



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Lipistart**  
**we wskazaniach:**  
**deficyt LCHAD, deficyt VLCAD,**  
**deficyt CPT1, chłonkobrzusze,**  
**wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym**  
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.14.2019

Data ukończenia: 18 września 2019 r.

## Wykaz skrótów

<b>AOTM/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CPT1</b>	transferaza karnitynowo-palmitynowa typu 1
<b>CT</b>	tomografia komputerowa
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GC-MS</b>	chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>LCHAD</b>	dehydrogenaza 3-hydroksyacilo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych
<b>LCT</b>	długołańcuchowe kwasy tłuszczowe
<b>L VH</b>	przerost lewej komory (ang. <i>Left ventricular hypertrophy</i> )
<b>MCT</b>	średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe
<b>MS/MS</b>	tandemowa spektroskopia mas
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>RTG</b>	Rentgenogram
<b>śsspz</b>	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
<b>Technologia</b>	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
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>USG</b>	Ultrasonografia
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa 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.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>VLCAD</b>	dehydrogenaza acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu
<b>WHO</b>	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 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

**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 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

**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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) 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

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.1.1. Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (deficyt LCHAD).....	7
3.1.2. Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA – bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (deficyt VLCAD) .....	8
3.1.3. Deficyt transferazy karnitynowo-palmitynowej typu 1 (deficyt CPT1).....	9
3.1.4. Chłonkobrzusze .....	10
3.1.5. Wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym .....	11
3.2. Liczebność populacji .....	12
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>16</b>
4.1. Lipistart.....	16
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	16
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>20</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych .....</b>	<b>21</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>26</b>
<b>8. Alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>28</b>
<b>9. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>29</b>
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	29
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
9.3. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa .....	35
9.4. Ograniczenia badań i analizy .....	36
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>37</b>
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	37
<b>11. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>39</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>40</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>44</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>46</b>
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	46
14.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania Lipistart w analizowanych wskazaniach .....	51
14.3. Skład ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i dostępnych alternatyw sprowadzanych w ramach importu docelowego .....	51

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)

24.07.2019

i znak pisma zlecającego

PLD.46434.3767.2019.1.SG

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Lipistart, proszek, puszka à 400 g

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784 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:

- Lipistart, proszek, puszka à 400 g

Do finansowania we wskazaniach:

- deficyt LCHAD;
- deficyt VLCAD;
- deficyt CPT1;
- chłonkobrzusze;
- wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym.

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.07.2019 r., znak PLD.46434.3767.2019.1.SG (data wpływu do AOTMiT: 24.07.2019 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) oraz w związku z 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody 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.

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart, nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Produkt sprowadzany jest zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2019 r. poz. 1252).

Produkt Lipistart podlegał ocenie Agencji w 2013 r. w dwóch wskazaniach: deficyt LCHAD (obecnie oceniane) i hipertriglicerydemia. W związku z powyższym analizę w zakresie wskazania LCHAD ograniczono względem przeglądu wytycznych klinicznych oraz dostępności nowych dowodów naukowych do okresu po dacie wyszukiwania z 2013 r.

#### **Komentarz analityków Agencji**

Analiza literatury w zakresie wskazania wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym wykazała, iż wskazanie to obejmuje nie tyle stan po leczeniu kardiochirurgicznym, a powikłanie operacji wad serca w postaci chłonkotoku w jamie opłucnej. W związku z tym ocenę Lipistartu przeprowadzono dla wskazania chłonkotok w jamie opłucnej.

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### 3.1.1. Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (deficyt LCHAD)

##### Definicja

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.

##### Epidemiologia

Częstość występowania deficytu LCHAD oceniono na 0,8/10 000 na terenie UE. W Finlandii oszacowano tę częstość na 1/62 000 ciąż. 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. Zgodnie z przeprowadzonym badaniem pilotażowym i dostępną prezentacją prof. Wierzby częstość występowania LCHAD na Kaszubach wynosi 1:17 000 urodzeń. W latach 1997 – 2011 rozpoznano LCHAD u 16 dzieci, spośród których 5 zmarło.

##### Etiologia i patogenezą

Deficyt LCHAD dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny. U większości zdiagnozowanych do tej pory pacjentów z deficytem LCHAD, transwersja G1528C w egzonie 15 identyfikowana jest przynajmniej na jednym allelu genu HADHA (65-95% uszkodzonych alleli). Występuje zwykle w okresie niemowlęcym, najczęściej w postaci ataków hipoglikemii wywołanych przedłużonym głodem, wysiłkiem fizycznym bądź infekcją.

##### Obraz kliniczny

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. Choroba wiąże się z występowaniem kardiomiopatii przerostowej i rzadziej rozstrzeniowej. Niewydolność oddechowa może wymagać zastosowania respiratora. Deficyt LCHAD jako jedyny defekt beta-oksydacji wywołuje zmiany na dnie oka w postaci postępującego zwyrodnienia barwnikowego siatkówki. Patomechanizm zmian w narządzie wzroku, które rozwijają się niezależnie od leczenia i prowadzą ostatecznie do utraty wzroku, nie jest poznany.

##### Diagnostyka

Stężenie całkowitej i wolnej karnityny we krwi i moczu jest wyraźnie zmniejszone, a odsetek karnityny związanej estrowo – zwiększony. Wysoki poziom wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy wskazuje na zaburzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. Analiza profilu acylokarnityn w suchej kropli krwi metodą MS/MS jest typowa dla deficytu LCHAD. W moczu obecne są 3-hydroksypochodne kwasów dwukarboksylowych. Zlokalizowanie bloku enzymatycznego wymaga oznaczenia aktywności enzymu w leukocytach lub w hodowli fibroblastów. Poza diagnostyką enzymatyczną w fibroblastach skóry dostępna jest diagnostyka molekularna, gdyż u większości zdiagnozowanych do tej pory pacjentów z deficytem LCHAD, transwersja G1528C w egzonie 15 identyfikowana jest przynajmniej na jednym allelu genu HADHA (65-95% uszkodzonych alleli).

##### Leczenie i rokowanie

Podstawą leczenia jest unikanie przedłużonego głodu oraz odpowiednia dieta. Postępowanie lecznicze w okresach zaostrzeń jest podobne do stosowanego w innych zaburzeniach beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. Chorem podaje się 10% roztwór glukozy dożylnie, aby utrzymać stężenie glukozy powyżej 100 mg% (5,55 mmol/l). To postępowanie zwiększa wyrzut insuliny i w ten sposób przerywa lipolizę (uwalnianie triglicerydów) z tkanek. Drugim efektem stosowania glukozy jest zablokowanie spirali betaoksydacji w mitochondriach mięśni i wątroby. U pacjentów z ustalonym rozpoznaniem stosuje się także suplementację L-karnityną. Wymagane jest ograniczenie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w diecie. Średnio-łańcuchowe trójglicerydy (MCT) są podstawowym źródłem energii pochodzącej z tłuszczów w niedoborach LCHAD.



Źródło: Raport nr: OT.431.2.2017\_MCT\_Procal, orpha.net1, dr hab. J. Wierzba – prezentacja, <https://www.mp.pl/pytania/pediatrics/chapter/B25.QA.18.1.6>.

### 3.1.2. Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA – bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (deficyt VLCAD)

#### Definicja

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

#### Epidemiologia

Szacuje się, iż częstość występowania deficytu VLCAD wynosi ok. 1/40 000 do 1/110 000 żywych urodzeń. Na stronie internetowej orpha.net zamieszczono informację, iż na świecie zostało zareportowanych 400 przypadków deficytu VLCAD (nie podano okresu, w jakim gromadzono powyższe dane). Częstość występowania deficytu w Niemczech wynosi 1/50 000.

Źródło: [http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Ing=EN&Expert=26793](http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=26793)

#### Etiologia i patogeneza

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.

Źródło: orpha.net2

#### Obraz kliniczny

Obraz kliniczny deficytu VLCAD jest zbliżony do obserwowanego w przypadku deficytu LCHAD. Objawy mogą pojawiać się we wczesnym okresie niemowlęcym, w późnym okresie niemowlęcym lub dzieciństwie. U pacjentów mogą wystąpić: hipoglikemia hipoketotyczna, dysfunkcja wątroby, kardiomiopatia, dysfunkcja wątroby bez kardiomiopatii. Objawy zaburzenia  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych ujawniają się w okresach zwiększonego katabolizmu (infekcja, gorączka, stres) oraz niedostatecznego dowozu energii (wymioty, wysiłek fizyczny, nagła operacja).

#### Diagnostyka

Podstawą wstępnego rozpoznania zaburzeń beta-oksydacji kwasów tłuszczowych jest stwierdzenie:

1. hipoglikemii na czczo z nieproporcjonalnie niskim stężeniem ketonów (hipoglikemia hipoketotyczna) i podwyższonym stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy,
2. nieprawidłowego profilu acylokarnityn w suchej kropli krwi w bibule metodą MS/MS (tandemowej spektroskopii mas),
3. nieprawidłowego profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC-MS.

Wartościowym testem przesiewowym służącym ocenie zaburzeń beta-oksydacji jest sprawdzenie stopnia uwalniania dwutlenku węgla lub wody ze znakowanego palmitynianu we krwi obwodowej. Dalsze postępowanie diagnostyczne ma na celu potwierdzenie pierwotnego charakteru zaburzenia beta-oksydacji i lokalizację defektu enzymatycznego. Badania te najlepiej wykonywać w okresie między napadami. Polegają one na oznaczeniu aktywności poszczególnych enzymów w limfocytach lub hodowlach fibroblastów skóry.

#### Leczenie i rokowanie

Postępowanie polega na zapobieganiu hipoglikemii poprzez unikanie przedłużającego się okresu głodu (> 8 - 12 godz.). Obejmuje ono zapewnienie przekąsek węglowodanowych przed snem i intensywne leczenie związanych z infekcjami stanów zmniejszonego przyjmowania pożywienia. Wymagane jest ograniczenie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w diecie. Średnio-łańcuchowe trójglicerydy (MCT) są podstawowym źródłem energii w niedoborach VLCAD. Pacjenci z początkiem objawów występującym we wczesnym okresie niemowlęcym – najczęściej umierają w 1 r.ż. Pacjenci, u których objawy ujawniają się w późnym okresie niemowlęcym, dzieciństwie lub okresie dojrzewania mają dobre rokowanie, pod warunkiem wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Źródło: Raport nr: OT.431.2.2017\_MCT\_Procal



### 3.1.3. Deficyt transferazy karnitynowo-palmitynowej typu 1 (deficyt CPT1)

#### Definicja

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

Źródło: [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

#### Epidemiologia

Deficyt CPT1 jest jednym z najrzadszych zaburzeń utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Według Benett 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](http://orpha.net) rozpowszechnienie deficytu CPT1 wynosi <1/ 1 000 000.

Źródło: Benett 2017, Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2022, [orpha.net](http://orpha.net)

#### Etiologia i patogeneza

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.

Źródło: Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2022, Benett 2017

#### Obraz kliniczny

U pacjentów z deficytem CPT1A występują zagrażające życiu epizody hipoglikemii hipoketotycznej i encefalopatia wątrobowa. Pierwsze objawy pojawiają się pomiędzy 3. a 6. miesiącem życia dziecka, gdy dziecko zaczyna przespiać noce lub karmienie nocne jest rzadsze. Objawy deficytu CPT1A mogą być gwałtowne i obejmować letarg, problemy z karmieniem, mogące prowadzić do ciężkiej hipoglikemii z drgawkami i śpiączką, która nieleczona może skutkować śmiercią. U starszych dzieci tolerancja głodu wzrasta. Niemniej ryzyko rozwoju kryzysu katabolicznego spowodowanego głodem pozostaje wysokie.

Źródło: Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2022, Benett 2017

#### Diagnostyka

Zgodnie z Programem badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2022 w celu diagnozy deficytu CPT1 przeprowadza się badanie przesiewowe z krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS. Ocenie podlegają acylokarnityny: ↑C0, ↑C2, ↑C0/C16+C18; ↓C16, C18, C18:1. Przeprowadza się również analizę kwasów organicznych metodą GC/MS (ocena braku acydurii dwukarboksylowej).

Źródło: Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2022

#### Leczenie i rokowanie

Terapia pacjentów z deficytem CPT1 oparta jest na unikaniu wydłużonych okresów głodzenia. Należy unikać głodzenia dłuższego niż 12 godzin. Zazwyczaj spełnienie tego wymagania może być zrealizowane poprzez zastosowanie diety odpowiedniej dla wieku pacjenta z uwzględnieniem żywienia nocnego. Pacjenci mogą odnieść korzyści ze stosowania diety bogato-węglowodanowej, z ograniczoną zawartością nasyconych kwasów tłuszczowych i suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) i niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych.

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. Dzięki unikaniu głodzenia rokowanie u pacjentów może być bardzo dobre.

Źródło: Benett 2017

### 3.1.4. Chłonnobrzusze

#### Definicja

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

*Źródło: Olivieri 2012, Paradowski 2005*

#### Epidemiologia

Chłonnobrzusze 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.

*Źródło: Olivieri 2012, Paradowski 2005*

#### Etiologia i patogeneza

Patogeneza chłonnobrzusza może być różna. Wyróżnia się chłonnobrzusze wrodzone, będące następstwem urazu, infekcji, postępującego procesu nowotworowego, marskości wątroby, a także pooperacyjne i kardiogenne.

Najczęstszą przyczyną wrodzonego chłonnobrzusza 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 chłonnobrzusza z przypadkami zespołów chorobowych o podłożu genetycznym (np. zespołem Turnera, zespół żółtych paznokci, Zespół Klippel-Trénaunaya oraz u bliźniaków), postuluje się jego genetyczne podłoże.

Według Long 2018 chłonnobrzusze może również występować w przebiegu wrodzonej malrotacji (nieprawidłowego skrętu) jelit.

Rzadszymi przyczynami chłonnobrzusza w populacji pediatrycznej są: rozwój nowotworu, proces zapalny, infekcja pasożytnicza, powiększenie krezkowych węzłów chłonnych, powikłania po radioterapii lub operacji, czy też urazy (zespół dziecka maltretowanego).

W przypadku chłonnobrzusza będącego następstwem nowotworu, węzły chłonne w okolicy jamy brzusznej mogą ulegać uciskowi, zwłóknieniu lub bezpośredniemu zajęciu, co ogranicza swobodny przepływ chłonki, może powodować jej zastój i wskutek wzrostu ciśnienia – wyciek do jamy otrzewnej. Wśród nowotworów najczęstszą przyczyną chłonnobrzusza w populacji ogólnej są chłoniaki (około 50%).

Chłonnok do jamy otrzewnej może być wczesnym (do ok. tygodnia) lub późnym (do kilku tygodni lub miesięcy) powikłaniem przebytej operacji lub zabiegu. W pierwszym przypadku dochodzi zazwyczaj do bezpośredniego uszkodzenia naczyń chłonnych, w drugim – patologia jest wynikiem wytworzonych zrostów i upośledzenia drożności układu chłonnego. Wysięk chłonki do jamy otrzewnej może być także skutkiem ucisku przewodu pierśowego, a także powstania przetoki limfatyczno-otrzewnowej.

*Źródło: Romańska-Kita 2011, Long 2018, Paradowski 2005*

#### Obraz kliniczny

Ze względu na gromadzenie się limfy w jamie otrzewnej występuje powiększenie obwodu brzucha i wzrost ciśnienia w jamie brzusznej, a w konsekwencji zaburzenia w funkcjonowaniu układu pokarmowego i oddechowego (duszności). Pojawiają się wymioty, utrata apetytu, zaburzenia wchłaniania składników pokarmowych, skutkujące niedożywieniem. Może również rozwinąć się przepuklina pachwinowa oraz obrzęk narządów płciowych.

*Źródło: Romańska-Kita 2011, Long 2018, Paradowski 2005*

#### Diagnostyka

W diagnostyce chłonnobrzusza wykorzystuje się nakłucie jamy otrzewnej (paracenteza), USG oraz RTG. Pobraną próbkę płynu z jamy otrzewnej poddaje się dalszej analizie. Charakterystyczna jest dla niego mlecznobiała lub słomkowa barwa (w zależności od diety pacjenta) oraz wysoka zawartość trójglicerydów (>200 mg/ dL) i chylomikronów.

W celu zobrazowania naczyń i węzłów chłonnych mogą zostać wykorzystane limfografia lub limfoscyntygrafia.

*Źródło: Romańska-Kita 2011*

### **Leczenie i rokowanie**

Leczenie zachowawcze chłonnobrzusza ma głównie na celu utrzymanie lub poprawę stanu odżywienia pacjenta oraz zredukowanie przepływu chłonki, poprzez wyeliminowanie z diety pokarmów zawierających trójglicerydy długołańcuchowe, a włączenie do diety trójglicerydów średniołańcuchowych (MCT) lub żywienia pozajelitowego. MCT nie są transportowane z chłonką, więc włączenie ich do diety ogranicza wytwarzanie chłonki.

Do leczenia dietetycznego może zostać włączony oktreotyd – pochodna somatostatyny o podobnych właściwościach farmakologicznych.

Chłonnobrzusze niepoddające się leczeniu dietetycznemu wymaga leczenia chirurgicznego. Może ono polegać na połączeniu uszkodzonego naczynia limfatycznego, wykonaniu połączenia otrzewnowo-żylnego i odprowadzaniu tą drogą chłonki z jamy brzusznej do układu żylnego lub udrożnieniu zablokowanego lub uciskanego naczynia.

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

*Źródło: Olivieri 2012, Romańska-Kita 2011*

## **3.1.5. Wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym**

W niniejszym rozdziale opisany został chłonkotok do jamy opłucnej jako możliwe powikłanie leczenia kardiochirurgicznego. Chłonkotok może wystąpić bowiem po przeprowadzeniu rozległych zabiegów operacyjnych w obrębie klatki piersiowej, do których zaliczają się operacje wrodzonych wad serca.

### **Definicja**

Chłonkotok – wysięk opłucnowy utworzony przez chłonkę – jest rzadkim powikłaniem rozległych zabiegów operacyjnych w obrębie klatki piersiowej, jak również wrodzonym schorzeniem noworodków lub konsekwencją procesów rozrostowych w obrębie klatki piersiowej.

