy MacDonald 2018, przeprowadzonym w populacji dzieci z deficytami LCHAD, VLCAD oraz CACT wykazano podobną skuteczność produktu w wyżej wymienionych wskazaniach w porównaniu z produktem Monogen.

Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu deficytów LCHAD i VLCAD zalecają stosowanie diety z ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT), z jednoczesną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT).

W badaniu Cormack 2004, przeprowadzonym w populacji pacjentów z chłonnikiem po zabiegu kardiochirurgicznym, odpowiedź na leczenie stwierdzono u 78% pacjentów żywionych Monogenem. Z kolei w badaniu Bellini 2012 dotyczącym niemowląt z wysiękiem chłonki do jamy opłucnej oraz chłonnikiem wykazano, iż wśród pacjentów, u których zastosowano produkt o zwiększonej zawartości MCT w stosunku do LCT, zaobserwowano zmniejszenie produkcji chłonki.



Wytyczne kliniczne w leczeniu chłonnokotoku wskazują, że leczenie żywieniowe powinno obejmować dietę beztłuszczową lub o niskiej zawartości tłuszczu, a niemowlęta i małe dzieci mogą wymagać specjalistycznych preparatów zawierających duże ilości triglicerydów o średniej długości łańcucha (MCT). Natomiast w przypadku chłonnokotoku opłucnowego, występującego jako powikłanie po leczeniu kardiochirurgicznym, należy stosować dietę o bardzo niskiej zawartości tłuszczu, wzbogaconą o duże ilości triglicerydów o średniej długości łańcucha.

Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania ocenianego preparatu w deficycie CPT1, niemniej jednak, odnaleziono wytyczne wskazują na korzyści wynikające z suplementacji średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) u wybranych pacjentów z zespołem CPT1 ze znaczącą hepatomegalią, hiperlipidemią lub kwasicą cewkową.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart, proszek, puszka à 400 g we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonnokobrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym, 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 2019 r. poz. 784 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Deficyt LCHAD

Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (niedobór LCHAD, ang. *long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency*, LCHAD deficiency) należy w populacji polskiej do najczęściej ujawniających się klinicznie zaburzeń procesu oksydacji kwasów tłuszczowych. Białko o aktywności 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest częścią białka trójfunkcyjnego MTP, związanego z wewnętrzną błoną mitochondrialną, które katalizuje trzy kolejne reakcje w procesie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych.

Choroba ujawnia się w niemowlęctwie lub wczesnym dzieciństwie. Na obraz kliniczny niedoboru LCHAD składają się: niechęć do jedzenia, wymioty, hipoglikemia, hipotonia mięśniowa, niewydolność wątroby, polineuropatia obwodowa i nieprawidłowości siatkówki.

Rokowanie dla pacjentów, u których stwierdzono chorobę na podstawie objawów klinicznych było zazwyczaj niepomyślne. Dzięki obecnym możliwościom wczesnego wykrycia i możliwościom terapeutycznym rokowanie się poprawia i coraz więcej chorych osiąga wiek dojrzały.

Częstość występowania deficytu LCHAD oceniono na 0,8/10 000 na terenie UE. Według danych dostępnych na stronie orpha.net przewiduje się, że częstość występowania wynosi 1/120 000 urodzeń w Polsce i 1/20 000 urodzeń na Pomorzu. W latach 1997-2011 rozpoznano LCHAD u 16 dzieci, spośród których 5 zmarło.

Deficyt VLCAD

Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. *very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency* – VLCAD deficiency) jest klinicznie podobny do deficytu LCHAD. Również należy do grupy zaburzeń zużytkowania wolnych kwasów tłuszczowych spowodowanych upośledzeniem ich utleniania wewnątrzmitochondrialnego (zaburzenia β -oksydacji kwasów tłuszczowych).

Deficyt VLCAD dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny. Jest on spowodowany mutacją w genie ACADVL (17p13.1), która prowadzi do zaburzenia funkcji mitochondrialnej beta-oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

Deficyt VLCAD może być śmiertelny, ale dzięki programom przesiewowym noworodków wyniki stają się lepsze dla wszystkich fenotypów. Rokowanie jest dużo korzystniejsze w przypadku łagodniejszych fenotypów pod warunkiem, że przestrzegane są zalecenia.