*Źródło: Romanowicz 2018*

### **Epidemiologia**

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

*Źródło: Raport OT.4311.6.2019- Monogen*

### **Etiologia i patogenez**

Zaburzenie spływu chłonki do układu żylnego doprowadza do jej zastoju w naczyniach, ich przepiętnienia i znacznego poszerzenia. Skrajne przeciążenie naczyń chłonnych prowadzi do przedostawania się chłonki do tkanek i następnie do jam: opłucnej, jamy otrzewnej lub osierdzia.

Rozwój chłonkotoku wynika z przedostania się chłonki do jamy opłucnej wskutek braku drożności lub przerwania ciągłości przewodu piersiowego lub dużego naczynia chłonnego. Przyczynami mogą być: wady genetyczne, rozwojowe (np. hipoplazja bądź aplazja przewodu piersiowego) oraz malformacje limfatyczne, nowotwory i guzy śródpiersia (najczęściej chłoniaki). W niniejszym opracowaniu omawiane są powikłania po operacjach w zakresie chirurgii klatki piersiowej.

*Źródło: Romanowicz 2018, Orpha.net*

### **Obraz kliniczny**

Ciężkość objawów chłonkotoku u noworodka zależy od umiejscowienia oraz ilości płynu i waha się od zagrażających życiu objawów ciężkiej niewydolności oddechowej lub tamponady serca, aż do całkowitego braku objawów klinicznych.

*Źródło: Romanowicz 2018, Interna Szczeklika 2017*

### **Diagnostyka**

Obecność płynu w jamach ciała można wykazać różnymi technikami obrazowania, takimi jak badanie radiologiczne (RTG), ultrasonografia (USG) (metoda z wyboru) lub tomografia komputerowa (CT).

W celu pobrania próbki płynu wykonuje się nakłucie opłucnej. Płyn opłucnowy jest mlecznobiały, zawiera chylomikrony, stężenie trójglicerydów wynosi na ogół >110 mg/dl, nie stwierdza się kryształów cholesterolu.

Źródło: Romanowicz 2018, Interna Szczeklika 2017

### Leczenie i rokowanie

Leczenie chłonnokotoku jest przede wszystkim ukierunkowane na leczenie choroby podstawowej, która jest przyczyną wysięku oraz usunięcie mechanicznych konsekwencji istnienia zbiornika płynowego. Możliwe jest zastosowanie leczenia zachowawczego i/lub chirurgicznego.

Postępowaniem z wyboru jest drenaż jamy opłucnej przy jednoczesnym prowadzeniu całkowitego żywienia pozajelitowego, w celu zmniejszenia wytwarzania chłonki. Możliwe jest również włączenie farmakoterapii somatostatyną (lub jej analogiem – oktreotydem) oraz wprowadzenie diety ubogotłuszczowej wzbogaconej o średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (tzw. mieszanki MCT), które nie są transportowane z chłonką.

Leczenie operacyjne jest wskazane w przypadku nieustępującego wypływu chłonki mimo zastosowania leczenia farmakologicznego i żywieniowego, bądź gdy następuje znaczne pogorszenie stanu pacjenta. Najskuteczniejsze jest podwiązanie uszkodzonego naczynia chłonnego w miejscu uwidocznienia przecieku lub bezpośrednie podwiązanie przewodu piersiowego.

W okresie zdrowienia konieczne jest całkowite żywienie pozajelitowe, które zmniejsza produkcję chłonki lub stosowanie doustnej diety ubogotłuszczowej z suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

Źródło: Romanowicz 2018, Interna Szczeklika 2017

## 3.2. Liczebność populacji

W toku postępowania analitycznego Agencja wystąpiła do Ministerstwa Zdrowia o dane dotyczące liczby pacjentów, którzy uzyskali zgodę na import docelowy oraz na refundację produktów Lipistart oraz innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzanych w analizowanych wskazaniach.

W odpowiedzi na zapytanie otrzymano informacje dotyczące importu docelowego:

- środków spożywczych zawierających średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe i długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, będące jednocześnie źródłem białka i węglowodanów tj.:
  - MCT procal sprowadzany dla pacjentów z deficytem LCHAD, VLCAD,
  - MCT Pepdite sprowadzany dla pacjentów z deficytem LCHAD i VLCAD,
  - Monogen sprowadzany dla pacjentów z deficytem LCHAD i VLCAD;
- środków spożywczych będących źródłem białka i węglowodanów, niezawierających tłuszczów tj.:
  - Milupa Basic – f sprowadzany dla pacjentów z wadami serca – po leczeniu kardiochirurgicznym;
- produktów zawierających wyłącznie kwasy tłuszczowe MCT:
  - Liquigen sprowadzany dla pacjentów z deficytem LCHAD,
  - MCT Oil sprowadzany dla pacjentów z deficytem LCHAD, VLCAD, CPT1 oraz wadami serca – w stanie po leczeniu kardiochirurgicznym;
- produktów zawierających wolno przyswajalne węglowodany:
  - Glycosade sprowadzony dla pacjenta z deficytem LCHAD;
- suplementów L-karnityny:
  - L-carnitine Cristaline sprowadzany dla pacjentów z deficytem LCHAD.

Z uwagi na fakt, iż niniejszy raport obejmuje analizę stosowania u pacjentów środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który oprócz MCT jest źródłem białek i węglowodanów, w poniższej tabeli zaprezentowano dane dotyczące liczby pacjentów, dla których sprowadzany jest produkt Lipistart oraz innych złożonych produktów specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Należy zauważyć, iż spośród produktów złożonych jedynie Lipistart sprowadzany jest dla pacjentów ze wszystkimi analizowanymi wskazaniami, pozostałe produkty złożone sprowadzane są jedynie dla pacjentów z deficytem LCHAD i VLCAD. Z przedstawionych poniżej danych wynika, iż MCT procal stanowi najczęściej sprowadzaną mieszankę, jednakże jest on sprowadzany

tylko w dwóch z analizowanych wskazań. Podkreślić należy, że produkt Lipistart w żadnym z analizowanych lat nie był sprowadzany we wszystkich analizowanych wskazaniach.

**Tabela 1 Podsumowanie danych MZ dotyczących liczebności populacji, która uzyskała zgodę na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart i innych produktów złożonych w latach 2016 (lipiec) –2019 (sierpień\*) (data otrzymania pisma: 16.09.2019 r.)**

Nazwa ś.s.s.p.ż.	Postać	Wielkość opakowania	Wskazanie	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Liczba wniosków – refundacja (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba sprowadzonych opakowań	Wiek pacjentów
Lipistart	<b>2016 (lipiec – grudzień)</b>						
	Proszek	puszka 400 g	deficyt VLCAD	9	11	335	0-6
			deficyt LCHAD				
	<b>2017</b>						
	Proszek	puszka 400 g	deficyt VLCAD	13	21	963	0-7
			deficyt LCHAD				
			deficyt CPT1				
			chłonkobrzusze				
	<b>2018</b>						
	Proszek	puszka 400 g	deficyt VLCAD	17	24	909	0-13
			deficyt LCHAD				
			deficyt CPT1				
			wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym				
	<b>2019 (styczeń – czerwiec)</b>						
	Proszek	puszka 400 g	deficyt LCHAD	14	20 (1 w toku)	603	0-7
Deficyt VLCAD							
Wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym							
MCT procal	<b>2016 (lipiec – grudzień)</b>						
	Proszek	16 g, 30 saszetek	deficyt VLCAD	21	23	144	1-23
			deficyt LCHAD				
	<b>2017</b>						
	Proszek	16 g, 30 saszetek	deficyt VLCAD	25	35	309	2-31
			deficyt LCHAD				
	<b>2018</b>						
	Proszek	16 g, 30 saszetek	deficyt VLCAD	27	42	342	2-18
			deficyt LCHAD				
	<b>2019 (styczeń – sierpień)</b>						
	Proszek	16 g, 30 saszetek	deficyt VLCAD	16	16	150	1-29
deficyt LCHAD							
Monogen	<b>2016 (lipiec – grudzień)</b>						
	Proszek	puszka 400g	deficyt VLCAD	10	11	482	0-6
			deficyt LCHAD				
	<b>2017</b>						
	Proszek	puszka 400g	deficyt VLCAD	14	27	1 289	0-7
deficyt LCHAD							
<b>2018</b>							

Nazwa ś.s.s.p.ż.	Postać	Wielkość opakowania	Wskazanie	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Liczba wniosków – refundacja (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba sprowadzonych opakowań	Wiek pacjentów	
	Proszek	puszka 400g	deficyt VLCAD	20	38	1 828	0-8	
			deficyt LCHAD					
	<b>2019 (styczeń – sierpień)</b>							
	Proszek	puszka 400g	deficyt VLCAD	13	17	1 065	1-8	
deficyt LCHAD								
<b>MCT Pepdite</b>	<b>2016 (lipiec – grudzień)</b>							
	Proszek	puszka 400 g	deficyt VLCAD	2	4	192	2	
			deficyt LCHAD					
	<b>2017</b>							
	Proszek	puszka 400 g	deficyt VLCAD	4	5	243	3-4	
			deficyt LCHAD					
	<b>2018</b>							
	Proszek	puszka 400 g	deficyt VLCAD	3	4	144	0-4	
			deficyt LCHAD					
	<b>2019 (styczeń – sierpień)</b>							
Brak sprowadzenia								

\*dane dotyczące produktu Lipistart przekazano we wcześniejszym piśmie; dane obejmowały krótszy okres lipiec 2016 – czerwiec 2019 r.

W załączeniu do zlecenia MZ przekazało również dane dotyczące importu docelowego produktu Lipistart za okres lipiec 2016 – czerwiec 2019 r. Z danych tych wynika, iż liczba pacjentów, których dotyczyły wnioski o zgodę na import docelowy w latach 2016 – czerwiec 2019 stopniowo wzrasta. Największa liczba pacjentów, dla których zgłoszono zapotrzebowanie na produkt Lipistart obejmowała pacjentów z deficytem LCHAD (8-13 osób rocznie; dane nieprzedstawione w tabeli). W przypadku deficytu CPT1, chłonnobrzusza oraz stanu po leczeniu kardiochirurgicznym w okresie trzech analizowanych lat rozpatrywano wnioski dotyczące pojedynczych pacjentów.

**Tabela 2. Podsumowanie danych MZ dotyczących liczebności populacji, dla której sprowadzono Lipistart w latach 2016 (lipiec) – 2019 (czerwiec)**

Lata	Wskazanie	Nazwa produktu	Liczba wniosków o import docelowy	Liczba zgód na import docelowy	Liczba unikalnych numerów PESEL (we wnioskach)	Wiek pacjentów (lata; zakres)
07.2016-06.2019	Deficyt LCHAD	Lipistart	65	61	2016 – 9 2017 – 13 2018 – 17 2019 – 14	0-8
	Deficyt VLCAD		8	8		0-6
	Deficyt CPT1		5	5		4-6
	Chłonnobrzusze		1	1		0
	Wady serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym		2	1 (1 w toku)		1-13
<b>Razem</b>			<b>81</b>	<b>76</b>	<b>nd</b>	<b>nd</b>

LCHAD – deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długłańcuchowych kwasów tłuszczowych, VLCAD – deficyt dehydrogenazy, CPT1 – transferaza karnitynowo-palmitynowa typu 1, MCT – średniolańcuchowe kwasy tłuszczowe.

W ramach prac nad raportem otrzymano również informacje od Konsultanta krajowego – prof. dr hab. Jolanty Sykut-Cegielskiej. Opinię eksperta na temat liczebności populacji z deficytem LCHAD, deficytem VLCAD, deficytem CPT1, chłonnobrzuszem oraz stanem po operacjach kardiochirurgicznych wad serca przedstawia tabela poniżej.



**Tabela 3 Liczebność populacji zgodnie z opinią ekspertów**

<b>Wskazanie</b>	<b>Prof. dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie Pediatrii Metabolicznej Instytut Matki i Dziecka w Warszawie
Deficyt LCHAD	3-5
Deficyt VLCAD	5-7
Deficyt CPT1	0-1
Chłonkobrzusze	Brak odpowiedzi
Wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym	Brak odpowiedzi

LCHAD – deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, VLCAD – deficyt dehydrogenazy Acylo-CoA – bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych; CZD – Centrum Zdrowia Dziecka

Szczegółowe zestawienie składu produktów zawierających kwasy tłuszczowe MCT przedstawiono w załączniku 14.3.

### **Komentarz analityków Agencji**

Bazując na informacjach otrzymanych z MZ, wskazujących na rosnącą liczbę pacjentów (4 pacjentów więcej w 2018 r. względem 2017 r.), dla których produkt Lipistart jest sprowadzany, można wnioskować, iż leczenie analizowanym produktem w 2019 r. może otrzymywać ponad 17 pacjentów. Dane uzyskane od MZ pozwalają stwierdzić, iż lek jest sprowadzany przede wszystkim w dwóch wskazaniach: deficyt LCHAD, VLCAD. W pozostałych wskazaniach zgodę na sprowadzenie leku w okresie trzech lat uzyskały jedynie pojedyncze osoby. Według prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej populacja ta obejmuje kilkanaście osób (max. 14 osób z deficytem LCHAD, VLCAD i CPT1).



## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Lipistart

#### Status rejestracyjny i refundacyjny

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

W tabeli poniżej przedstawiono informację o wnioskowanym produkcie na podstawie informacji dostępnych na stronie producenta (Nestlé Health Science).

**Tabela 4. Informacje dotyczące środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart**

Nazwa produktu	Lipistart
Podmiot odpowiedzialny	VitaFlo (Nestlé S.A.)
Postać farmaceutyczna i droga podania	Proszek do rozpuszczenia w wodzie i podawania doustnego.
Opakowanie	Puszka 400 g
Skład jakościowy i ilościowy	Produkt złożony zawierający tłuszcze: MCT i LCT, węglowodany, białko, witaminy i składniki mineralne (szczegóły podano w zał. 14.3).
Wskazania do stosowania	Stosowany w celu dietetycznego leczenia 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.
Dawkowanie	Zgodnie z zaleceniem lekarza lub dietetyka, przy uwzględnieniu wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
Ostrzeżenia	Należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza. Wyłącznie do podawania wewnętrznego. Niewłaściwy dla osób z nietolerancją laktozy, białek mleka krowiego lub soi. Stosowanie jako jedyne źródło pożywienia zalecane tylko do 12 mies. życia. Nie stosować w przypadku niedoboru dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD).
Mechanizm działania	Nie wymieniono.

[https://www.nestlehealthscience.co.uk/asset-library/documents/vitaFlo/datacards%202018%20-%202019/10383\\_dc4\\_uk\\_0717%20lipistart%20app.pdf](https://www.nestlehealthscience.co.uk/asset-library/documents/vitaFlo/datacards%202018%20-%202019/10383_dc4_uk_0717%20lipistart%20app.pdf) (data dostępu: 26.08.2019 r.)

MCT – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe; LCT – długołańcuchowe kwasy tłuszczowe.

#### Komentarz analityków Agencji

Produkt Lipistart jest przeznaczony do stosowania w leczeniu zaburzeń, w których zalecane jest wysokie spożycie średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) oraz niskie spożycie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT). Lipistart zawiera kompletny zestaw składników odżywczych. W odróżnieniu od innych dostępnych w ramach importu docelowego produktów złożonych zawiera on L-karnitynę i taurynę.

### 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt Lipistart podlegał ocenie Agencji w 2013 r. w dwóch wskazaniach: deficyt LCHAD (obecnie oceniane) i hipertriglicerydemia. Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne dla wydawania zgody na refundację produktu Lipistart w analizowanych wskazaniach.

Jako uzasadnienie powyższych decyzji wskazano m.in., iż wśród rekomendacji klinicznych jednym z zaleceń jest stosowanie dietetycznych środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego z niską zawartością trójglicerydów długołańcuchowych, a zawierających trójglicerydy średniołańcuchowe.

Ocenie Agencji podlegały również inne produkty stosowane u pacjentów wymagających zwiększonej podaży średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych: MCT Oil m.in. we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD,

deficyt CPT1, powikłania po zabiegach kardiochirurgicznych, MCT Pepdite we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, Monogen we wskazaniach: deficyt LCHAD i VLCAD, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych) oraz MCT procal we wskazaniach deficyt LCHAD i deficyt VLCAD. Rekomendacje Prezesa oraz Stanowiska Rady Przejrzystości w zakresie refundacji ww. produktów w analizowanych wskazaniach były pozytywne (poza rekomendacją Prezesa z 2017 r. dla MCT procal).