Szacuje się, iż częstość występowania deficytu VLCAD wynosi od 1/40 000 do 1/110 000 żywych urodzeń.

Deficyt CPT1

Deficyt CPT1, nazywany także niedoborem palmitylotransferazy 1 karnityny wątrobowej (deficyt CPT1) stanowi rzadki defekt metaboliczny wpływający na mitochondrialne utlenianie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w wątrobie i nerkach.

Choroba jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny i spowodowana jest mutacją genu CPT1A na chromosomie 11q13.1. Gen CPT1A koduje białko CPT1A, które jest związane z zewnętrzną błoną mitochondrialną i reguluje transport kwasów tłuszczowych do mitochondriów w celu ich oksydacji, natomiast w wątrobie w celu produkcji ketonów. Brak CPT1A uniemożliwia zachodzenie tych procesów w nerkach i wątrobie. Zaburzony proces ketogenezy w wątrobie wpływa na brak możliwości wykorzystania ciał ketonowych jako alternatywnego źródła energii dla tkanek, w których nie zachodzi oksydacja kwasów tłuszczowych m.in. dla mózgu. W nerkach w wyniku braku białek CPT1A dochodzi do nerkowej kwasicy cewkowej.

Pacjenci z deficytem CPT1 mogą doświadczać trwałego uszkodzenia mózgu w wyniku przedłużonych ataków hipoglikemii lub zaostrzeń choroby. Wczesne rozpoznanie i unikanie sytuacji sprzyjających hipoglikemii wpływają na lepsze rokowanie.

Deficyt CPT1 jest jednym z najrzadszych zaburzeń utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Według Bennett 2017 w literaturze opisano dotychczas mniej niż 50 przypadków. Zgodnie z programem badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2022 częstość występowania choroby szacuje się na około 1/200 000. Natomiast według informacji zamieszczonej na portalu orpha.net rozpowszechnienie deficytu CPT1 wynosi <1/1 000 000.

Chłonkobrzusze

Chłonkobrzusze (łac. *chyloperitoneum*; ang. *chylous ascites*) jest rzadkim przypadkiem wodobrzusza, wynikającego z wycieku bogatej w trójglicerydy limfy do jamy otrzewnej.

Wyróżnia się chłonkobrzusze wrodzone, będące następstwem urazu, infekcji, postępującego procesu nowotworowego, marskości wątroby, a także pooperacyjne i kardiogenne.

Najczęstszą przyczyną wrodzonego chłonkobrzusza są nieprawidłowości w budowie naczyń limfatycznych. Hiperplazja ścian naczyń może powodować miejscowy zastój i wzrost ciśnienia chłonki w naczyniach, a w konsekwencji jej wyciek poza naczynie. Niedorozwój naczyń limfatycznych, ze względu na niemożność utrzymania limfy w naczyniu, również może powodować jej wyciek do jam ciała.

Ze względu na współwystępowanie wrodzonego chłonkobrzusza z przypadkami zespołów chorobowych o podłożu genetycznym (np. zespołem Turnera, zespołem żółtych paznokci, zespołem Klippela-Trénaunaya oraz u bliźniaków), postuluje się jego genetyczne podłoże.

Szybkie rozpoznanie charakteru wodobrzusza oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia poprawia rokowanie, zapobiegając wyniszczeniu i innym powikłaniom, które są wynikiem powtarzanych upustów płynu puchlinowego.

Chłonkobrzusze w populacji pediatrycznej występuje rzadko i stanowi 4% przypadków wodobrzusza u noworodków.

Chłonnobrzusze jest również rzadkim schorzeniem w populacji ogólnej. Dane z Massachusetts General Hospital z okresu 20 lat wykazały, iż częstość chłonnobrzusza u pacjentów przyjmowanych do szpitala wynosiła 1/20 000 przyjęć.

Wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym

Poniżej został opisany chłonnokotok do jamy opłucnej jako możliwe powikłanie leczenia kardiochirurgicznego. Chłonnokotok może wystąpić bowiem po przeprowadzeniu rozległych zabiegów operacyjnych w obrębie klatki piersiowej, do których zaliczają się operacje wrodzonych wad serca.