**Tabela 5. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące produktów MCT**

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
Lipistart	<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT</b> nr 131/2013 z dnia 23 września 2013 r.	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację ś.s.s.p.ż. Lipistart (...) we wskazaniach: (...) <b>deficyt LCHAD</b> (...).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji (...) uważa, że brak jest przesłanek do odmowy wydawania zgód na refundację jednego z dietetycznych ś.s.s.p.ż. z niską zawartością LCT, a zawierających MCT. Rekomendacje międzynarodowe zalecają ich stosowanie bez wskazywania konkretnego produktu. Badania kliniczne dotyczące skuteczności preparatu Lipistart (...), w ocenianych wskazaniach nie są dostępne ze względu na bardzo małą liczbę chorych. Jednak z polskiej praktyki klinicznej wynika, że u części chorych z deficytem LCHAD i z niewystarczającą tolerancją oleju MCT, Lipistart może stanowić lepszy wybór w leczeniu dietetycznym. Zarówno publikacje, jak i dotychczasowe doświadczenia, wskazują na bezpieczeństwo stosowania diety bogatej w MCT (...). Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że import docelowy produktu Lipistart dotyczy małej liczby chorych (...) z deficytem LCHAD, finansowanie przedmiotowego środka spożywczego ze środków publicznych należy uznać za zasadne.</p>
	<b>Stanowisko Rady Przejrzystości</b> nr 203/2013 z dnia 23 września 2013 r.	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> wydawanie zgody na refundację ś.s.s.p.ż. Lipistart we wskazaniach (...) <b>deficyt LCHAD</b> (...).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ze względu na bardzo małą liczbę chorych brak jest badań klinicznych dotyczących skuteczności preparatu Lipistart (...). Wśród rekomendacji klinicznych jednym z zaleceń jest stosowanie dietetycznych ś.s.s.p.ż. z niską zawartością trójglicerydów długołańcuchowych, a zawierających trójglicerydy średnio-łańcuchowe, jednak bez wskazywania konkretnego produktu. Brak jest zatem przesłanek do wyboru lub odrzucenia jednego z nich (...). Z doświadczeń klinicznych opartych na leczeniu ki ku pacjentów w Polsce wynika, że u części chorych z deficytem LCHAD i z niewystarczającą tolerancją oleju MCT, Lipistart może stanowić lepszy wybór w leczeniu dietetycznym. Z dostępnych danych wynika, że import docelowy tego produktu dotyczyłby bardzo niewiele kiej liczby chorych.</p>
MCT procal	<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT</b> nr 53/2019 r. z dnia 18 lipca 2019 r.	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Procal we wskazaniach: <b>deficyt LCHAD, deficyt VLCAD</b> (...).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W jednośrodkowym badaniu otwartym I fazy MacDonald 2018, przeprowadzonym w populacji dzieci z deficytami LCHAD, VLCAD oraz CACT wykazano podobną skuteczność produktu Monogen (o zbliżonym składzie do MCT procal (...)) w wyżej wymienionych wskazaniach w porównaniu z produktem Lipistart.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu deficytów LCHAD i VLCAD zalecają stosowanie diety z ograniczeniem LCT, z jednoczesną suplementacją MCT.</p>
	<b>Stanowisko Rady Przejrzystości</b> nr 55/2019 z dnia 1 lipca 2019 r.	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> wydawanie zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego MCT procal we wskazaniach: <b>deficyt LCHAD, deficyt VLCAD</b> (...).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne są jedynie bardzo skromne dane kliniczne dotyczące wnioskowanych wskazań. W jednośrodkowym, badaniu klinicznym MacDonald 2018, przeprowadzonym w populacji z deficytami LCHAD, VLCAD oraz CACT wykazano podobną skuteczność produktu Monogen (o zbliżonym składzie do MCT procal (...)) w wymienionych wskazaniach w porównaniu z produktem Lipistart, nie odnotowano nieprawidłowości w zapisie EEG, nie stwierdzono także różnic w zakresie parametrów biochemicznych.</p> <p>Odnalezione rekomendacje kliniczne (...) dotyczące deficytu VLCAD i deficytu LCHAD zalecają ograniczenie przyjmowania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, które częściowo powinny zostać zastąpione przez średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe MCT.</p> <p>Zdaniem ekspertów klinicznych MCT procal jest przydatny w populacji z deficytami LCHAD, VLCAD w sytuacjach wymagających dodatkowej podaży energii, np. przed wysiłkiem fizycznym.</p>
	<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT</b> nr 29/2017 r. z dnia 17 maja 2017 r.	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal (...) we wskazaniach: <b>deficyt LCHAD i deficyt VLCAD</b>.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji (...) uważa, że wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz oszacowanie kosztów związanych z ocenianą technologią nie uzasadniają wydawania zgód na refundację (...). Prezes ma na uwadze, że dostępność dowodów może być ograniczona z uwagi na rzadkie rozpowszechnienie choroby w populacji, jednak dla żadnej z wnioskowanych jednostek chorobowych nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Tym samym niemożliwe jest też jakiegokolwiek odniesienie się do stosunku korzyści i ryzyka stosowania ocenianego środka.</p>

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
	<b>Stanowisko Rady Przejrzystości</b> nr 47/2017 z dnia 15 maja 2017 r.	Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> wydawanie zgody na refundację w ramach importu docelowego dla ś.s.s.p.ż. MCT procal (...) we wskazaniu: <b>deficyt LCHAD i deficyt VLCAD</b> przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. <u>Uzasadnienie:</u> Wytyczne zalecają całą klasę produktów nie wspominając o MCT procal. Z uwagi na małą liczbę chorych wpływ finansowania tej technologii na budżet będzie znikomy.
MCT Pepdite	<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT</b> nr 41/2018 z dnia 27 kwietnia 2018 r.	Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Pepdite, proszek, opakowanie á 400 g we wskazaniach: <b>deficyt LCHAD, deficyt VLCAD</b> . <u>Uzasadnienie:</u> Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne w omawianych wskazaniach zalecają stosowanie diety niskotłuszczowej, która polega na zmniejszonej podaży tłuszczu i zwiększonej podaży węglowodanów. Oceniany środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż), dzięki odpowiednim proporcjom makroskładników, może stanowić uzupełnienie zbilansowanej diety. Istotnym aspektem wpływającym na pozytywną rekomendację Prezesa Agencji jest fakt, że produkt ten stosowany będzie głównie w populacji pediatrycznej, w której utrzymanie zbilansowanej diety może być utrudnione. Oceniany produkt leczniczy może zatem stanowić poszerzenie dostępnych opcji żywieniowych dla wskazanej grupy pacjentów.
	<b>Stanowisko Rady Przejrzystości</b> nr 42/2018 z dnia 23 kwietnia 2018 r.	Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Pepdite, proszek, opakowanie á 400 g, we wskazaniach: <b>deficyt VLCAD, deficyt LCHAD</b> , dla dzieci, które nie tolerują dostępnych w Polsce preparatów MCT i mają jednocześnie alergię na mleko krowie. <u>Uzasadnienie:</u> Dzieci z deficytem LCHAD i VLCAD wymagają suplementacji MCT, co potwierdzają zalecenia wielu towarzystw międzynarodowych. Produkt MCT Pepdite znajdzie zastosowanie u dzieci nietolerujących dostępnych w Polsce preparatów MCT (obecnie najczęściej stosowany jest Bebilon Pepti MCT) i białek mleka krowiego, jako alternatywa preparatu MCT Oil.
MCT Oil	<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT</b> nr 27/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 r.	Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację ś.s.s.p.ż. MCT Oil (...) we wskazaniach: <b>deficyt LCHAD; deficyt VLCAD; (...); deficyt CPT1; (...); powikłania po zabiegach kardiochirurgicznych</b> . <u>Uzasadnienie:</u> Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne w omawianych wskazaniach zalecają stosowanie diety niskotłuszczowej, (...). Oceniany ś.s.s.p.ż., dzięki odpowiednim proporcjom makroskładników, może stanowić uzupełnienie zbilansowanej diety. Istotnym aspektem wpływającym na pozytywną rekomendację Prezesa Agencji jest fakt, że produkt ten stosowany będzie głównie w populacji pediatrycznej, w której utrzymanie zbilansowanej diety może być utrudnione. Oceniany produkt leczniczy może zatem stanowić poszerzenie dostępnych opcji żywieniowych dla wskazanej grupy pacjentów.
	<b>Stanowisko Rady Przejrzystości</b> nr 28/2018 z dnia 26 marca 2018 roku	Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> wydawanie zgód na refundację, w ramach importu docelowego, ś.s.s.p.ż. MCT Oil (...), we wskazaniach: <b>deficyt LCHAD, deficyt VLCAD (...); deficyt CPT1 (...), powikłania po zabiegach kardiochirurgicznych</b> , pod warunkiem ograniczenia jego finansowania do populacji dziecięcej. <u>Uzasadnienie:</u> Wytyczne kliniczne zalecają, aby w deficycie LCHAD i VLCAD u niemowląt stosować specjalne mieszanki niskotłuszczowe wzbogacone MCT. Natomiast u starszych rekomenduje się dietę z ograniczeniem długołańcuchowych tłuszczu, zmodyfikowaną o MCT (mieszanki lub olej). (...) Wszyscy eksperci wyrazili pozytywne opinie odnośnie do finansowania produktu MCT Oil zwracając uwagę na pozytywny efekt tej terapii (...).
Monogen	<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT</b> nr 52/2019 z dnia 8 lipca 2019 r.	Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Mongen we wskazaniach: <b>deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, (...), chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych) (...)</b> . <u>Uzasadnienie:</u> W jednoośrodkowym badaniu klinicznym MacDonald 2018, przeprowadzonym w populacji dzieci z deficytem LCHAD, VLCAD oraz CACT wykazano podobną użyteczność produktu w wyżej wymienionych wskazaniach w porównaniu z produktem Lipistart, nie odnotowano nieprawidłowości w zapisie EEG, nie stwierdzono także różnic w zakresie parametrów biochemicznych. Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu deficytów LCHAD, VLCAD (...) zalecają stosowanie diety z ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT), z jednoczesną suplementacją MCT. W badaniu Izzard 2007 przeprowadzonym u pacjentów z chłonkotokiem wykazano, że stosowanie preparatu Monogen skutkuje wcześniejszym zamknięciem przetoki w porównaniu do pacjentów, którzy żywieni byli dietą o obniżonej zawartości długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i jedynie suplementowaną Monogenem. W badaniu Cormack 2004, przeprowadzonym w populacji z chłonkotokiem po zabiegu kardiochirurgicznym, odpowiedź na leczenie stwierdzono u 78% pacjentów żywionych Monogenem. Wytyczne kliniczne w leczeniu chłonkotoku 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 MCT.

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
	<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2019 z dnia 1 lipca 2019 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> wydawanie zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Monogen, we wskazaniach: <b>deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, (...) chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych) (...)</b>.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne bardzo skromne dane kliniczne, wytyczne kliniczne i opinie ekspertów wskazują, że preparat Monogen może być użyteczny w długoterminowym postępowaniu dietetycznym u dzieci z deficytami LCHAD, VLCAD, (...), jak również w chłonkotoku. Brak jest danych dotyczących stosowania preparatu w innych wskazaniach wyszczególnionych we wniosku, jednakże zdaniem ekspertów może on służyć uzupełnieniu dietetycznemu we wszystkich przypadkach wymagających leczenia dietą ketogeniczną np. w mitochondrialnej kardiomiopatii z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego, może służyć jako źródło tłuszczu MCT w celu uzyskania pożądanego stosunku ketogenicznego, a także przejściowo w sytuacjach wymagających żywienia przez sondę dożołądkową lub stomię lub jako dodatkowy posiłek nocny w stanach niewyrównania metabolicznego lub niedożywienia.</p>
	<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 181/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Monogen (dieta eliminacyjna), we wskazaniach: <b>deficyt LCHAD, deficyt VLCAD</b>.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ze względu na rzadkie występowanie choroby brak jest badań wysokiej jakości potwierdzających skuteczność poszczególnych produktów leczniczych stosowanych w praktyce klinicznej we wnioskowanym wskazaniu (...). Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej wskazują na zasadność stosowania wnioskowanej technologii u pacjentów z rozpatrywanymi wskazaniami (...) Produkty lecznicze stosowane u chorych z deficytem LCHAD albo deficytem VLCAD, należą do jednej kategorii, ale różnią się od siebie składem jakościowym i ilościowym. Eksperti kliniczni podkreślają, że dobór preparatu powinien być uzależniony od wieku, stanu klinicznego i tolerancji produktu przez pacjenta. Z danych wynika, że import docelowy produktu leczniczego Monogen dotyczy niewielkiej liczby chorych.</p>
	<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 231/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Monogen (dieta eliminacyjna), we wskazaniach: <b>deficyt LCHAD, deficyt VLCAD</b>.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Jednym z zaleceń zawartych w rekomendacjach klinicznych (...) jest stosowanie dietetycznych ś.s.s.p.ż. z niską zawartością LCT, a zawierających MCT. W rekomendacjach brak jest wskazania konkretnego produktu (...). Produkty lecznicze stosowane u chorych z deficytem LCHAD albo deficytem VLCAD, należą do jednej kategorii, ale różnią się od siebie składem jakościowym i ilościowym. Brak jest przesłanek do wyboru tylko jednego z nich. Eksperti kliniczni podkreślają, że dobór preparatu powinien być uzależniony od wieku, stanu klinicznego i tolerancji produktu przez pacjenta. Dostępne publikacje wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania diety bogatej w MCT i ubogiej w LCT. Z danych wynika, że import docelowy produktu leczniczego Monogen dotyczyłby niewielkiej liczby chorych.</p>

Ś.s.s.p.ż. – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji, LCHAD – deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, VLCAD – deficyt dehydrogenazy Acylo-CoA – bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, MCT – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad analizą Agencja otrzymała 1 opinię ekspercką od prof. dr hab. Jolanty Sykut-Cegielskiej. Ekspertka wskazała, że preparat Lipistart charakteryzuje się odpowiednim składem i wartością odżywczą dla zastosowania w postępowaniu dietetycznym w analizowanych wskazaniach, stanowi pełnowartościowe pożywienie, dostarczające białka, węglowodanów, tłuszczów, witamin i składników mineralnych dla niemowląt i uzupełniająco dla małych dzieci. W odniesieniu do wskazań chłonnokbrzusze oraz wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym, preparat ten może być stosowany w pojedynczych przypadkach w sposób nieciągły, ale zasadność jego podania powinna być rozważona indywidualnie dla każdego pacjenta i zatwierdzona przez konsultanta właściwego dla danej dziedziny. W przypadku deficytu LCHAD, VLCAD oraz CPT1 postępowanie dietetyczne polegające na redukcji spożycia LCT trwa całe życie.



## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Tripdatabase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- strony towarzystw naukowych:
  - <http://www.epilepsy.org.pl/>, <http://epilepsy.org.nz/>,
  - Indian Academy of Pediatrics - Expert Committee on Pediatric Epilepsy,
  - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych,
  - Royal Collage of Paediatrics and Child Health,
  - International League Against Epilepsy (ILAE),
  - Child Neurology Society,
  - American Academy of Neurology,
  - American Epilepsy Society,
- European Paediatric Neurology Society;
- google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 6 – 9.09.2019 r. Ograniczono się do wytycznych opublikowanych w języku polskim i angielskim. Wyszukiwanych rekomendacji nie ograniczano czasowo ze względu na fakt, iż dotyczą chorób rzadkich. Wyszukiwanie ograniczono do populacji dziecięcej ze względu na fakt, iż produkt Lipistart jest przeznaczony do stosowania u dzieci do 10. roku życia.

Wyszukiwanie przeprowadzono dla wskazań: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonkotok, w tym chłonkobrzusze i chłonkotok w jamie opłucnowej.

- Deficyt LCHAD i deficyt VLCAD

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych różnych organizacji: SERN i GMDI 2019, BMIDG 2013/2017, EFNS EBN 2011, EGE 2009, AGE 2010, AKGE 2009 dotyczące deficytu VLCAD i deficytu LCHAD. Odnaleziono również polski program wczesnej stymulacji laktacji dla ośrodków neonatologicznych i położniczych III poziomu referencyjnego z 2014 r., w którym wskazano szczególne zalecenia dotyczące żywienia niemowląt z zaburzeniami oksydacji kwasów tłuszczowych.

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.

- Deficytu CPT1

Odnaleziono 1 opracowanie rekomendacji klinicznych dla deficytu 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).

- Chłonnokobrusze

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących terapii chłonnokobrusza. W związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu informacji z najnowszych opracowań przeglądowych dotyczących 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 chłonnokobrusza, jak i chłonnokotoku w jamie opłucnowej.

- Chłonnokotok w jamie opłucnowej

Odnaleziono 1 opracowanie rekomendacji klinicznych dotyczące leczenia chłonnokotoku u dzieci z wrodzonymi wadami serca. 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).

**Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanych wskazaniach**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Deficyty LCHAD, VLCAD</b>	
<p><b>PGE 2014 (Polska)</b></p>	<p>Program wczesnej stymulacji laktacji dla ośrodków neonatologicznych i położniczych III poziomu referencyjnego. W zaburzeniach oksydacji kwasów tłuszczowych pod nadzorem specjalistycznym możliwe jest częściowe karmienie mlekiem kobiecym, które jest uzupełnione odpowiednio dobranym specjalnym preparatem mlekozastępczym. Wskazany jest preparat uzupełniający niskotłuszczowy, ew. MCT, dobrany indywidualnie do potrzeb.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>  <i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p><b>SERN i GMDI 2019 (Stany Zjednoczone i Świat)</b></p>	<p><b>VLCAD</b></p> <p>Terapia niedoboru VLCAD zależy od stopnia niedoboru enzymu i zazwyczaj opiera się na ograniczeniu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w diecie, suplementacji średniołańcuchowych triglicerydów oraz unikaniu zbyt długich przerw w jedzeniu.</p> <p>Wszyscy chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem VLCAD powinni unikać długotrwałych przerw w jedzeniu, bez względu na ciężkość choroby. Sugerowana przerwa pomiędzy posiłkami jest różna w zależności od wieku pacjenta. Noworodki powinny być karmione w odstępach 3-4 godzinnych. Przerwa nocna w żywieniu niemowląt w wieku 9-12 miesięcy powinna mieścić się w zakresie 8-10 godzin. Maksymalna przerwa nocna u dzieci powyżej 12 miesięcy powinna mieścić się w zakresie 10-12 godzin. Dorośli powinni przed snem spożywać przekąskę zawierającą węglowodany złożone. Zalecana jest suplementacja średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT).</p> <p>W przypadku podejrzenia deficytu VLCAD u niemowląt należy zachować środki ostrożności do czasu potwierdzenia diagnozy. Niemowlęta asymptomatyczne mogą być karmione piersią lub mlekiem modyfikowanym bez jednoczesnej suplementacji MCT, jeśli są przestrzegane odpowiednie środki ostrożności.</p> <p>Dzienne spożycie białka u osób z deficytem VLCAD powinno być wyższe niż to zalecane dla wieku.</p> <p>Przy ustalaniu zaleceń żywieniowych dotyczących składu tłuszczu w diecie należy wziąć pod uwagę wiek, ciężkość choroby i historię kliniczną pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przy ustalaniu diety należy dążyć do osiągnięcia odpowiedniego do wieku dziennego spożycia tłuszczów, jednak go nie przekraczać.</li> <li>• U osób z łagodną postacią deficytu VLCAD, nie ma potrzeby zamiany w diecie LCT na MCT, dopóki pacjent pozostaje asymptomatyczny.</li> <li>• U osób z umiarkowaną postacią deficytu VLCAD, spożycie LCT powinno wynosić 15-30% dziennego zapotrzebowania energetycznego w zależności od wieku, stopnia ciężkości choroby oraz historii klinicznej pacjenta.</li> <li>• U osób z ciężką postacią deficytu VLCAD, spożycie LCT powinno być ograniczone do 10-15% dziennego zapotrzebowania energetycznego w zależności od wieku, stopnia ciężkości choroby oraz historii klinicznej pacjenta.</li> <li>• Ograniczenie dziennego spożycia LCT poniżej 10% może nie przynieść dodatkowej korzyści klinicznej, nawet u osób z ciężkim fenotypem.</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Po określeniu zapotrzebowania pacjenta na LCF należy dodać do diety suplementację MCT by pokryć całkowite zapotrzebowanie na tłuszcze.</li> </ul> <p>Karmienie piersią powinno być podtrzymywane u dzieci z deficytem VLCAD z uwzględnieniem następujących wskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U asymptomatycznych dzieci z łagodną postacią deficytu VLCAD dozwolone jest karmienie piersią bez suplementacji MCT, tak długo dopóki mleko kobiece pokrywa zapotrzebowanie energetyczne oraz przybieranie dziecka na masie jest prawidłowe.</li> <li>• Dzieci z umiarkowaną postacią deficytu VLCAD, bez objawów choroby mogą być karmione mlekiem kobiecym. Warto rozważyć suplementację środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia żywieniowego ubogimi w LCT i bogatymi w MCT.</li> <li>• Dzieci z ostrym deficytem VLCAD, u których nie występują objawy podstawowym źródłem pożywienia powinny być preparaty medyczne ubogie w LCT i bogate w MCT.</li> <li>• U dzieci z objawami deficytu VLCAD w zależności od nasilenia objawów można rozważyć częściowe karmienie mlekiem kobiecym w połączeniu z suplementacją środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego ubogich w LCT i jednocześnie bogatych w MCT.</li> <li>• Jeśli karmienie piersią zostało przerwane podczas dekompensacji metabolicznej, należy rozważyć ponowne wprowadzenie karmienia piersią po ustabilizowaniu stanu dziecka oraz gdy mleko matki pokrywa zapotrzebowanie energetyczne dziecka.</li> <li>• Należy rozważyć, dostosowane do wieku i stopnia ciężkości choroby ograniczenie LCF w diecie z jednoczesną suplementacją niezbędnych kwasów tłuszczowych. Należy zwracać uwagę na źródła tłuszczu, aby umożliwić dostarczenie właściwej ilości niezbędnych, nienasyconych kwasów tłuszczowych w diecie. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aby unknąć deficytów niezbędnych kwasów tłuszczowych u dzieci ograniczających spożycie LCT i suplementujących MCT wskazane jest przyjmowanie środków spożywczych zawierających kwas arachidonowy (ARA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA).</li> <li>• Dla osób wymagających dodatkowych źródeł niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych w celu normalizacji profilu kwasów tłuszczowych, do diety należy dodać źródła pokarmu, w tym oleje o wyższych stężeniach kwasu linolowego (LA) i kwasu <math>\alpha</math>-linolenowego (ALA).</li> <li>• Spożycie kwasu linolowego powinno stanowić 3–6% całkowitego zapotrzebowania energetycznego, a kwasu <math>\alpha</math>-linolenowego 0,5–1,2% całkowitej energii do normalizacji profilu niezbędnych kwasów tłuszczowych w osoczu lub czerwonych krwinkach.</li> <li>• Jeśli stężenie DHA w osoczu jest nieprawidłowe mimo modyfikacji diety, należy rozważyć suplementację DHA.</li> <li>• Jeśli suplementacja DHA jest niezbędna, zalecane dawki dla dzieci wynoszą 60 mg/dzień lub 100 mg/dzień w zależności od wieku.</li> </ul> </li> </ul> <p>Suplementacja niegotowaną skrobią kukurydzianą w nocy nie jest wskazana w leczeniu deficytu VLCAD, ponieważ hipoglikemia nie rozwija się u asymptomatycznych pacjentów jeśli unka się wysiłku fizycznego i głodówek oraz pokrywane jest dzienne zapotrzebowanie energetyczne. Aby zapobiec długiemu okresowi głodu zalecane są złożone węglowodanowe przekąski. U osób z ciężkim fenotypem choroby, nietolerujących długiego głodzenia w nocy zalecane jest wdrożenie nocnego karmienia dojelitowego, w sytuacji gdy węglowodanowa przekąska nie jest wystarczająca.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>  <i>Siła zaleceń: brak informacji</i></p>
<b>BIMDG 2013/2017</b> <b>(Wielka Brytania)</b>	<p>LCHAD i VLCAD</p> <p>Leczenie niemowląt z historią zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych w rodzinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• deficyt LCHAD i ujawniające się w wieku niemowlęcym deficyty VLCAD/CPT II (niedobór palmitylotransferazy karnityny)</li> </ul> <p>Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (LCT) powinny być ograniczone. Należy karmić niemowlę mieszankami dla dzieci, w których długołańcuchowe kwasy tłuszczowe zostały zastąpione przez średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT) (tj.: Monogen lub Lipistart).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• późno ujawniający się deficyt VLCAD</li> </ul> <p>Niemowlę może otrzymywać mieszankę mleczną dla zdrowych niemowląt lub może być dodatkowo karmione piersią.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>  <i>Siła zaleceń: brak informacji</i></p>
<b>EFNS EBN 2011</b> <b>(Europa)</b>	<p>LCHAD</p> <p>Leczenie w deficycie LCHAD polega na unikaniu głodzenia i długich przerw między posiłkami, podawaniu wysokowęglowodanowej i niskotłuszczowej diety (klasa dowodów IV: serie przypadków).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: rekomendacja oparta o serie przypadków.</i></p>
<p><b>AGE 2010 (USA)</b></p>	<p>VLCAD i LCHAD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W deficycie LCHAD zaleca się stosowanie diety niskotłuszczowej i ograniczenie spożycia LCT oraz unikanie głodzenia.</li> <li>• W deficycie VLCAD zaleca się stosowanie diety niskotłuszczowej i ograniczenie spożycia bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz unikanie głodzenia.</li> </ul> <p>W obu deficytach zaleca się również suplementację olejem MCT.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Siła zaleceń: wskazano, iż większość rekomendacji zostało zaproponowanych na podstawie opisów przypadków, stanowiących IV klasę dowodów.</i></p>
<p><b>EGE 2009 (Europa)</b></p>	<p>VLCAD i LCHAD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficyt VLCAD <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Objawowy deficyt VLCAD <p>U niemowląt w wieku 0-4 miesiące nie zaleca się karmienia piersią lub stosowania mieszanek mlecznych; dieta powinna składać się w 100% ze specjalnych mieszanek niskotłuszczowych, np.: Monogen, SHS lub Basic-f, Milupa z olejem MCT. Pacjenci powyżej 4 miesiąca życia (po wprowadzeniu pokarmów stałych) zazwyczaj otrzymują dietę z ograniczeniem tłuszczów (ok 30-40% całkowitej energii), zmodyfikowaną o tłuszcze w postaci suplementacji MCT (ok 20% całkowitej energii); 3-4% energii powinno pochodzić z niezbędnych, nienasyconych kwasów tłuszczowych.</p> </li> <li>○ Bezobjawowy deficyt VLCAD <p>U niemowląt w wieku od 0 do 4 mies. zaleca się stosowanie pół na pół – karmienia piersią i specjalnych mieszanek niskotłuszczowych (Monogen, SHS lub Bacis-f, Milupa z olejem MCT). Po 4 miesiącu życia zaleca się niewielką redukcję spożycia tłuszczów (do 30-40% całkowitej energii); 10-15% energii powinno pochodzić z MCT.</p> </li> </ul> </li> <li>• Deficyt LCHAD (objawowy i bezobjawowy) <p>U pacjentów zarówno z objawowym, jak i bezobjawowym deficytem LCHAD przyjmowanie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT) powinno być tak niskie, jak to możliwe. U niemowląt w wieku 0-4 miesięcy obligatoryjne jest stosowanie mieszanek z niską zawartością LCT i wysoką – MCT (np. Monogen, SHS lub Basic-f, Milupa z olejem MCT), które w pełni pokrywają zapotrzebowanie żywieniowe. Ponadto wskazana jest dodatkowa suplementacja niezbędnych, nienasyconych kwasów tłuszczowych. U pacjentów, którzy mogą przyjmować pożywienie w formie stałej, powyżej 4 miesiąca życia, w diecie należy ograniczyć tłuszcze (do 25-30% całkowitej energii; 20-25% energii z tłuszczów powinno pochodzić z MCT, a 3-4% energii z niezbędnych, nienasyconych kwasów tłuszczowych).</p> </li> </ul> <p><i>Konflikt interesów i źródło finansowania: w oparciu o wyniki przedstawione na warsztatach, sponsorowanych przez Milupa Metabolics</i></p> <p><i>Siła zaleceń: brak informacji</i></p>
<p><b>AKGE 2009 (USA-Kanada)</b></p>	<p>VLCAD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas głodzenia <p>Panel ekspertów zgodził się, że zapobieganie katabolicznemu stresowi wywołanemu głodem jest kluczowym aspektem postępowania dietetycznego. Jakkolwiek nie podjęto decyzji jak długo może trwać przerwa w jedzeniu u niemowląt.</p> </li> <li>• Wybór mieszanki <p>W odniesieniu do wyboru mieszanki do żywienia niemowląt dostępnej na receptę, panel ekspertów wskazał następujące opcje: karmienie piersią, karmienie piersią uzupełnione o MCT, specjalne mieszanki, specjalne mieszanki wzbogacone MCT (ok. 50% tłuszczów jako MCT, np. Pregestamil, Special Care Advance, itp.) i mieszanki wzbogacone maksymalnie MCT (np. Portagen lub Monogen). Aktualnie mieszanki wzbogacone MCT są przeznaczone dla dzieci starszych niż 12 miesięcy i same mogą nie zaspokajać potrzeb na niezbędne, nienasycone kwasy tłuszczowe i inne składn ki. Istotne jest, aby rozważyć konsekwencje żywieniowe zastosowania tych mieszanek u niemowląt i wprowadzić wsparcie żywieniowe w celu zapewnienia pokrycia potrzeb.</p> </li> <li>• VLCAD-C (ciężki fenotyp niemowlęcy) &lt; 12 miesiąca życia – karmienie piersią <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bezobjawowy deficyt VLCAD-C <p>U niemowląt karmionych piersią większość ekspertów (54%) nie zalecała jego zaprzestania, tak długo jak funkcja serca jest prawidłowa, podczas gdy 30% ekspertów zalecało jego przerwanie na rzecz mieszanek wzbogaconych maksymalnie o MCT (pozostałe 16% ekspertów nie wyraziło zdania). U dzieci karmionych sztucznie większość ekspertów zaproponowała stosowanie mieszanek wzbogaconych o maksymalną ilość MCT (w porównaniu do mieszanek zawierających MCT), ale nie osiągnięto konsensusu</p> </li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>rekomendacji (64%); pozostali eksperci, którzy zalecali zmianę mieszanki sugerowali tę wzbogaconą o MCT.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Objawowy deficyt VLCAD-C U dzieci karmionych piersią lub sztucznie z obecną patologią serca zalecono zmianę sposobu karmienia na mieszanki wzbogacone maksymalnie MCT (85-86%) (pełen konsensus ekspertów).</li> <li>● VLCAD-C (ciężki fenotyp niemowlęcy) &gt; 12 miesiąca życia <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bezobjawowy deficyt VLCAD-C W przypadku zaleceń dla dzieci powyżej 12. miesiąca życia osiągnięto jednogłośne stanowisko, że modyfikacja diety powinna obejmować co najmniej pewne ograniczenia LCT i suplementację MCT (nie osiągnięto konsensusu, co do poziomu wartości – 57% ekspertów wskazało 10% redukcję LCT; MCT powinno zapewniać 20% dziennej energii).</li> <li>○ Objawowy deficyt VLCAD-C Osiągnięto konsensus, że u osób z objawami patologii serca dieta powinna zawierać ograniczoną ilość LCT. Dodatkowo pacjenci powinni otrzymywać suplementację MCT (osiągnięto konsensus [69% zgód, 11% brak zgody, 20% neutralnych] w zakresie dostarczania 10% kalorii z LCT i co najmniej 20% kalorii z MCT).</li> </ul> </li> <li>● VLCAD-H i VLCAD-M (łagodne fenotypy) – dzieci &lt;12 miesiąca życia karmione piersią U dzieci karmionych piersią z bezobjawowym VLCAD zaleca się kontynuowanie tego rodzaju karmienia (93%). Wśród ekspertów 36% rozważało dodanie suplementacji MCT, ale większość była jej przeciwna (42%). W przypadku objawowego VLCAD-H (nietolerancja głodu) osiągnięto marginalny konsensus dotyczący uzupełnienia diety dziecka karmionego piersią o MCT lub stosowanie mieszanek wzbogaconych MCT (71%), chociaż 21% ekspertów preferowało suplementację lub zmianę karmienia piersią na mieszanki wzbogacone maksymalnie MCT.</li> <li>● VLCAD-H i VLCAD-M (łagodne fenotypy) – dzieci &lt;12 miesiąca życia karmione sztucznie Nie osiągnięto konsensusu w zakresie żywienia dzieci z objawami i bez objawów deficytu VLCAD, chociaż większość ekspertów zalecała zmianę mieszanki, aby zwiększyć spożycie MCT.</li> <li>● VLCAD-H i VLCAD-M (łagodne fenotypy) – dzieci &gt;12 miesiąca życia Osiągnięto konsensus, iż pacjentom powinno się zaoferować modyfikację diety. Proponowana dieta powinna być dostosowana do wieku i być wzbogacona o MCT (75%). W przypadku pacjentów z nietolerancją głodu w wywiadzie zaleca się modyfikacje dietetyczne w celu prewencji głodu (silny konsensus – 92%). Najczęściej zalecano dietę dostosowaną do wieku z suplementacją MCT (71%). W przypadku dzieci z deficytem VLCAD-M (miopatia) wskazano, że powinno się wprowadzić modyfikację diety (silny konsensus – 92%). Najczęściej zalecano dietę dostosowaną do wieku z suplementacją MCT (78%).</li> </ul> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Siła zaleceń: wskazano, iż wszystkie zalecenia są stopnia D – na podstawie serii przypadków i opinii ekspertów</i></p>
<b>CPT1</b>	
<b>BIMDG 2013</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Suplementacja średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) może przynosić korzyści u pacjentów z zespołem CPT1 ze znaczącą hepatomegalią, hiperlipidemią lub kwasicią cewkową. Opracowanie jako przykładowe produkty możliwe do zastosowania wymienia Lipistart lub Monogen.</li> </ul> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<b>Chłonnokotek po leczeniu kardiochirurgicznym</b>	
<b>AGE 2010 (USA)</b>	<p>Zalecenia dotyczą leczenia dzieci z wrodzonymi wadami serca. Leczenie żywieniowe chłonnokotoku opłucnowego występującego jako powikłanie po leczeniu kardiochirurgicznym u dzieci obejmuje m.in. stosowanie diety o bardzo niskiej zawartości tłuszczu. Niemowlęta i małe dzieci mogą wymagać specjalistycznych preparatów wzbogaconych o duże ilości triglicerydów o średniej długości łańcucha (MCT). W dokumencie wymieniono produkt Lipistart jako stosowany w leczeniu chłonnokotoku opłucnowego u dzieci.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>

PGE – polska grupa ekspertów, BIMDG – British Inherited Metabolic Diseases Group, EFNS EBN – European Federation of Neurological Societies and Europejska Sieć Biobanków, EGE – europejska grupa ekspertów, GMDI – Genetic Metabolic Dietitians International, AGE – amerykańska grupa ekspertów, AKGE – amerykańsko-kanadyjska grupa ekspertów. SERN – Southeast Regional Genetics Network, VLCAD – deficyt dehydrogenazy Acylo-CoA – bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, LCHAD – Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacetylokoenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, MCT – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe, LCT – długołańcuchowe kwasy tłuszczowe.

## 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe 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;
- Department of Health – Wielka Brytania;
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania;
- NHS – East Lancashire MMB – Wielka Brytania;
- NHS – Salford Royal – Wielka Brytania;
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania;
- GMMM – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania;
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia;
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja;
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics – Irlandia;
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy;
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia;
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia;
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia;
- Gezondheidsraad – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia;
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja;
- TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency – Szwecja;
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania;
- DKMA – Danish Medicines Agency – Dania;
- SUKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv – Czechy;
- Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada;
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA;
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy – Argentyna;
- DECIT-CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brazylia;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia;
- MSAC – Medical Services Advisory Committee – Australia;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – Nowa Zelandia.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 11.09.2019 r. odnaleziono pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych dla produktu Lipistart we wskazaniach: chłonkobrzusze, chłonkotok w jamie opłucnowej, zaburzenia wchłaniania tłuszczów związane z chorobami wątroby, zespół krótkiego jelita, mukowiscydoza, hiperlipoproteinemia typu 1 oraz zaburzenia oksydacji długołańcuchowych

kwasów tłuszczowych (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).

## 8. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu Lipistart we wskazaniach: deficyt VLCAD, deficyt LCHAD, deficyt CPT1, chłonnobrzusze, wada serca – stan po operacji kardiochirurgicznej (chłonkotok w jamie opłucnej).