Chłonnokotok wrodzony jest rzadkim, potencjalnie zagrażającym życiu stanem noworodków, charakteryzującym się nagromadzeniem się chłonki w jamie opłucnej. Może prowadzić do niewydolności oddechowej, niedożywienia i upośledzenia układu immunologicznego – od razu po urodzeniu lub w ciągu pierwszych kilku tygodni życia. Chłonnokotok wrodzony jest najczęstszą przyczyną wysięku opłucnowego u noworodków. Może wystąpić głównie z powodu anomalii rozwojowych przewodu piersiowego lub wiązać się z anomaliami chromosomalnymi (np. zespołem Turnera oraz zespołem Downa), obrzękiem uogólnionym płodu, neuroblastomą śródpiersia i innymi wadami wrodzonymi (np. zespołem Noonan).

Przyczyną chłonnokotoku jatrogennego jest brak drożności lub przerwanie ciągłości naczyń chłonnych, może wystąpić jako powikłanie pooperacyjne, zwłaszcza przy operacjach chirurgii klatki piersiowej lub kardiochirurgii (takich jak np. leczenie wad wrodzonych i nabytych serca).

Pooperacyjny chłonnokotok u pacjentów operowanych z powodu wad serca występuje z częstością 1,5-7,6%.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu deficytów LCHAD i VLCAD zalecana jest dieta z ograniczeniem tłuszczów, przede wszystkim długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT, ang. *long chain triglycerides*), z jednoczesną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT, ang. *medium chain triglycerides*).

Wytyczne wskazują na korzyści wynikające z suplementacji średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) u wybranych pacjentów z zespołem CPT1 ze znaczącą hepatomegalią, hiperlipidemią lub kwasicą cewkową.

W przypadku chłonnokotoku wytyczne wskazują na zasadność zastosowania w żywieniu mieszanek niskotłuszczowych zawierających średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT).

Natomiast leczenie żywieniowe chłonnokotoku opłucnowego występującego jako powikłanie po leczeniu kardiochirurgicznym u dzieci, obejmuje m.in. stosowanie diety o bardzo niskiej zawartości tłuszczu, wzbogaconej o duże ilości triglicerydów o średniej długości łańcucha.

Zgodnie z opinią jednego z ekspertów klinicznych większość pacjentów z rozpoznaniem deficytu VLCAD i LCHAD otrzymuje obecnie Bebilon Pepti MCT. Niemniej należy zaznaczyć, iż powyższe produkty znacznie różnią się od produktu Lipistart zawartością długo- i średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (produkty Humana MCT i Bebilon MCT zawierają znacznie niższy stosunek MCT/LCT), więc nie mogą stanowić odpowiedniego komparatora dla analizowanej interwencji. W opinii innego eksperta alternatywą dla produktu Lipistart jest produkt Monogen, natomiast uzupełniająco do diety z ograniczeniem tłuszczów LCT stosowany jest olej MCT, MCT procal, Liquigen, Milupa Basic-F (w ramach procedury importu docelowego).

Ponadto w ramach importu docelowego dostępne są we wskazaniach:

- deficyt LCHAD i VLCAD – mieszanki o zmodyfikowanej zawartości kwasów tłuszczowych: Monogen, MCT procal i MCT Peptide (stanowią komparator dla ocenianej technologii);

- deficyt CPT1 – MCT Oil (nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii z uwagi na jego skład – MCT Oil zawiera jedynie tłuszcze);
- chłonnobrzusze i chłonnatok do jamy opłucnej – Monogen (stanowi komparator dla ocenianej technologii) oraz MCT Oil (nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii z uwagi na jego skład – MCT Oil zawiera jedynie tłuszcze).

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019 r. poz. 65) aktualnie ze środków publicznych refundowane są 2 preparaty wzbogacone w MCT: Humana MCT i Bebilon Pepti MCT we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe. Wskazania refundacyjne powyższych produktów mogą obejmować wskazania deficyt LCHAD, deficyt VLCAD i deficyt CPT1.

Opis wnioskowanego świadczenia

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart, proszek, puszka á 400 g jest produktem złożonym zawierającym tłuszcze MCT i LCT, węglowodany, białko, witaminy i składniki mineralne.

Preparat Lipistart, zgodnie z ulotką producenta, stosowany jest w dietetycznym leczeniu zaburzeń oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, w zaburzeniach wchłaniania tłuszczów i innych zaburzeń wymagających wysokiej podaży średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) i niskiej – długołańcuchowych trójglicerydów (LCT), od urodzenia do 10 r.ż.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia oceniany środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego był sprowadzany w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach w okresie od lipca 2016 r. do czerwca 2019 r.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w analizowanych wskazaniach oparto na następujących dowodach:

- deficyty VLCAD i LCHAD:
 - MacDonald 2018 – jednośrodkowe, badanie kliniczne I fazy przeprowadzone metodą otwartą. Do badania włączono 6 pacjentów w wieku 7-13 lat, w tym po dwoje dzieci z każdym z zaburzeń (deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT) – ostatecznie do analizy włączono 5 pacjentów. Pacjenci przyjmowali Monogen przez 7 dni, następnie Lipistart przez 7 dni i ponownie Monogen przez 7 dni. Okres obserwacji wyniósł 21 dni. Jakość badania została oceniona na 7-8/9 pkt wg skali NOS;
- deficyt VLCAD:

- Kim 2018 – opis przypadku 5-miesięcznej dziewczynki z deficytem VLCAD, stosowane interwencje: dekstroza, ryboflawina, mieszanka MCT, przez 2 miesiące stosowano wyłącznie MCT;
- Sharef 2013 – opis przypadku 7-tygodniowego dziecka z deficytem VLAD, stosującego Monogen (Nutricia) wraz z innymi produktami żywieniowymi (m.in. olej orzechowy zawierający kwas linolowy). Okres obserwacji wynosił 4 lata;
- Ruiz-Sanz 2001 – opis dwóch przypadków – 3-tygodniowego i 3-dniowego dziecka z deficytem VLCAD, którym podawano Monogen odpowiednio przez 3 i 5 miesięcy, w kolejnych miesiącach wprowadzano dodatkowe produkty żywieniowe. Okres obserwacji wynosił odpowiednio 12 miesięcy i 10 miesięcy;
- Cox 1998 – opis przypadku dziecka z deficytem VLCAD. Terapię rozpoczęto od 5 miesiąca życia. U dziecka stosowano Lipasorb Formula (Mead-Johnson) (wysoka zawartość MCT, białko), Vivonex formula (Sandoz Nutrition) (mieszanka wysokowęglowodanowa);
- Brown-Harrison 1996 – opis przypadku 4-miesięcznego dziecka z deficytem VLCAD, stosującego Protagen (Mead-Johnson).
- chłonnokotok:
 - Cormack 2004 – retrospektywne, obserwacyjne, jednoośrodkowe badanie. Do badania włączono 24 pacjentów w wieku 0,3-72 miesięcy, w tym 18 pacjentów stosowało Monogen, a 6 pacjentów wyłącznie całkowite żywienie pozajelitowe (TPN). Jakość badania została oceniona na 7/9 pkt wg skali NOS;
 - Bellini 2012 – retrospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe badanie. Do badania włączono 33 pacjentów (13 pacjentów z chłonnokobrzuszcem i 26 pacjentów z chłonnokotokiem w jamie opłucnej), w tym u 29 pacjentów zastosowano MCT: u 13 pacjentów Portagen, 8 pacjentów Monogen, 6 Pregestimil, a u 2 Caprilon;
 - Soo-Kyeong 2018 – opis przypadku niemowlęcia z dysplazją śmiertelną i chłonnokobrzuszcem, stosującego Monogen przez 2 tygodnie;
 - Lanneaux 2012 – retrospektywny opis przypadku 3-miesięcznego chłopca ze schyłkową niewydolnością nerek i chłonnokotokiem zlokalizowanym w otrzewnej jako powikłaniem dializoterapii, u którego stosowano Monogen, maltodekstrynę i Lipigen.

Nie odnaleziono badań dla wskazania – deficyt CPT1.

Skuteczność

Deficyty VLCAD, LCHAD

MacDonald 2018

Dzienna objętość spożywanych produktów u pacjentów z deficytem VLCAD wynosiła 500 ml, a u pacjenta z deficytem LCHAD 1800 ml. Procent całkowitego dziennego spożycia energii z analizowanych produktów wynosił u pacjentów z deficytem VLCAD 16-18%, a u pacjenta z deficytem LCHAD ok. 94,5%.

Wszystkie dzieci wymagały karmienia nocnego. Ponadto wszystkie były dodatkowo na diecie doustnej i otrzymywały suplementację olejem orzechowym w celu uzupełnienia niezbędnych kwasów tłuszczowych.