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii eksperta oraz Obwieszczenia MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 roku (DZ. Urz. Min. Zdr. 2019.65).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu deficytów VLCAD i LCHAD stosowana jest dieta z ograniczeniem tłuszczów, przede wszystkim długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT), z jednoczesną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT). Wytyczne dotyczące deficytu CPT1 wskazują, iż suplementacja MCT może przynosić korzyści pacjentom ze znaczącą hepatomegalią, hiperlipidemią i kwasicą cewkową. W chłonkotoku u niemowląt i małych dzieci niezależnie od jego umiejscowienia wskazuje się na potrzebę stosowania specjalistycznych preparatów wzbogaconych w MCT.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 r. aktualnie ze środków publicznych refundowane są 2 ś.s.s.p.ż. wzbogacone w MCT: Humana MCT i Bebilon Pepti MCT we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergię pokarmową i biegunki przewlekłe. Wskazania refundacyjne powyższych produktów mogą obejmować wskazania deficyt LCHAD, deficyt VLCAD i deficyt CPT1. Zgodnie z opinią eksperta – prof. Jolanty Wierzy (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej), przekazaną w ramach prac nad MCT Pepdite, 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 mogą nie stanowić odpowiedniego komparatora dla analizowanej interwencji.

- We wskazaniach deficyt LCHAD i VLCAD w ramach importu docelowego dostępne są inne mieszanki o zmodyfikowanej zawartości kwasów tłuszczowych: Monogen, MCT procal i MCT Pepdite. Wszystkie te produkty uzyskały pozytywne rekomendacje Prezesa w tych wskazaniach, w związku z tym stanowią odpowiedni komparator dla analizowanej interwencji.
- We wskazaniu deficyt CPT1 sprowadzany jest jedynie MCT Oil. Produkt ten otrzymał również pozytywną rekomendację w ramach importu docelowego w tym wskazaniu. Ze względu na fakt, iż nie stanowi on jednak produktu złożonego (zawiera jedynie tłuszcze) nie został on uznany za komparator dla produktu Lipistart w tym wskazaniu (Lipistart zawiera kompletny zestaw składników odżywczych).
- W przypadku chłonnobrzusza i chłonkotoku do jamy opłucnej, będącego powikłaniem operacji kardiochirurgicznych przeprowadzanych u dzieci z wadami serca dla pacjentów sprowadzany jest produkt Monogen. Produkt ten uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w tym wskazaniu. W związku z powyższym Monogen stanowi odpowiedni komparator dla produktu Lipistart w tych wskazaniach.

Dodatkowo pozytywną rekomendację Prezesa we wskazaniu powikłania po zabiegach kardiochirurgicznych otrzymał MCT Oil. Jednakże uznano, iż ze względu na fakt, iż produkt ten zawiera jedynie tłuszcze, nie stanowi odpowiedniego komparatora dla analizowanego produktu.

Alternatywą dla produktu Lipistart w opinii prof. Sykut-Cegielskiej jest produkt Monogen, natomiast uzupełniająco do diety z ograniczeniem tłuszczów LCT stosowany jest olej MCT, MCT procal, Liquigen, Milupa Basic-F, które stosowane są również na wniosek o import docelowy.



## 9. Wskazanie dowodów naukowych

### 9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Lipistart w analizowanych wskazaniach w dniu 27 sierpnia 2019 roku przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Medline, Embase i Cochrane Library.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisane w załączniku 14.1. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji (środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierające MCT) i populacji. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Ponadto w celu odnalezienia obecnie trwających badań przeszukano stronę clinicaltrials.gov. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych doniesień o trwających lub zakończonych badaniach prowadzonych nad stosowaniem środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego wzbogaconych o MCT w populacjach pacjentów z ocenianymi wskazaniami.

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

Tabela 7. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Pacjenci w wieku do 10 r.ż. z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• deficyt VLCAD</li> <li>• deficyt LCHAD</li> <li>• deficyt CPT1</li> <li>• chłonnobrzusze</li> <li>• chłonnokotok do jamy opłucnej, będący wynikiem leczenia kardiochirurgicznego wad serca.</li> </ul>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
<b>Interwencja</b>	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart. W przypadku braku odnalezienia doniesień dotyczących produktu Lipistart zdecydowano o włączaniu badań dotyczących innych mieszanek o zbliżonym składzie.	Nie zdefiniowano.
<b>Komparator</b>	<u>Deficyt VLCAD i LCHAD</u> Inne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego w postaci produktów złożonych dostępne dla pacjentów w Polsce: <ul style="list-style-type: none"> <li>• refundowane w ramach importu docelowego (zgodnie z danymi MZ): MCT procal, MCT Pepdite, Monogen.</li> </ul> <u>Deficyt CPT1</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• najlepsze leczenie wspomagające.</li> </ul> <u>Chłonnobrzusze i chłonnokotok do jamy opłucnowej</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• refundowany w ramach importu docelowego Monogen.</li> </ul>	Nie zdefiniowano.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanych wskazań.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez,</li> <li>• randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.</li> </ul> W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li> <li>• badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>• badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne,</li> <li>• publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu,</li> <li>• publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania,</li> <li>• doniesienia konferencyjne,</li> <li>• listy do redakcji.</li> </ul>



	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
	<ul style="list-style-type: none"> <li>serie przypadków i opisy przypadków.</li> </ul> <p>W przypadku gdy odnaleziono badania obserwacyjne lub serie przypadków, opisy pojedynczych przypadków prezentowano jedynie, gdy uzupełniały informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii.</p>	
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

## 9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego dla wskazania deficyt VLCAD i LCHAD odnaleziono 1 badanie kliniczne I fazy dotyczące pacjentów stosujących produkt Lipistart i Monogen. Do analizy włączono również 4 opisy przypadków ze względu na fakt, iż badanie kliniczne nie pozwoliło na pełną ocenę skuteczności analizowanej terapii. Należy jednak wskazać, iż we włączonych publikacjach stosowano różne produkty w postaci proszku, zawierające kompletne zestawy składników odżywczych, ze zmodyfikowaną zawartością MCT i LCT (z których większość stanowi wybrane komparatory we wskazaniu VLCAD i LCHAD).

Nie odnaleziono żadnego badania spełniającego kryterium włączenia do analizy dla deficytu CPT1.

Odnaleziono jedno retrospektywne badanie dotyczące niemowląt z wysiękiem chłonki do jamy opłucnej (łac. chylothorax) oraz chłonkobrzuszem (ang. chylous ascites) (Bellini 2012) oraz jedno retrospektywne badanie dotyczące pacjentów z wysiękiem chłonki do jamy opłucnej. Ze względu na fakt, iż w badaniu Bellini 2012 jedynie u nieznaczonej części pacjentów wystąpiło chłonkobrzusze, do analizy włączono 2 opisy przypadków, w których dzieciom podawano Monogen.

### Deficyt VLCAD i LCHAD

#### Badanie kliniczne

W badaniu MacDonald 2018 u 5 dzieci z diagnozą zaburzeń  $\beta$ -oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, w tym u 2 dzieci z deficytem VLCAD i jednego dziecka z deficytem LCHAD zastosowano naprzemiennie preparat Monogen i preparat Lipistart. Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono poniżej.

**Tabela 8. Charakterystyka badania klinicznego przeprowadzonego w analizowanej populacji pacjentów**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>MacDonald 2018</b> <u>Źródło finansowania:</u> Vitaflor International, Nutricia, Merck Serono <u>Konflikt interesów:</u> Wskazano brak konfliktów interesów.	<p><u>Typ badania:</u> jednośrodkowe, badanie kliniczne I fazy przeprowadzone metodą otwartą.</p> <p><u>Interwencja:</u> preparat Lipistart (firma Vitaflor) zapewniający 30% energii z MCT, 7,5% z LCT i 3% z kw. linolowego (zawierający tłuszcze w proporcjach: 78,3% MCT, 20,3% LCT).</p> <p><u>Komparator:</u> preparat Monogen (firma Nutricia) zapewniający 17% energii z MCT, 3% z LCT i 1,1% z kw. linolowego (zawierający tłuszcze w proporcjach: 80% MCT, 20% LCT).</p> <p>Pacjenci przyjmowali Monogen przez 7 dni, następnie Lipistart przez 7 dni i ponownie Monogen przez 7 dni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 21 dni.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzona diagnoza zaburzeń <math>\beta</math>-oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT);</li> <li>wiek <math>\geq 5</math> lat;</li> <li>regularne spożywanie <math>\geq 500</math> ml/dzień formuły MCT;</li> <li>brak chorób współistniejących oraz brak konieczności podania pożywienia w stanach nagłych w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> (brak inf.)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 6, w tym po dwoje dzieci z każdym z zaburzeń (deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT). Ostatecznie do analizy włączono 5 pacjentów (3 z analizowanymi wskazaniami).</p> <p><u>Wiek pacjentów:</u> 7-13 lat.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w ramach badania lekarskiego i pomiaru parametrów życiowych oceniano m.in.: ciśnienie krwi, tętno, temperaturę ciała oraz przeprowadzono EKG;</li> <li>parametry krwi (m.in.: poziom glukozy, elektrolitów, całkowita liczba lipidów) oceniono z próbek krwi kapilarnej;</li> <li>ilość spożytego pokarmu zapisywana przez opiekunów;</li> <li>objawy choroby zapisywane przez opiekunów w dzienniku objawów.</li> </ul>

LCHAD – dehydrogenaza 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. Long Chain L-3-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase); VLCAD – dehydrogenaza acylo-koenzymu A bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. Very Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase), CACT – translokaza karnitynoacylokarnitynowa (ang. carnitine-acylcarnitine translocase); EKG – elektrokardiogram

### Wyniki dotyczące skuteczności

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 był bardzo zbliżony i wynosił u pacjentów z deficytem VLCAD 16-18%, a u pacjenta z deficytem LCHAD ok. 94,5%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Wyniki dotyczące spożycia dziennego dwóch różnych produktów zawierających MCT (Lipistart i Monogen) w badaniu MacDonald 2018**

Pacjent	Choroba	Wiek w momencie badania	BMI w momencie badania (kg/m <sup>2</sup> )	Dzienna objętość spożywanego produktu (ml/dzień)		% całkowitego dziennego spożycia energii z produktu	
				Lipistart	Monogen	Lipistart	Monogen
1	Deficyt VLCAD	13 lat	28,3	500	500	17%	18%
2	Deficyt VLCAD	7 lat	21,2	500	500s	16%	17%
3	Deficyt LCHAD	9 lat	26,5	1800	1800	95%	94%

Wszystkie dzieci wymagały karmienia nocnego (większość była karmiona przez gastrostomię, a jedno dziecko piło w nocy przygotowane produkty). 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 dwoma produktami 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.

### Analiza bezpieczeństwa

Wszystkie dzieci tolerowały podawane produkty. W trakcie badania jedna dziewczynka z deficytem VLCAD skarżyła się na luźne stolce podczas przyjmowania produktu Lipistart. Dziewczynka otrzymała dodatkową porcję produktu, zawierającą 1 g/dzień LCT i 4,8 g/dzień MCT.

**Tabela 10. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania dwóch różnych produktów zawierających MCT (Lipistart i Monogen) w badaniu MacDonald 2018**

Zdarzenie niepożądane	n	N	%
Przerwanie udziału w badaniu*	1	4*	25,0
Ból mięśni	0	3	0,0
Rozwój rhabdomyolizy	0	3	0,0
Luźne stolce podczas przyjmowania produktu Lipistart	1	3	33,3

\*1 pacjentka przerwała badanie w dniu jego rozpoczęcia, gdyż nie akceptowała pobierania próbek krwi za pomocą kapilar

### Serie przypadków i opisy przypadków

Odnalezione badania opisowe dotyczyły łącznie pięciorga dzieci z analizowanymi zaburzeniami procesu oksydacji kwasów tłuszczowych. Wśród osób dorosłych jedna osoba przyjmowała MCT procal, a druga proszek zawierający MCT (nie podano nazwy handlowej produktu). U dzieci zastosowano mieszankę MCT (nie podano nazwy handlowej produktu), Portagen, Monogen oraz Lipisorb. Wyniki uzyskane po wprowadzeniu do żywienia analizowanych produktów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Charakterystyka badań opisowych oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa – deficyt VLCAD i LCHAD**

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Deficyt LCHAD i VLCAD			

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p><b>Kim 2018</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  <i>Brak inf.</i>  <u>Konfl kt interesów:</u>  <i>Brak konfliktu interesów.</i></p>	<p><b>Typ badania:</b> opis przypadku  <b>Populacja:</b> 5-miesięczna dziewczynka z deficytem VLCAD  <b>Interwencja:</b> dekstroza, ryboflawina, mieszanka MCT, przez 2 miesiące stosowano wyłącznie MCT  <b>Okres obserwacji:</b> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>po 2 miesiącach stosowania wyłącznie MCT wykazano normalizację pracy serca (frakcja wyrzutowa 78% - poprawa z 48%), łagodny LVH bez wysięku osierdziowego;</li> <li>ostatni echokardiogram wykazał prawidłową pracę serca i normalizację masy lewej komory;</li> <li>u pacjentki wystąpiły zapalenie płuc, żołądka i jelit, jednak wyn kające z nich zaburzenia metaboliczne zostały rozwiązane za pomocą terapii płynami oraz suplementacją MCT.</li> </ul>	-
<p><b>Sharef 2013</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  <i>Brak zewnętrznego finansowania</i>  <u>Konfl kt interesów:</u>  <i>Brak konfliktu interesów</i></p>	<p><b>Typ badania:</b> opis przypadku.  <b>Populacja:</b> 7-tygodniowe dziecko z deficytem VLCAD.  <b>Interwencja:</b> Monogen (Nutricia) stosowany nieprzerwanie; produkt Monogen stosowano wraz z innymi produktami żywieniowymi (m.in. olejem orzechowym zawierającym kwas linolowy).  <b>Okres obserwacji:</b> 4 lata.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>po rozpoczęciu żywienia produktem Monogen nastąpiła stopniowa poprawa ogólnego stanu zdrowia i funkcji serca;</li> <li>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;</li> <li>leki przeciwważowe stopniowo odstawiano i dziecko nie przyjmowało leków od 2. roku życia;</li> <li>w wieku 3,5 roku echokardiografia wskazała łagodny koncentryczny przerost lewej komory;</li> <li>w wieku 4 lat dziecko rozwijało się normalnie, waga i wzrost były odpowiednie do wieku (90 centyl), stwierdzono normalny rozwój neurologiczny.</li> </ul>	-
<p><b>Ruiz-Sanz 2001</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  <i>Brak inf.</i>  <u>Konfl kt interesów:</u>  <i>Brak inf.</i></p>	<p><b>Typ badania:</b> opis dwóch przypadków  <b>Populacja:</b> 3-tygodniowa dziewczynka z deficytem VLCAD i 3-dniowa dziewczynka z deficytem VLCAD  <b>Interwencja:</b> Monogen SHS; pacjentki żywione wyłącznie produktem Monogen przez odpowiednio 3 i 5 miesięcy; w kolejnych miesiącach wprowadzano dodatkowe produkty żywieniowe.  <b>Okres obserwacji:</b> odpowiednio 12 miesięcy i 10 miesięcy.</p>	<p><b>Pacjent 1:</b> 3 miesiące po rozpoczęciu żywienia preparatem Monogen badanie profilu kwasów tłuszczowych wykazało niedobór kw. linolowego, arachidonowego i dokozaheksaenowego (DHA). Do diety pacjentki wprowadzono odpowiednią ilość oleju sojowego, w celu zapewnienia w diecie większej ilości kw. linolowego. Analiza przeprowadzona 9 mies. później wskazała na poprawę poziomu wszystkich wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Odnotowano poprawę w zakresie wzrostu i masy ciała.</p> <p><b>Pacjent 2:</b> w 10 dobie życia (7 dni od wprowadzenia żywienia preparatem Monogen) odnotowano gwałtowną poprawę obrazu klinicznego; badanie biochemiczne przeprowadzone w 5 mies. życia wskazało na niedobór niezbędnych kwasów tłuszczowych (głównie kw. 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 mies. wskazała poprawę ilości kw. linolowego i arachidonowego w surowicy krwi.</p>	<p><b>Pacjent 1:</b> w trakcie okresu obserwacji nie odnotowano epizodów hipoglikemii oraz objawów kardiomiopatii lub problemów neurologicznych.</p> <p><b>Pacjent 2:</b> Dziecko zmarło w 10. miesiącu życia podczas kryzysu metabolicznego.</p>
<p><b>Cox 1998</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  <i>Brak inf.</i>  <u>Konfl kt interesów:</u>  <i>Brak inf.</i></p>	<p><b>Typ badania:</b> opis przypadku  <b>Populacja:</b> dziewczynka z deficytem VLCAD, rozpoczęcie terapii od 5 mies. życia  <b>Interwencja:</b> Lipasorb Formula (Mead-Johnson) (wysoka zawartość MCT, białko, Vivonex formula (Sandoz Nutrition) (mieszanka wysokowęglowodanowa)  <b>Okres obserwacji:</b> 5 lat</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w wieku 5 miesięcy dziewczynka miała biegunkę, nieregularne wymioty, stała się drażliwa i słabo reagowała na bodźce; badania wykazały znacznie powiększoną wątrobę, hipotonię, kardiomegalię bez przekrwienia płuc; elektrokardiogram ujawnił niskie napięcie QRS w standardowych przewodach, łagodny blok lewej odnogi pęczka Hisa i ST; dwuwymiarowy elektrokardiogram ujawnił ciężki koncentryczny przerost dwukomorowy, zwiększoną echogeniczność. Frakcja wyrzutowa lewej komory była zmniejszona (29%; norma 30-50%);</li> <li>po wprowadzeniu leczenia pacjentka w dobrym stanie klinicznym została wypisana do domu po 3 tygodniach;</li> </ul>	-

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		<ul style="list-style-type: none"> <li>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;</li> <li>od 3 r.ż. dziewczynka doświadcza epizodów zmęczenia fizycznego, które łatwo mija po odpoczynku, węglowodanowym posiłku i/lub ibuprofenie;</li> <li>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.</li> </ul>	
<b>Brown-Harrison 1996</b> <u>Źródło finansowania:</u> <i>Courtwright-Summers Metabolic Disease Fund</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Brak inf.</i>	<b>Typ badania:</b> opis przypadku <b>Populacja:</b> 4-miesięczna dziewczynka z deficytem VLCAD. <b>Interwencja:</b> Protagen (Mead-Johnson). <b>Okres obserwacji:</b> terapię Protagen stosowano do momentu, gdy dziecko przeszło na pełne żywienie doustne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>48 godzin po wprowadzeniu produktu Protagen dziecko stało się czujne, uśmiechnięte i prawidłowo zaczęło przyjmować pokarm;</li> <li>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;</li> <li>72 h po rozpoczęciu żywienia produktem Protagen płynoterapia nie była potrzebna a stężenie glukozy we krwi wynosiło 80 mg/dl (4,4 mmol/l);</li> <li>echokardiogram wykazał, że wysięk osierdziowy został zmniejszony; nastąpiło zmniejszenie pogrubienia komór i zmniejszona echogeniczność endokardium, nasierdza i zastawek serca.</li> </ul>	-

LVH – przerost lewej komory (ang. *Left ventricular hypertrophy*)

### **Deficyt CPT1**

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy dla deficytu CPT1.