U pacjentów w trakcie badania nie odnotowano żadnych nieprawidłowości w zapisie EEG. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy produktami (Lipistart i Monogen) w zakresie jakichkolwiek pomiarów biochemicznych. Elektrolity i glukoza utrzymywały się w normalnych

zakresach referencyjnych przez cały okres badania klinicznego. Testy czynnościowe wątroby pozostały w zakresie referencyjnym. Poziom kinazy kreatynowej u jednego pacjenta z deficytem VLCAD był wysoki podczas przyjmowania produktu Monogen i uległ obniżeniu podczas stosowania produktu Lipistart. Natomiast u innego pacjenta z deficytem VLCAD poziom kinazy kreatynowej uległ podwyższeniu z wartości 358 IU/l w trakcie stosowania produktu Monogen na 1604 IU/l podczas przyjmowania produktu Lipistart (dzień przed pomiarem pacjentka ćwiczyła na trampolinie). Poziom trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych był wysoki u wszystkich dzieci w trakcie przyjmowania obu produktów.

Deficyt VLCAD

Kim 2018

Opis przypadku 5-miesięcznego dziecka z deficytem VLCAD wykazał:

- po 2 miesiącach stosowania wyłącznie MCT wykazano normalizację pracy serca (frakcja wyrzutowa 78% - poprawa z 48%), łagodny LVH bez wysięku osierdziowego;
- ostatni echokardiogram wykazał prawidłową pracę serca i normalizację masy lewej komory;
- u pacjentki wystąpiły zapalenie płuc, żołądka i jelit, jednak wynikające z nich zaburzenia metaboliczne zostały rozwiązane za pomocą terapii płynami oraz suplementacją MCT.

Sharef 2013

Opis przypadku 7-tygodniowego dziecka z deficytem VLCAD wykazał:

- po rozpoczęciu żywienia produktem Monogen nastąpiła stopniowa poprawa ogólnego stanu zdrowia i funkcji serca;
- ponowna ocena stanu zdrowia w 6. miesiącu życia wykazała wyraźną redukcję poszerzenia lewej komory, zanik płynu w osierdziu, zwiększenie frakcji wyrzutowej do 73% z utrzymującym się przerostem lewej komory i drobną niedomykalnością zastawki mitralnej;
- leki przeciwważowe stopniowo odstawiano i dziecko nie przyjmowało leków od 2. roku życia;
- w wieku 3,5 roku echokardiografia wskazała łagodny koncentryczny przerost lewej komory;
- w wieku 4 lat dziecko rozwijało się normalnie, waga i wzrost były odpowiednie do wieku (90 centyl), stwierdzono normalny rozwój neurologiczny.

Ruiz-Sanz 2001

Opis przypadku 3-tygodniowego dziecka z deficytem VLCAD wykazał, iż 3 miesiące po rozpoczęciu żywienia preparatem Monogen badanie profilu kwasów tłuszczowych wykazało niedobór kwasu linolowego, arachidonowego i dokozaheksaenowego (DHA). Do diety pacjentki wprowadzono odpowiednią ilość oleju sojowego, w celu zapewnienia w diecie większej ilości kwasu linolowego. Analiza przeprowadzona 9 miesięcy później wskazała na poprawę poziomu wszystkich wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Odnotowano poprawę w zakresie wzrostu i masy ciała.

Opis przypadku 3-dniowego dziecka wykazał, że w 10 dobie życia (7 dni od wprowadzenia żywienia preparatem Monogen) odnotowano gwałtowną poprawę obrazu klinicznego. Badanie biochemiczne przeprowadzone w piątym miesiącu życia wskazało na niedobór niezbędnych kwasów tłuszczowych (głównie kwasu linolowego, arachidonowego i DHA). Do diety pacjentki wprowadzono odpowiednią ilość oleju sojowego, w celu zapewnienia w diecie większej ilości kw. linolowego. Analiza profilu lipidowego przeprowadzona po 3 miesiącach wskazała poprawę ilości kwasu linolowego i arachidonowego w surowicy krwi.