### **Chłonkotok**

Odnaleziono jedno retrospektywne badanie dotyczące niemowląt z wysiękiem chłonki do jamy opłucnej (łac. chylothorax) oraz chłonkobrzuszem (ang. chylous ascites) oraz jedno retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące niemowląt z wrodzonymi wadami serca i wysiękiem chłonki do opłucnej po operacji kardiochirurgicznej.

**Tabela 12. Charakterystyka badania klinicznego przeprowadzonego w analizowanej populacji pacjentów**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Cormack 2004</b> <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak informacji</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Brak informacji</i>	<b>Typ badania:</b> jednoosrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne obejmujące okres 2 lat <b>Interwencja:</b> Monogen	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnoza wysięku chłonki do opłucnej, która wystąpiła po operacji kardiochirurgicznej,</li> <li>dzieci &lt;10 r.ż.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, u których chłonkotok nie był wynikiem operacji.</li> </ul> <b>Liczba pacjentów:</b> 24 włączonych do ostatecznej analizy. <ul style="list-style-type: none"> <li>Monogen: 18 pacjentów</li> <li>Żywienie pozajelitowe: 6 pacjentów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie odpowiedzi na Monogen zdefiniowano jako ustąpienie chłonkotoku i brak konieczności żywienia pozajelitowego lub operacji.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Bellini 2012</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> <i>Brak informacji</i> <u>Konflikt</u> <u>interesów:</u> <i>Brak informacji</i>	<u>Typ badania:</u> wielośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne <u>Interwencja:</u> w zależności od pacjenta, chorzy stosowali preparaty o zwiększonym udziale MCT (Portagen, Monogen, Progestimil, Caprilon), oktreotydy oraz procedury inwazyjne.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnoza wysięku chłonki na podstawie:             <ul style="list-style-type: none"> <li>mlecznego wyglądu płynu,</li> <li>stężenia triglicerydów w opłucznej &gt; 1,1 mmol/l,</li> <li>całkowitej liczby komórek &gt; 1,000 komórek/ml z przewagą (&gt;80%) limfocytów</li> </ul> </li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak informacji <u>Liczba pacjentów:</u> 33 pacjentów: 29 pacjentów stosowało MCT, <ul style="list-style-type: none"> <li>13 pacjentów – chłonnobrzusze</li> <li>26 pacjentów z chłonnokotkiem w jamie opłucznej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie,</li> <li>stan kliniczny pacjentów,</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>

### Cormack 2004

Ze względu na fakt, iż żywienie pozajelitowe nie stanowi komparatora dla analizowanej interwencji, poniżej przedstawiono jedynie wyniki uzyskane w grupie pacjentów stosujących Monogen.

U 18 pacjentów zastosowano Monogen. U 6 dzieci przebywających początkowo na oddziale intensywnej terapii zastosowano żywienie pozajelitowe. U czternaściorga spośród 18 dzieci (78%) stosujących Monogen doszło do zmniejszenia chłonnokotoku. W grupie stosującej mieszankę doszło do znaczącej redukcji ilości chłonki uzyskiwanej w drenażu z 17,3 do 6,1 mL/kg dziennie w okresie 3 dni. Całkowity czas trwania chłonnokotoku od dnia diagnozy wynosił od 2 do 36 dni (mediana okresu prowadzenia drenażu 4,5 dnia). Czas pozostawiania pacjentów na oddziale od operacji do wypisu wynosił od 8 do 74 dni. U 4 pacjentów, u których nie nastąpiła poprawa u 2 stwierdzono wzrost ilości chłonki w opłucznej po 9 dniach od rozpoczęcia terapii Monogenem. Pozostałych 2 pacjentów uzyskało początkową poprawę i zostali wypisani ze szpitala, jednakże wymagali ponownego przyjęcia ze względu na nagromadzenie wysięku, pomimo kontynuacji terapii produktem Monogen. U pacjentów tych (4 osoby) rozpoczęto żywienie pozajelitowe. Jeden z pacjentów wypisanych do domu wymagał operacji zamknięcia naczyń limfatycznych klatki piersiowej. U 1 z pacjentów doszło do zgonu z powodu niewydolności wielonarządowej, pomimo ustąpienia chłonnokotoku.

Żywienie z zastosowaniem Monogenu wpłynęło na utrzymanie odpowiedniego stanu odżywienia pacjentów. U 82% pacjentów stwierdzono wyższą masę ciała w dniu wypisu w porównaniu z masą ciała ocenioną w dniu zabiegu. Zaobserwowano minimalne zmniejszenie masy ciała (o mniej niż 3%) u 18% pacjentów.

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

### Bellini 2012

W badaniu Bellini 2012 spośród 33 niemowląt u 29 po urodzeniu przeprowadzono drenaż opłucznej, natomiast u 3 drenaż brzuszny. U 29/33 zastosowano dietę MCT: u 13 preparat Portagen, 8 preparat Monogen, 6 Pregestimil, a u 2 Caprilon. We wszystkich przypadkach 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 chłonnokotoku. W badaniu nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych ze stosowaniem mieszanek.

Ze względu na fakt, że w opisanym powyżej retrospektywnym badaniu obserwacyjnym diagnoza jedynie 3 pacjentów obejmowała chłonnobrzusze, zdecydowano o przedstawieniu również wyników odnalezionych doniesień naukowych z niższego poziomu dowodów naukowych – opisów przypadków – odnoszących się do pacjentów z chłonnobrzuszem, u których zastosowano preparat Monogen. Opisy te przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13. Analiza skuteczności na podstawie opisów przypadków**

Badanie	Metodyka	Skuteczność
<b>Soo-Kyeong 2018</b>	<u>Typ badania:</u> opis przypadku <u>Populacja:</u> niemowlę z dysplazją śmiertelną i chłonnobrzuszem <u>Interwencja:</u> Monogen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dietę bogatą w średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (preparat Monogen) podawano przez 2 tygodnie.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Skuteczność
<u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultrasonografia wykazała niemal całkowite ustąpienie chłonkobrzusza, w związku z czym podtrzymano dietę bogatą w MCT.</li> </ul>
<b>Lanneaux 2012</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji	<u>Typ badania:</u> retrospektywy opis przypadku <u>Populacja:</u> 3-miesięczny chłopiec ze schyłkową niewydolnością nerek i chłonkotokiem zlokalizowanym w otrzewnej jako powikłaniem dializoterapii <u>Interwencja:</u> Monogen, maltodekstryna i Lipigen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozpoczęto dietę niskotłuszczową bogatą w MCT, następnie zastosowano preparat Monogen (90% tłuszczów w formie MCT)</li> <li>• Po 1. dniu żywienia Monogenem u pacjenta suplementowano również maltodekstryną oraz preparatem Lipigen (98% MCT), w celu zwiększenia podaży energii</li> <li>• Zauważono poprawę wyglądu dializatu.</li> <li>• Obserwacja po 10 miesiącach wskazała na prawidłowe parametry wzrostu dziecka.</li> <li>• Autorzy wskazują, że włączenie diety MCT w 24 h po zaobserwowaniu objawów przyniosło bardzo dobre wyniki.</li> </ul>

### 9.3. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Lipistart, MCT procal, MCT Pepdite, Monogen, w analizowanych wskazaniach przedstawiono w rozdziale dotyczącym skuteczności klinicznej 9.2.

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę bezpieczeństwa opracowaną na podstawie danych odnalezionych na stronach internetowych URPL, EMA, FDA i WHO.

#### URPL

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianych interwencji na stronie internetowej URPL.

#### WHO

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 13.09.2019 r. odnaleźli dane na temat zgłoszonych reakcji niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Monogen. Do rejestru zgłoszono 29 podejrzanych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania tego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

**Tabela 14. Podejrzewane działania niepożądane ś.s.s.p.ż. Monogen wg WHO Uppsala Monitoring Centre (aktualne na dzień 13.09.2019).**

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	5
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3
Zakażenia i zarażenia	3
Zaburzenia układu nerwowego	2
Zaburzenia serca	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1
Zaburzenia naczyniowe	1

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).

#### Baza ADRR

W dniu 13.09.2019 r. analitycy Agencji dokonali wyszukiwania w bazie ADRR. Nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących złożonych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, których skład jest zbliżony do wnioskowanego produktu tj.: MCT procal, Lipistart, Monogen, MCT Pepdite.

#### EMA

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej EMA.

#### FDA

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania analizowanych ś.s.s.p.ż. na stronie internetowej FDA.

## **9.4. Ograniczenia badań i analizy**

Głównym ograniczeniem analizy jest niewielka liczba dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania produktu Lipistart. Odnalezione dowody dotyczące zarówno analizowanej technologii, jak i innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stanowią dowody niskiej jakości. Należy zauważyć, iż 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. Należy również zauważyć, iż w badaniach środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego z modyfikacją składu kwasów tłuszczowych były stosowane jako wyłączone źródło pożywienia jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów. Najczęściej produkty te były wykorzystywane w diecie przez krótki okres lub stanowiły uzupełnienie diety. Ponadto nie odnaleziono żadnych dowodów dotyczących stosowania mieszanek wzbogaconych o MCT w populacji pacjentów z deficytem CPT1.



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

### 10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W załączeniu do zlecenia Ministerstwa Zdrowia, znak PLD.46434.3767.2019.1.SG otrzymano m.in.: dane dotyczące importu docelowego oraz liczby rozpatrzonych wniosków o refundację produktów leczniczych Lipistart w analizowanych wskazaniach w latach (lipiec) 2016 – 2019 (czerwiec). Z otrzymanych danych wynika, że w analizowanych latach sprowadzono łącznie 2812 opakowań środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart za łączną kwotę 572 242,00 zł.

W toku postępowania analitycznego Agencja wystąpiła również do Ministerstwa Zdrowia o dane dotyczące liczby pacjentów, którzy uzyskali zgodę na import docelowy oraz na refundację innych produktów sprowadzanych w leczeniu analizowanych wskazań w latach 2016-2019. W odpowiedzi wskazano, iż dla pacjentów oprócz produktu Lipistart sprowadzono inne produkty zawierające MCT m.in. MCT Pepdite, Monogen, MCT procal, MCT Oil i Liquigen.

Ze względu na fakt, iż dane przekazane przez MZ dotyczyły niepełnych lat 2016 i 2019 w niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie dane dla lat 2017-2018.

W 2018 r. w porównaniu do roku 2017 liczba pacjentów wzrosła (4 pacjentów więcej), jednakże obniżeniu uległa liczba sprowadzonych opakowań produktu Lipistart (o 54 opakowania leku, co stanowi 5,4% opakowań sprowadzonych w 2017 r.).

Na podstawie danych przedstawionych w tabeli poniżej można wnioskować, iż analizowany środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego posiada ok. 20% rynku środków spożywczych sprowadzanych z zagranicy w analizowanych wskazaniach. Liczba sprowadzonych opakowań produktu Lipistart również stanowi ok. 19% wszystkich opakowań produktów zawierających średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe sprowadzonych dla pacjentów w Polsce w 2018 r. Należy przy tym jednak zaznaczyć, iż Lipistart jest jedynym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzonym w latach 2017-2018 we wszystkich analizowanych wskazaniach.

Szczegóły dotyczące wielkości refundacji poszczególnych produktów przedstawiono w poniższej tabeli

**Tabela 15 Wielkość refundacji śsspz będących źródłem MCT sprowadzanych w ramach importu docelowego<sup>^</sup>**

Śsspz	Wskazanie	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach		Liczba sprowadzonych opakowań		Łączna kwota zgód na refundację [zł]	
		2017	2018	2017	2018	2017	2018
Lipistart	deficyt LCHAD	13	17	963	909	195 970,50	184 981,50
	deficyt VLCAD						
	deficyt CPT1						
	chlōnkobrzusze						
	wada serca - stan po operacji kardiologicznej						
MCT Oil	deficyt LCHAD	81	91	1 295	1 645	74 449,55	94 571,05
	deficyt VLCAD						
	deficyt CPT1						
	wada serca - stan po operacji kardiologicznej						
MCT Pepdite	deficyt LCHAD	4	3	243	144	55 384,56	32 820,48
	deficyt VLCAD						
MCT procal	deficyt LCHAD	25	27	309	342	111 082,41	122 945,58
	deficyt VLCAD						

Śsspż	Wskazanie	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach		Liczba sprowadzonych opakowań		Łączna kwota zgód na refundację [zł]	
		2017	2018	2017	2018	2017	2018
Monogen	deficyt LCHAD	14	20	1 289	1 828	423 526,70	600 626,00
	deficyt VLCAD						

^produkt Liquigen nie był sprowadzany w a analizowanych wskazaniach 2017 i w 2018 r., natomiast był sprowadzany dla pojedynczych pacjentów z deficytem LCHAD w 2019 r.

## 11. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji produktu Lipistart udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia oszacowano koszt opakowania, przy założeniu, że jest on sprowadzany za pośrednictwem apteki ogólnodostępnej. Zgodnie z art. 39 ust.1 ustawy o refundacji środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia. Przy oszacowywaniu cen założono obliczanie marży hurtowej i detalicznej na podstawie ustawy refundacyjnej.

**Tabela 16. Koszt ocenianej technologii – oszacowanie Agencji**

Produkt leczniczy	CZN [zł]*	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WDS [zł]	Cena dla płatnika [zł]
Lipistart	203,50	219,78	241,76	260,30	3,20	257,10

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

\*jako cenę zbytu netto leku przyjęto cenę wynajmującą bezpośrednio z danych przekazanych przez MZ z II kwartału 2018 r.

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowania średniej liczby opakowań produktu Lipistart przypadającą na pacjenta na podstawie danych za rok 2018 udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia. Dodatkowo przedstawiono wariant maksymalny, w którym przyjęto, iż produkt Lipistart przejmie udział w rynku wszystkich produktów dostępnych w ramach importu docelowego.

**Tabela 17. Średnia liczba opakowań produktu przypadająca na pacjenta w 2018 roku na podstawie danych udostępnionych przez MZ**

Produkt leczniczy	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań	Średnia liczba opakowań przypadająca na pacjenta
<b>Wariant prawdopodobny</b>			
Lipistart	17	909	53,47
<b>Wariant maksymalny</b>			
Lipistart	158	8 448	53,47

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.

**Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji**

Produkt leczniczy	Koszt z perspektywy NFZ [zł]
<b>Wariant prawdopodobny</b>	
Lipistart	233 705,67
<b>Wariant maksymalny</b>	
Lipistart	2 172 064,12

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 23.07.2019 r., znak PLD.46434.3767.2019.1.SG (data wpływu do AOTMiT: 24.07.2019 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) oraz w związku z 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Lipistart, proszek, puszka à 400 g

we wskazaniach:

- deficyt LCHAD;
- deficyt VLCAD;
- deficyt CPT1;
- chłonnokbrzusze;
- wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym.

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart, nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Produkt sprowadzany jest zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2019 r. poz. 1252).

Produkt Lipistart podlegał ocenie Agencji w 2013 r. w dwóch wskazaniach: deficyt LCHAD (obecnie oceniane) i hipertriglicerydemia. W związku z powyższym analizę w zakresie wskazania LCHAD ograniczono względem przeglądu wytycznych klinicznych oraz dostępności nowych dowodów naukowych po dacie wyszukiwania z 2013 r.

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) oraz w związku z 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.) Minister Zdrowia pismem z dnia 23.07.2019 r., znak PLD.46434.3767.2019.1.SG (data wpływu do AOTMiT: 24.07.2019 r.), zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Lipistart, proszek, puszka á 400 g

we wskazaniach:

- deficyt VLCAD;
- deficyt LCHAD;
- deficyt CPT1;
- chłonnokbrzusze;
- wada serca – stan po leczeniu kardiologicznym.

Produkt Lipistart nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Produkt sprowadzany jest zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2019 r. poz. 1252).

Produkt Lipistart podlegał ocenie Agencji w 2013 r. w dwóch wskazaniach: deficyt LCHAD (obecnie oceniane) i hipertriglicerydemia i uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji, m.in. ze względu na fakt, iż preparaty o zwiększonej zawartości kwasów MCT w stosunku do LCT zalecane są do stosowania w tych jednostkach chorobowych przez wytyczne praktyki klinicznej.

### Problem zdrowotny

- Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD)

LCHAD należy w populacji polskiej do najczęściej ujawniających się klinicznie zaburzeń procesu oksydacji kwasów tłuszczowych. Deficyt LCHAD dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny. Choroba ujawnia się zwykle w okresie niemowlęcym lub wczesnym dzieciństwie. Na obraz kliniczny niedoboru LCHAD składają się m.in.: niechęć do jedzenia, wymioty, hipoglikemia, hipotonia mięśniowa, niewydolność wątroby. Wg danych

dostępnych na stronie orpha.net częstość występowania deficytu LCHAD wynosi 1/120 000 urodzeń w Polsce i 1/20 000 urodzeń na Pomorzu. Zgodnie z przeprowadzonym badaniem pilotażowym i dostępną prezentacją prof. Wierzby częstość występowania LCHAD na Kaszubach wynosi 1:17 000 urodzeń. W latach 1997 – 2011 rozpoznano LCHAD u 16 dzieci, spośród których 5 zmarło

- Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (VLCAD)

VLCAD jest klinicznie podobny do deficytu LCHAD. Deficyt VLCAD dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Objawy mogą pojawiać się w okresie niemowlęcym lub dzieciństwie i mają charakter zbliżony do obserwowanych w deficycie LCHAD. Szacuje się, iż częstość występowania deficytu VLCAD wynosi ok. 1/40 000 do 1/110 000 żywych urodzeń. Na stronie internetowej orpha.net zamieszczono informację, iż na świecie zostało zareportowanych 400 przypadków deficytu VLCAD (nie podano okresu, w jakim zbierano powyższe dane). Częstość występowania deficytu w Niemczech wynosi 1/50 000.