Cox 1998

Opis przypadku dziecka z deficytem VLCAD wykazał:

- po wprowadzeniu leczenia pacjentka w dobrym stanie klinicznym została wypisana do domu po 3 tygodniach;
- kardiomiopatia została wyleczona w ciągu 4 lat stosowania diety. Grubość ściany lewej komory zmniejszyła się najbardziej podczas pierwszego miesiąca terapii. Do 4. r.ż. napięcie QRS wróciło do normy, jednak odcinek ST pozostał izoelektryczny, załamek T pozostał odwrócony co pozostaje subtelną anomalią repolaryzacji, która nie ma wyraźnego znaczenia klinicznego;
- od 3. r.ż. dziewczynka doświadcza epizodów zmęczenia fizycznego, które łatwo mija po odpoczynku, węglowodanowym posiłku i/lub ibuprofenie;
- w wieku 7 i 13 mies. rozwój pacjentki mierzony Skalą Bayley'a był prawidłowy;
- w wieku 31 i 48 mies. testy w skali McCarthy'iego zaklasyfikowały zdolności dziewczynki jako normlane lub nadzwyczajne;
- w testach rozwoju intelektualnego pacjentka uzyskała wyniki 116 i 122 (średnia 100, SD 16). Rozwój emocjonalny i społeczny był adekwatny do wieku. Nie stwierdzono problemów behawioralnych.

Brown-Harrison 1996

Opis przypadku 4-miesięcznego dziecka z deficytem VLCAD wykazał:

- 48 godzin po wprowadzeniu produktu Protagen dziecko stało się czujne, uśmiechnięte i prawidłowo zaczęło przyjmować pokarm;
- 48 godzin po wprowadzeniu produktu poziom kinazy kreatynowej uległ obniżeniu z 2255 U/l (przed leczeniem) do 1810 U/l; 24 h później poziom obniżył się do 1670 U/l;
- 72 h po rozpoczęciu żywienia produktem Protagen płynoterapia nie była potrzebna, a stężenie glukozy we krwi wynosiło 80 mg/dl (4,4 mmol/l);
- echokardiogram wykazał, że wysięk osierdziowy został zmniejszony; nastąpiło zmniejszenie pogrubienia komór i zmniejszona echogeniczność endokardium, nasierdza i zastawek serca.

Chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)

Cormack 2004

Zgodnie z wynikami badania u 14 z 18 dzieci (78%) stosujących Monogen odnotowano odpowiedź na leczenie widoczną pod koniec 3 dnia, ze spadkiem średniej objętości płynu z drenażu opłucnej z 17,3 do 6,1 ml/kg/dzień. Całkowity czas trwania chłonnokotoku w grupie Monogenu od dnia diagnozy wynosił od 2 do 36 dni (mediana okresu prowadzenia drenażu 4,5 dnia).

U 4 pacjentów, u których nie odnotowano odpowiedzi na Monogen zmieniono dietę na TPN (żywienie całkowicie pozajelitowe). Dwoje z tych pacjentów uzyskało trwałą poprawę, 1 wymagał podwiązania przewodu piersiowego. 1 pacjent z poważnym upośledzeniem funkcji komorowej serca, u którego nastąpiła ciężka niedomykalność mitralna, wymagająca operacji, zmarł z powodu niewydolności wielonarządowej pomimo wyleczenia chłonnokotoku.

U 82% pacjentów stwierdzono wyższą masę ciała w dniu wypisu w porównaniu z masą ciała ocenioną w dniu zabiegu, natomiast u 18% pacjentów zaobserwowano minimalne zmniejszenie masy ciała (o mniej niż 3%).

U żadnego z dzieci nie doszło do nawrotu chłonnokotoku po przerwaniu terapii Monogenem po 6 tygodniach.

Bellini 2012

Wyniki badania Bellini 2012 wskazują, że u 29 niemowląt, u których zastosowano dietę MCT zaobserwowano zmniejszenie produkcji chłonki. Ogólny stan pacjentów był dobry, z pojedynczymi

przypadkami niewydolności oddechowej i limfangiektazji płucnej. W trakcie fazy follow-up, wszyscy pacjenci stosujący dietę MCT charakteryzowali się dobrą kontrolą chłonkotoku. W badaniu nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych ze stosowaniem mieszanek.

Soo-Kyeong 2018

Opis przypadku dziecka z dysplazją śmiertelną i chłonkobrzuszem wykazał, że po zastosowaniu diety bogatej w średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe obserwowano niemal całkowite ustąpienie chłonkobrzusza (stwierdzone w wyniku ultrasonografii), w związku z czym podtrzymano dietę bogatą w MCT.