- Deficyt CPT1

Niedobór palmitylotransferazy 1 karnityny wątrobowej (deficyt CPT1) jest jednym z najrzadszych zaburzeń utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Zgodnie z programem badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2022 częstość występowania choroby szacuje się na około 1: 200 000. U pacjentów z deficytem CPT1A występują zagrażające życiu epizody hipoglikemii hipoketotycznej i encefalopatia wątrobowa. Pierwsze objawy pojawiają się pomiędzy 3. a 6. miesiącem życia dziecka.

- Chłonnokobrusze

Chłonnokobrusze) jest rzadkim przypadkiem wodobrzusza, wynikającego z wycieku bogatej w trójglicerydy limfy do jamy otrzewnej. Chłonnokobrusze w populacji pediatrycznej występuje rzadko i stanowi 4% przypadków wodobrzusza u noworodków. Najczęstszą przyczyną wrodzonego chłonnokobrzusza są nieprawidłowości w budowie naczyń limfatycznych. Ze względu na gromadzenie się limfy w jamie otrzewnej występuje powiększenie obwodu brzucha i wzrost ciśnienia w jamie brzusznej, a w konsekwencji zaburzenia w funkcjonowaniu układu pokarmowego i oddechowego (duszności).

- Wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym

Jako możliwe powikłanie leczenia kardiochirurgicznego w niniejszym raporcie opisano chłonnokotok do jamy opłucnej. Wsiłek opłucnowy utworzony przez chłonnkę jest rzadkim powikłaniem rozległych zabiegów operacyjnych w obrębie klatki piersiowej, jak również wrodzonym schorzeniem noworodków lub konsekwencją procesów rozrostowych w obrębie klatki piersiowej. Pooperacyjny chłonnokotok u pacjentów operowanych z powodu wad serca występuje z częstością 1,5-7,6%.

## Rekomendacje kliniczne

- 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).

- Deficyt CPT1

Odnaleziono 1 opracowanie rekomendacji klinicznych dla deficytu 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 kwasicią cewkową (np. Lipistart lub Monogen).

- Chłonnokobrusze

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących terapii chłonnokobrzusza. W związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu informacji z najnowszych opracowań przeglądowych dotyczących 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 chłonnki. Należy zauważyć, iż publikacje te dotyczyły chłonnokotoku ogółem, a więc obejmowały zarówno problem chłonnokobrzusza, jak i chłonnokotoku w jamie opłucnowej.

- Chłonnokotok w jamie opłucnej

Odnaleziono 1 opracowanie rekomendacji klinicznych dotyczące leczenia chłonnokotoku u dzieci z wrodzonymi wadami serca. 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).

### Technologie alternatywne

- Deficyt LCHAD i VLCAD

We wskazaniach deficyt LCHAD i VLCAD w ramach importu docelowego dostępne są inne mieszanki o zmodyfikowanej zawartości kwasów tłuszczowych: Monogen, MCT procal i MCT Pepdite. Wszystkie te produkty uzyskały pozytywne rekomendacje Prezesa, w związku z tym stanowią odpowiedni komparator dla analizowanej interwencji w tych wskazaniach.

- Deficyt CPT1

We wskazaniu deficyt CPT1 sprowadzany jest jedynie MCT Oil. Produkt ten otrzymał również pozytywną rekomendację w ramach importu docelowego w tym wskazaniu. Ze względu na fakt, iż nie stanowi on jednak produktu złożonego (zawiera jedynie tłuszcze) nie został on uznany za komparator dla produktu Lipistart w tym wskazaniu (Lipistart zawiera kompletny zestaw składników odżywczych). Za komparator uznano najlepsze leczenie wspomagające.

- Chłonnokobrzusze i chłonnokotok w jamie opłucnowej

W przypadku chłonnokobrzusza i chłonnokotoku do jamy opłucnowej, będącego powikłaniem operacji kardiochirurgicznych przeprowadzanych u dzieci z wadami serca dla pacjentów sprowadzany jest produkt Monogen. Produkt ten uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w tym wskazaniu. W związku z powyższym Monogen stanowi odpowiedni komparator dla produktu Lipistart w analizowanych wskazaniach.

### Analiza skuteczności

- Deficyt LCHAD i VLCAD

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedno badanie kliniczne I fazy (MacDonald 2018), w którym 3 pacjentów z analizowanymi wskazaniami leczono naprzemiennie produktami Lipistart i Monogen łącznie przez 21 dni oraz 5 opisów przypadków, w których pacjenci stosowali MCT procal, MCT Pepdite, Lipistart, Monogen (badania: Kim 2018, Zweers 2012, Ruiz-Sanz 2001, Cox 1998, Brown-Harrison 1996).

Wszystkie dzieci w badaniu MacDonald 2018 wymagały karmienia nocnego, były dodatkowo na diecie doustnej i otrzymywały suplementację olejem orzechowym w celu uzupełnienia niezbędnych kw. tłuszczowych. U pacjentów w trakcie badania nie odnotowano żadnych nieprawidłowości w zapisie EEG. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy dwoma produktami w zakresie jakichkolwiek pomiarów biochemicznych. 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. Wszystkie dzieci tolerowały podawane produkty.

W badaniu Ruiz-Sanz 2001 u dwójki dzieci leczonych preparatem Monogen odnotowano poprawę obrazu klinicznego, ale w ok. 4.–5. miesiącu życia dzieci stwierdzono niedobory niezbędnych, nienasyconych kw. tłuszczowych w surowicy krwi. Po wprowadzeniu oleju sojowego profil lipidowy krwi uległ poprawie. Natomiast w badaniu Sharef 2013 u dziecka leczonego również preparatem Monogen uzyskano odwrócenie ciężkich objawów klinicznych i istotną poprawę stanu serca. Również w badaniu Kim 2018 i Cox 1998 doszło do poprawy stanu serca pacjentów. Żywienie tym produktem wg. autorów publikacji zapewniło prawidłowy rozwój, również neurologiczny. Podobnie w badaniu Brown-Harrison 1996 u dziecka leczonego produktem Protagen w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia żywienia odnotowano bardzo szybką poprawę samopoczucia, obniżenie poziomu kinazy kreatynowej oraz poprawę stanu serca.

- Deficyt CPT1

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy dla deficytu CPT1.

- Chłonnokobrzusze i chłonnokotok do jamy opłucnej

Do analizy włączono jedno badanie retrospektywne dotyczące chłonnokotoku do jamy opłucnej, występującego u dzieci po operacjach kardiochirurgicznych wad serca – Cormack 2004. W badaniu wśród 18 dzieci stosujących Monogen, u 14 doszło do redukcji chłonnokotoku w okresie 3 dni. U 4 pacjentów, u których nie stwierdzono poprawy,



u dwóch nastąpiło zwiększenie wysięku. Wszyscy ci pacjenci wymagali wprowadzenia żywienia pozajelitowego. Stosowanie Monogenu pozwoliło na utrzymanie odpowiedniego stanu odżywienia pacjentów. U żadnego z pacjentów nie doszło do nawrotu chłonkotoku po przerwaniu terapii. Jeden pacjent zmarł w wyniku niewydolności wielonarządowej.

Odnaleziono jedno retrospektywne badanie dotyczące niemowląt z wysiękiem chłonki do jamy opłucnej oraz chłonkobrzuszem (Bellini 2012). U 29 spośród 33 pacjentów z chłonkotokiem zastosowano jeden z produktów o zwiększonej zawartości MCT w stosunku do LCT (Monogen, Portagen, Pregestimil, Caprilon). Nie zaobserwowano działań niepożądanych. We wszystkich przypadkach 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.

Do analizy włączono także 2 pojedyncze opisy przypadków dotyczące chłonkobrzusza u dziecka po zabiegu chirurgicznym (Soo-Kyeong 2018) oraz chłonkotoku jako powikłania dializoterapii otrzewnowej u chłopca ze schyłkową niewydolnością nerek (Lanneaux 2012). W obu doniesieniach naukowych po zastosowaniu diety bogatej w MCT zaobserwowano ustąpienie lub zmniejszenie objawów chłonkotoku.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Na stronie WHO Uppsala Monitoring Centre odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu Monogen. Do rejestru zgłoszono 29 podejrzanych działań niepożądanych. Najczęściej u pacjentów zgłaszano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (5 zgłoszeń).

### **Rekomendacje refundacyjne**

Odnaleziono pozytywną rekomendację australijskiej agencji PBAC z 2016 r., dotyczącą finansowania produktu Lipistart we wskazaniach: chłonkobrzusze, chłonkotok w jamie opłucnowej, zaburzenia wchłaniania tłuszczów związane z chorobami wątroby, zespół krótkiego jelita, mukowiscydoza, hiperlipoproteinemia typu 1 oraz zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

Ponadto, odnaleziono informację, że produkt Lipistart znajduje się na kanadyjskiej liście produktów stosowanych i finansowanych w ramach programu Dziedzicznych Chorób Metabolicznych, prowadzonego przez Ministerstwo Zdrowia (2018 r.).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem przeprowadzono oszacowanie wydatków płatnika publicznego związane z refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart stosowanego w ramach analizowanych wskazań. Na podstawie danych dotyczących refundacji w ramach importu docelowego produktu Lipistart w 2018 r. przyjęto, iż rocznie powyższym produktem leczonych będzie 17 pacjentów z analizowanymi wskazaniami. Terapia 17 pacjentów wymaga refundacji 909 opakowań produktu. Uwzględniając powyższe roczny koszt refundacji ś.s.s.p.ż. oszacowano na ok. 234 tys. zł. W przypadku przejścia przez Lipistart rynku wszystkich produktów zawierających MCT w analizowanych wskazaniach liczba pacjentów leczonych produktem Lipistart wyniesie 158, a koszt ich leczenia dla płatnika publicznego wyniesie ok. 2 mln 172 tys. zł.

### **Opinie ekspertów**

W toku prac uzyskano opinię eksperta klinicznego prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej. Ekspert wskazała, że preparat Lipistart charakteryzuje się odpowiednim składem i wartością odżywczą dla zastosowania w postępowaniu dietetycznym w analizowanych wskazaniach, stanowi pełnowartościowe pożywienie, dostarczające białka, węglowodanów, tłuszczów, witamin i składników mineralnych dla niemowląt i uzupełniająco dla małych dzieci. W odniesieniu do wskazań chłonkobrzusze oraz wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym, preparat ten może być stosowany w pojedynczych przypadkach w sposób nieciągły, ale zasadność jego podania powinna być rozważona indywidualnie dla każdego pacjenta i zatwierdzona przez konsultanta właściwego dla danej dziedziny. W przypadku deficytu LCHAD, VLCAD oraz CPT1 postępowanie dietetyczne polegające na redukcji spożycia LCT trwa całe życie.



## 13. Źródła

Problem zdrowotny	
OT.4311.14.2019_MCT_Pepdite	MCT Pepdite we wskazaniach: deficyt VLCAD, LCHAD Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację
Orpha.net	<a href="http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&amp;Expert=26793">http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&amp;Expert=26793</a> (data dostępu: 18.04.2018 r.) <a href="https://www.orpha.net/data/patho/Pro/pl/Chlonkotok_wrodzony_PI_pl_PRO_ORPHA264688.pdf">https://www.orpha.net/data/patho/Pro/pl/Chlonkotok_wrodzony_PI_pl_PRO_ORPHA264688.pdf</a>
Omim.org	<a href="https://www.omim.org/entry/248360?search=malonyl-coa%20decarboxylase%20deficiency&amp;highlight=%22malonyl%20coa%20decarboxylase%20deficiency%22%20%22malonyl%20coa%22%20%22malonylcoa%20decarboxylase%20deficiency%22%20decarboxylase%20deficiency%20malonylcoa">https://www.omim.org/entry/248360?search=malonyl-coa%20decarboxylase%20deficiency&amp;highlight=%22malonyl%20coa%20decarboxylase%20deficiency%22%20%22malonyl%20coa%22%20%22malonylcoa%20decarboxylase%20deficiency%22%20decarboxylase%20deficiency%20malonylcoa</a> (dostęp: 30.05.2019).
Olivieri 2012	Olivieri C, Nanni L, Masini L, Pintus C. Successful management of congenital chylous ascites with early octreotide and total parenteral nutrition in a newborn. <i>BMJ Case Reports</i> 2012; doi:10.1136/bcr-2012-006196.
Paradowski 2005	Paradowski L, Mulak A, Cader J. Chłonka w płynie puchlinowym. Chylous Ascites. <i>Adv Clin Exp Med</i> 2005, 14, 5, 1063–1069, ISSN 1230–025X
Romańska-Kita 2005	Romańska-Kita J, Borszewska-Kornacka MK, Dobrzańska A, Rudzińska I, Czech-Kowalska J, Wawrzoniak T. Congenital chylous ascites. <i>Pol J Radiol</i> , 2011; 76(3): 58-61
Long 2018	Long L, Zhen C, Yandong W, Ning D, Qi L, Qing G. Congenital chylous ascites in infants: another presentation of intestinal malrotation. <i>Journal of Pediatric Surgery</i> 2018, 537–539
Romanowicz 2018	<i>Romanowicz A, Sołyszewski A, Haponiuk I, Chojnicki M, Steffens M, Paczkowski K. Chłonkotok u pacjentów z wrodzonymi wadami serca w przebiegu leczenia kardiologicznego i kardiochirurgicznego. Folia Cardiologica 2018 tom 13, nr 4, strony 359–366</i>
Badania pierwotne i wtórne	
MacDonald 2018	MacDonald A, Evans S. The safety of Lipistart, a medium-chain triglyceride based formula, in the dietary treatment of long-chain fatty acid disorders: A phase I study. <i>Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism</i> . 2018;09
Brown-Harrison 1996	Brown-Harrison MC: Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: Successful treatment of acute cardiomyopathy. <i>Biochemical and Molecular Medicine</i> 1996; 58(1):59-65.
Ruiz-Sanz 2001	Ruiz-Sanz JI: Polyunsaturated fatty acid deficiency during dietary treatment of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Rescue with soybean oil. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> 2001; 24(4):493-503.
Sharef 2013	Sharef SW: Successful treatment of cardiomyopathy due to very long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency: First case report from Oman with literature review. <i>Oman Medical Journal</i> 2013; 28(5):354-356.
Van Eerd 2017	van E, Brusse IA, Adriaens VF, Mankowski RT, Praet SF, Michels M, Langeveld M: Management of an LCHADD Patient During Pregnancy and High Intensity Exercise. <i>JIMD Rep</i> 2017; 32:95-100.
Zweers 2012	Zweers H, Timmer C, Rasmussen E, den HM, de VH: Successful weight loss in two adult patients diagnosed with late-onset long-chain Fatty Acid oxidation defect. <i>JIMD Rep</i> 2012; 6:127-129.
Kim 2018	Kim YM, Kim G, Ko H, et. al, Treatable massive pericardial effusion and hypertrophic cardiomyopathy in an infant with a novel homozygous ACADVL mutation, <i>Medicine</i> 2018, 1-4
Celato 2013	Celato A, Mitola C, Tolve M, et. al, A new case of malonic aciduria with a presymptomatic diagnosis and an early treatment, <i>Brain &amp; Development</i> 35 (2013) 675–680
Prada 2012	Prada CE, Jefferies JL, Grenier MA, et. al, Malonyl Coenzyme A Decarboxylase Deficiency: Early Dietary Restriction and Time Course of Cardiomyopathy, <i>PEDIATRICS</i> , 2012, Vol. 130, Nr 2
Footitt 2010	Footitt EJ, Stafford J, Dixon M., et. al, Use of a long-chain triglyceride-restricted/medium-chain triglyceride-supplemented diet in a case of malonyl-CoA decarboxylase deficiency with cardiomyopathy, <i>J Inherit Metab Dis</i> (2010) 33 (Suppl 3):S253–S256
Rekomendacje kliniczne	
AGE 2010	Yang Y (edit) <i>Nutritional Interventions for Children with Special Health Care Needs</i> , Washington State Department of Health, Third Edition, 2010
AKAGE 2009	Arnold GL., et al., A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. <i>Mol Genet Metab</i> . 2009 March ; 96(3): 85–90. doi:10.1016/j.ymgme.2008.09.008
ASPN 2016	Alberti M, Agostinho A, Argumedo L, et al. (2016) Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet. <i>Arch Argent Pediatr</i> 114 (1): 56 – 63.
BIMDG 2013	British Inherited Metabolic Disease Group, Management of Newborn babies with a family history of a fatty acid oxidation disorder (even if only suspected), May 2013
EGE 2009	Spiekerkoetter U., et al., Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defect: consensus from a workshop. <i>J. Inherit Metab Dis</i> (2009) 32: 498-505