Lanneaux 2012

Opis przypadku wykazał:

- u 3-miesięcznego dziecka rozpoczęto dietę niskotłuszczową bogatą w MCT, następnie zastosowano preparat Monogen (90% tłuszczów w formie MCT);
- po 1. dniu żywienia Monogenem pacjenta suplementowano również maltodekstryną oraz preparatem Lipigen (98% MCT), w celu zwiększenia podaży energii;
- zauważono poprawę wyglądu dializatu;
- obserwacja po 10 miesiącach wskazała na prawidłowe parametry wzrostu dziecka.

Autorzy wskazują, że włączenie diety MCT w 24 h po zaobserwowaniu objawów przyniosło bardzo dobre wyniki.

Bezpieczeństwo

Deficyty VLCAD, LCHAD

Wyniki badania MacDonald 2018 wykazały tolerancję wszystkich dzieci na podawane produkty. W trakcie badania jedna dziewczynka z deficytem VLCAD skarżyła się na luźne stolce podczas przyjmowania produktu Lipistart (otrzymała dodatkową porcję produktu, zawierającą 1 g/dzień LCT i 4,8 g/dzień MCT). Pacjent z deficytem CACT miał zaparcie zarówno podczas żywienia Lipistartem, jak i Monogenem, rozwinęła się także u niego infekcja ucha i gastrostomii. Nie raportowano rhabdomiolizy czy bólu mięśni.

Deficyt VLCAD

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawione w opisie serii przypadków Ruiz-Sanz 2001 wykazały:

- pacjent 1: w trakcie okresu obserwacji nie odnotowano epizodów hipoglikemii oraz objawów kardiomiopatii lub problemów neurologicznych;
- pacjent 2: dziecko zmarło w 10. miesiącu życia podczas kryzysu metabolicznego.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. *European Medicines Agency* – EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* – FDA) nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Na stronie WHO (WHO Uppsala Monitoring Centre) odnaleziono zestawienie dotyczące liczby reakcji niepożądanych dla preparatu Monogen. Do rejestru zgłoszono 29 podejrzanych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania tego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych (5), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (3), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (3), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (3) oraz zakażeń i zarażeń (3).

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest niewielka liczba dowodów, dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania produktu Lipistart, a także brak dowodów odnoszących się do stosowania mieszanek wzbogaconych o MCT w populacji pacjentów z deficytem CPT1.

Odnalezione dowody dotyczące zarówno analizowanej technologii, jak i innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stanowią dowody niskiej jakości.

Produkt Lipistart jest przede wszystkim stosowany w chorobach rzadkich i może być stosowany jedynie u dzieci do 10 r.ż., co w znacznym stopniu uniemożliwia przeprowadzenie badań klinicznych nad stosowaniem tego typu produktów. Co więcej wnioskowany produkt stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, w związku z powyższym jego dopuszczenie na rynek nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych.

We włączonych badaniach środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego z modyfikacją składu kwasów tłuszczowych były stosowane jako wyłączne źródło pożywienia jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów. Najczęściej produkty te były wykorzystywane w diecie przez krótki okres lub stanowiły uzupełnienie diety.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Dane dotyczące importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart wskazują, że w okresie lipiec 2016 - czerwiec 2019 sprowadzono łącznie 2 812 opakowań

w analizowanych wskazaniach dla 30 pacjentów, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 380 952 zł.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r poz. 784 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o wydawaniu zgód na refundację śsspż Lipistart roczne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego wyniosą ok. 234 tys. zł. W oszacowaniach uwzględniono stosowanie produktu Lipistart u 17 osób rocznie z wykorzystaniem przeciętnie 53,47 opakowań na pacjenta. Przy przyjęciu wariantu maksymalnego, w którym produkt byłby sprowadzony dla 158 pacjentów roczny koszt dla płatnika publicznego jest wyższy i wyniesie ok. 2,2 mln zł.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne/dokumenty odnoszące się do analizowanych wskazań, wydane przez:

- dot. leczenia deficytów VLCAD, LCHAD:
 - Polska Grupa Ekspertów (PGE) 2014 (Polska);
 - Southeast Regional Genetics Network; Genetic Metabolic Dietitians International (SERN i GMDI) 2019 (Stany Zjednoczone i Świat)
 - British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG) 2013/2017 (Wielka Brytania);
 - European Federation of Neurological Societies (EFNS) 2011 (Europa);
 - Amerykańska grupa ekspertów (AGE) 2010 (USA);
 - Europejska grupa ekspertów (EGE) 2010;
 - Amerykańsko-kanadyjska grupa ekspertów (AKGE) 2009 (USA/Kanada);
- dot. leczenia deficytu CPT1:
 - British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG) 2013 (Wielka Brytania);
- dot. leczenia chłonnokotku (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych):
 - Amerykańska grupa ekspertów (AGE) 2010 (USA);

Deficyt LCHAD i deficyt VLCAD

W wytycznych klinicznych zalecane jest, aby w deficycie LCHAD i VLCAD ograniczyć przyjmowanie tłuszczów, przede wszystkim długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, które częściowo powinny zostać zastąpione przez średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe MCT. U niemowląt należy stosować specjalne mieszanki niskotłuszczowe wzbogacone MCT. Dzieci z LCHAD nie powinny być karmione mlekiem matki. Natomiast w deficycie VLCAD u niemowląt z bezobjawową chorobą dopuszcza się karmienie piersią, jednak dieta ta powinna być uzupełniona mieszankami zawierającymi MCT. U starszych dzieci rekomenduje się dietę z ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zmodyfikowaną o MCT (mieszanki lub olej).

Produkt Lipistart wymieniono w wytycznych BIMDG 2013/2017 oraz AGE 2010.

W wytycznych EGE 2009 jako przykład mieszanek z niską zawartością długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i wysoką zawartością MCT wymieniono Monogen, SHS, Basic-f, Milupę z olejem MCT. W wytycznych AKGE 2009 jako mieszanki maksymalnie wzbogacone o MCT wymieniono Portagen i Monogen.

W obu deficytach równie ważne są regularne posiłki i unikanie długich przerw między nimi.

Deficyt CPT1

Wytyczne BIMDG 2013 wskazują na korzyści wynikającą z suplementacji średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) u wybranych pacjentów z zespołem CPT1 ze znaczącą hepatomegalią, hiperlipidemią lub kwasicą cewkową (np. Lipistart lub Monogen).

Chłonnokotek w jamie opłucnowej

Leczenie żywieniowe chłonnokotoku opłucnowego, występującego jako powikłanie po leczeniu kardiochirurgicznym u dzieci, obejmuje m.in. stosowanie diety o bardzo niskiej zawartości tłuszczu, wzbogaconej o duże ilości triglicerydów o średniej długości łańcucha (np. produkt Lipistart).

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących terapii chłonnobrzusza. Jednak odnaleziono opracowania przeglądowe dotyczące metod leczenia chłonnokotoku: Bhardwaj 2018, Lizaola 2017, Lopez-Gutierrez 2014. W publikacjach tych wskazano na zasadność zastosowania w żywieniu mieszanek niskotłuszczowych zawierających średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT) w celu ograniczenia ilości produkowanej chłonki. Należy zauważyć, iż publikacje te dotyczyły chłonnokotoku ogółem, a więc obejmowały zarówno problem chłonnobrzusza, jak i chłonnokotoku w jamie opłucnowej.

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych dla produktu Lipistart we wskazaniach: chłonnobrzusze, chłonnokotok w jamie opłucnowej, zaburzenia wchłaniania tłuszczów związane z chorobami wątroby, zespół krótkiego jelita, mukowiscydoza, hiperlipoproteinemia typu 1 oraz zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC 2016 – Australia).

Ponadto, odnaleziono informację, że środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Lipistart, MCT procal, Monogen DHA & ARA znajdują się na liście leków stosowanych i finansowanych w programie Dziedzicznych Chorób Metabolicznych, prowadzonego przez Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada (IMD 2018).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.07.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3767.2019.1.SG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonnobrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym, 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 2019 r. poz. 784 z późn. zm.), po otrzymaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 83/2019 z dnia 23 września 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Lipistart we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonnobrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2019 z dnia 23 września 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Lipistart we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonnobrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym
2. Raport nr OT.4311.14.2019 „Lipistart we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonnobrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację”. Data ukończenia: 18 września 2019 r.