EFNS EBN 2011	Angelini C., et al. Fatty acid mitochondrial disorders. European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd edition, 2011
PGE 2014	Bernatowicz-Łojko U., et al., Zał. 11 Uzasadnione medyczne przeciwwskazania do karmienia piersią. pokarmem kobiecym oraz wskazania do stosowania substytutów mleka kobiecego. Helwich E. (red.) Program wczesnej stymulacji laktacji dla ośrodków neonatologicznych i położniczych III poziomu referencyjnego. Zał. 11 uzasadnione medyczne przeciwwskazania od karmienia piersią. pokarmem kobiecym oraz wskazania do stosowania substytutów mleka kobiecego, Standardy Medyczne/Pediatrics 2014, T. 11, 9-16
SERN i GMDI 2019	<a href="https://southeastgenetics.org/ngp/guidelines.php/106/nr/0/0/VLCAD%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.0/%3Cspan%20class=%22bold%22%3ENutrition%20Recommendations%3C/span%3E">https://southeastgenetics.org/ngp/guidelines.php/106/nr/0/0/VLCAD%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.0/%3Cspan%20class=%22bold%22%3ENutrition%20Recommendations%3C/span%3E</a>
ILAE 2015	Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et. al, Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics, Epilepsia 2015, 56(8):1185–1197
PTND 2015	Wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologów DziecięcychK
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.38)
<b>Informacje o Lipistart</b>	<a href="https://www.nestlehealthscience.com/asset-library/documents/vitaflor/metabolic/datacards%202017-18/10383_dc4_uk_0717%20lipistart%20app.pdf">https://www.nestlehealthscience.com/asset-library/documents/vitaflor/metabolic/datacards%202017-18/10383_dc4_uk_0717%20lipistart%20app.pdf</a>

## 14. Załączniki

### 14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środków spożywczych zawierających tłuszcze MCT w bazie Medline (data wyszukiwania: 27.08.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Search (((((((((((LCHAD[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR LCHADD[Title/Abstract]))) OR ((Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy"" [Supplementary Concept]) OR Trifunctional Protein Deficiency[Title/Abstract] OR LCHAD Deficiency[Title/Abstract] OR TFP Deficiency[Title/Abstract]))) OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract]))) OR ((very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR very long chain acyl-coA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR VLCAD[Title/Abstract]))) OR (((((((((((Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization and exocrine pancreatic dysfunction))) OR vlcad deficiency) OR ""VLCAD deficiency"" [Supplementary Concept]) OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract]))) OR Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract] OR Acadvl[Title/Abstract] OR Vlcad-C[Title/Abstract] OR Vlcad-H[Title/Abstract] or VLCADD[Title/Abstract]))) OR (((((((((((carnitine palmitoyltransferase 1[Title/Abstract] OR carnitine palmitoyl transferase 1 deficiency[Title/Abstract] OR CPT1[Title/Abstract] OR CPT1D[Title/Abstract] OR CPT1 deficiency[Title/Abstract] OR CPT type 1[Title/Abstract] OR CPT 1A deficiency[Title/Abstract] OR CPT deficiency[Title/Abstract] OR CPT1AD[Title/Abstract] OR Carnitine O-Palmitoyltransferase[Title/Abstract] OR Carnitine O-Palmitoyltransferase deficiency[Title/Abstract] OR Hepatic CPT 1 deficiency[Title/Abstract] OR Liver CPT 1 deficiency[Title/Abstract]) OR ""Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency"" [Supplementary Concept]) OR (((Chylous Ascites[Title/Abstract] OR chyloperitoneum[Title/Abstract] OR ""Chylous Ascites""[Mesh]) OR ((Heart Defects, Congenital""[Mesh] OR ((heart defect[Title/Abstract] OR heart defects[Title/Abstract] OR heart Abnormalit*[Title/Abstract]))) AND (((((((((((medium-chain fatty acid"" OR mct) OR ""medium chain triglycerides"" OR ""medium chain triglyceride"" OR ""medium-chain fatty acids"" OR ""medium-chain triglycerides"" OR ""medium-chain triglyceride"")))) OR ((MCT*) OR MCFA*)))) OR Lipistart[Title/Abstract]"	317
2	"Search (((((((((((""medium-chain fatty acid"" OR mct) OR ""medium chain triglycerides"" OR ""medium chain triglyceride"" OR ""medium-chain fatty acids"" OR ""medium-chain triglycerides"" OR ""medium-chain triglyceride"")))) OR ((MCT*) OR MCFA*)))) OR Lipistart[Title/Abstract]"	35378
3	"Search (((((((((((LCHAD[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR LCHADD[Title/Abstract]))) OR ((Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy"" [Supplementary Concept]) OR Trifunctional Protein Deficiency[Title/Abstract] OR LCHAD Deficiency[Title/Abstract] OR TFP Deficiency[Title/Abstract]))) OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract]))) OR ((very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR very long chain acyl-coA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR VLCAD[Title/Abstract]))) OR (((((((((((Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization and exocrine pancreatic dysfunction))) OR vlcad deficiency) OR ""VLCAD deficiency"" [Supplementary Concept]) OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract]))) OR Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract] OR Acadvl[Title/Abstract] OR Vlcad-C[Title/Abstract] OR Vlcad-H[Title/Abstract] or VLCADD[Title/Abstract]))) OR (((((((((((carnitine palmitoyltransferase 1[Title/Abstract] OR carnitine palmitoyl transferase 1 deficiency[Title/Abstract] OR CPT1[Title/Abstract] OR CPT1D[Title/Abstract] OR CPT1 deficiency[Title/Abstract] OR CPT type 1[Title/Abstract] OR CPT 1A deficiency[Title/Abstract] OR CPT deficiency[Title/Abstract] OR CPT1AD[Title/Abstract] OR Carnitine O-Palmitoyltransferase[Title/Abstract] OR Carnitine O-Palmitoyltransferase deficiency[Title/Abstract] OR Hepatic CPT 1 deficiency[Title/Abstract] OR Liver CPT 1 deficiency[Title/Abstract]) OR ""Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency"" [Supplementary Concept]) OR (((Chylous Ascites[Title/Abstract] OR chyloperitoneum[Title/Abstract] OR ""Chylous Ascites""[Mesh]) OR ((Heart Defects, Congenital""[Mesh] OR ((heart defect[Title/Abstract] OR heart defects[Title/Abstract] OR heart Abnormalit*[Title/Abstract])))"	155306
4	"Search (""Heart Defects, Congenital""[Mesh] OR ((heart defect[Title/Abstract] OR heart defects[Title/Abstract] OR heart Abnormalit*[Title/Abstract])"	151117
5	"Search ((heart defect[Title/Abstract] OR heart defects[Title/Abstract] OR heart Abnormalit*[Title/Abstract])"	15764
6	"Search ""Heart Defects, Congenital""[Mesh]"	146399
7	"Search ((Chylous Ascites[Title/Abstract] OR chyloperitoneum[Title/Abstract] OR ""Chylous Ascites""[Mesh])"	1643

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
8	"Search ""Chylous Ascites""[Mesh]"	1237
9	"Search (((((((((((carnitine palmitoyltransferase 1[Title/Abstract] OR carnitine palmitoyl transferase 1 deficiency[Title/Abstract] OR CPT1[Title/Abstract] OR CPT1D[Title/Abstract] OR CPT1 deficiency[Title/Abstract] OR CPT type 1[Title/Abstract] OR CPT 1A deficiency[Title/Abstract] OR CPT deficiency[Title/Abstract] OR CPT1AD[Title/Abstract] OR Carnitine O-Palmitoyltransferase[Title/Abstract] OR Carnitine O-Palmitoyltransferase deficiency[Title/Abstract] OR Hepatic CPT 1 deficiency[Title/Abstract] OR Liver CPT 1 deficiency[Title/Abstract])))) OR ""Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency"" [Supplementary Concept]"	1659
10	"Search ""Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency"" [Supplementary Concept]"	10
11	"Search (very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR very long chain acyl-coA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR VLCAD[Title/Abstract])) OR (((((((((((Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization and exocrine pancreatic dysfunction))) OR vlcad deficiency) OR ""VLCAD deficiency"" [Supplementary Concept] OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract]))) OR Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract] OR Acadvl[Title/Abstract] OR Vlcad-C[Title/Abstract] OR Vlcad-H[Title/Abstract] or VLCADD[Title/Abstract])"	508
12	"Search (Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization and exocrine pancreatic dysfunction)) OR vlcad deficiency) OR ""VLCAD deficiency"" [Supplementary Concept] OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract])) OR Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract] OR Acadvl[Title/Abstract] OR Vlcad-C[Title/Abstract] OR Vlcad-H[Title/Abstract] or VLCADD[Title/Abstract])"	177
13	"Search (very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR very long chain acyl-coA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR VLCAD[Title/Abstract])"	410
14	"Search (LCHAD[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR LCHADD[Title/Abstract])"	271
15	"Search (((LCHAD[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR LCHADD[Title/Abstract])) OR ((Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy"" [Supplementary Concept]) OR Trifunctional Protein Deficiency[Title/Abstract] OR LCHAD Deficiency[Title/Abstract] OR TFP Deficiency[Title/Abstract])) OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract]))"	764
16	"Search (Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract])"	670
17	"Search (Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy"" [Supplementary Concept]) OR Trifunctional Protein Deficiency[Title/Abstract] OR LCHAD Deficiency[Title/Abstract] OR TFP Deficiency[Title/Abstract])"	186

**Tabela 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środków spożywczych zawierających tłuszcze MCT w bazie Embase (data wyszukiwania: 27.08.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	protein.ab,kw,ti.	2878651
2	deficiency.ab,kw,ti.	368924
3	with.ab,kw,ti.	20571155
4	myopathy.ab,kw,ti.	28341
5	neuropathy.ab,kw,ti.	101336
6	trifunctional.ab,kw,ti.	1535
7	1 and 2 and 3 and 4 and 5 and 6	7
8	1 and 2 and 6	213
9	LCHAD.ab,kw,ti.	301
10	"deficienc*".ab,kw,ti.	415413
11	9 and 10	248
12	TFP.ab,kw,ti.	1527

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
13	10 and 12	69
14	long chain.ab,kw,ti.	32041
15	dehydrogenase.ab,kw,ti.	167238
16	14 and 15	1966
17	10 and 16	936
18	LCHADD.ab,kw,ti.	76
19	7 or 8 or 11 or 13 or 17 or 18	1092
20	Sideroblastic.ab,kw,ti.	1395
21	anemia.ab,kw,ti.	151405
22	marrow.ab,kw,ti.	323498
23	cell.ab,kw,ti.	4096482
24	vacuolization.ab,kw,ti.	6571
25	pancreatic.ab,kw,ti.	252078
26	dysfunction.ab,kw,ti.	570371
27	20 and 21 and 22 and 23 and 24 and 25 and 26	2
28	VLCAD.ab,kw,ti.	468
29	10 and 28	369
30	VLCADD.ab,kw,ti.	127
31	Very long chain.ab,kw,ti.	3846
32	"acyl-co*".ab,kw,ti.	14891
33	dehydrogenase.ab,kw,ti.	167238
34	31 and 32 and 33	574
35	10 and 34	434
36	Acadvl.ab,kw,ti.	154
37	Vl cad-C.ab,kw,ti.	1
38	Vl cad-H.ab,kw,ti.	0
39	27 or 29 or 30 or 35 or 36 or 37 or 38	649
40	CPT.ab,kw,ti.	18704
41	10 and 40	529
42	type I.ab,kw,ti.	160111
43	10 and 40 and 42	7
44	CPT1.ab,kw,ti.	938
45	10 and 44	84
46	carnitine.ab,kw,ti.	18095
47	palmitoyltransferase.ab,kw,ti.	3936
48	palmit* transferase.ab,kw,ti.	1443
49	10 and 46 and 48	246
50	10 and 46 and 47	518
51	CPT1D.ab,kw,ti.	2
52	CPT 1A.ab,kw,ti.	104
53	10 and 52	10
54	41 or 43 or 45 or 49 or 50 or 51 or 53	1009
55	exp chylous ascites/	1943

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
56	Chylous Ascites.ab,kw,ti.	1454
57	chyloperitoneum.ab,kw,ti.	245
58	55 or 56 or 57	2158
59	exp congenital heart malformation/	125623
60	Heart Defect.ab,kw,ti.	4410
61	Heart Defects.ab,kw,ti.	13867
62	"heart Abnormalit*".ab,kw,ti.	803
63	59 or 60 or 61 or 62	131439
64	19 or 39 or 54 or 58 or 63	135713
65	exp medium chain fatty acid/	12875
66	medium-chain.ab,kw,ti.	8543
67	fatty acid.ab,kw,ti.	143534
68	66 and 67	2856
69	"triglycerid*".ab,kw,ti.	152580
70	66 and 69	3423
71	MCFA.ab,kw,ti.	382
72	MCT.ab,kw,ti.	8781
73	65 or 68 or 70 or 71 or 72	24842
74	64 and 73	544

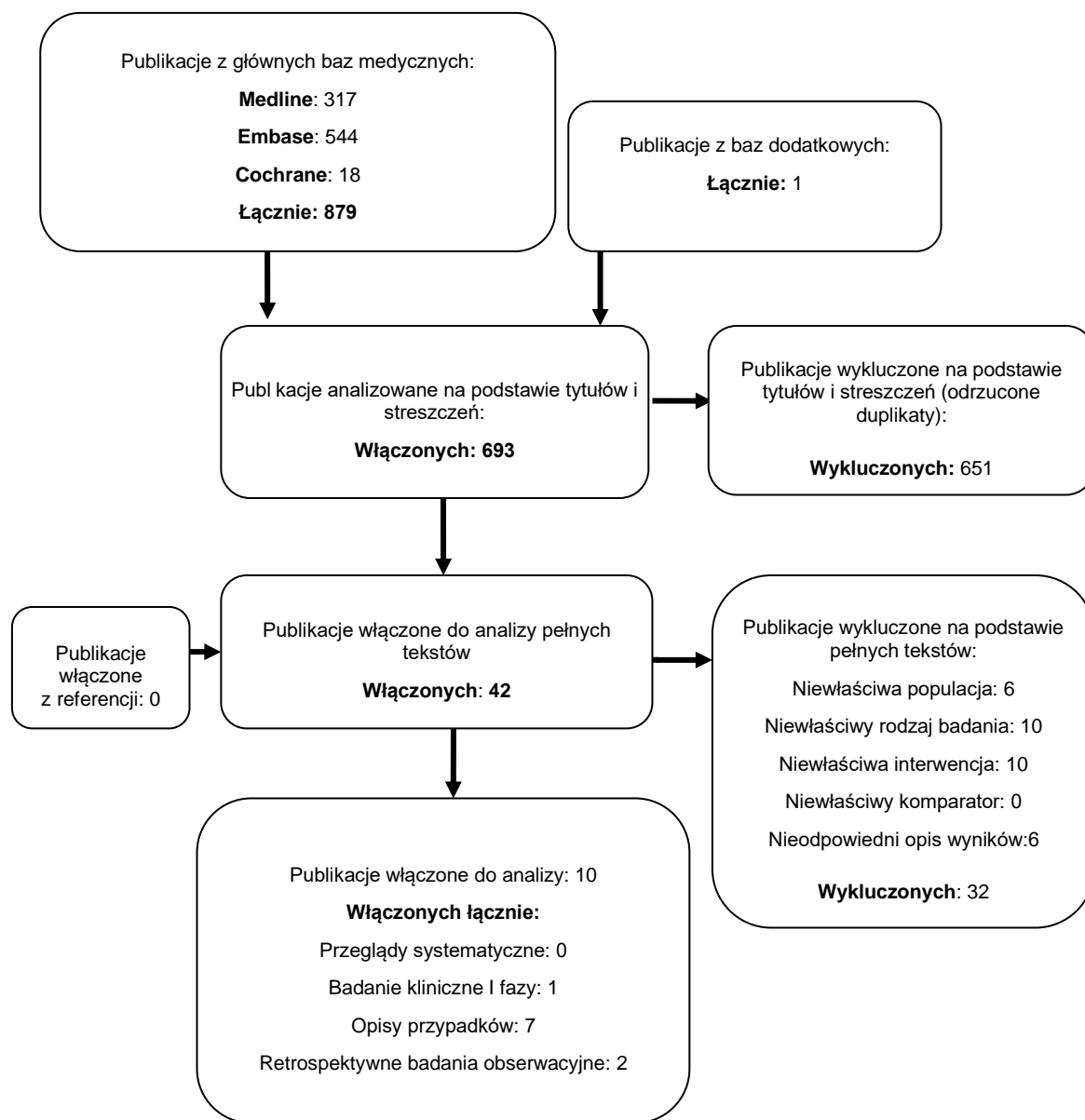
**Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 27.08.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#2	(Trifunctional):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	38
#3	(Protein):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	82609
#4	(With):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1189443
#5	(Myopathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	913
#6	(Neuropathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9866
#7	#2 and #3 and #4 and #5 and #6	0
#8	(LCHAD):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#9	(deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23002
#10	(deficienc*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21067
#11	#9 or #10	23327
#12	#8 and #11	7
#13	(TFP):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	70
#14	#13 and #11	7
#15	#1 or #7 or #12 or #14	10
#16	MeSH descriptor: [Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain] explode all trees	3
#17	#16 and #11	3
#18	(VLCAD):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19
#19	#18 and #11	14
#20	(Pearson* Marrow Pancreas Syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#21	(Long Chain dehydrogenase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	47



Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#22	#21 and #11	18
#23	(Acadvl):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#24	#23 and #11	0
#25	(Vlcad-C):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#26	(Vlcad-H):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#27	#17 or #19 or #20 or #22	22
#28	(CPT 1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	981
#29	#28 and #11	6
#30	(carnitine palmitoyltransferase 1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	40
#31	#30 and #11	2
#32	(carnitine palmitoyl transferase 1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#33	#32 and #11	1
#34	(CPT I):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	330
#35	#34 and #11	5
#36	(CPT type I):ti,ab,kw	63
#37	#36 and #11	3
#38	#29 or #31 or #33 or #35 or #37	10
#39	(Chylous Ascites):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#40	(chyloperitoneum):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#41	#39 or #40	21
#42	MeSH descriptor: [Heart Defects, Congenita ] explode all trees	2038
#43	(heart defect):ti,ab,kw OR (heart defects):ti,ab,kw OR (heart abnormalit*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5359
#44	#42 or #43	6416
#45	#15 or #27 or #38 or #41 or #44	6463
#46	(medium chain):ti,ab,kw	1010
#47	(triglycerid*):ti,ab,kw	20426
#48	#46 and #47	626
#49	(fatty acid):ti,ab,kw	11734
#50	#46 and #49	262
#51	(MCT):ti,ab,kw	957
#52	(MCFA):ti,ab,kw	24
#53	(medium-chain):ti,ab,kw	727
#54	#53 and #47	561
#55	#53 and #49	227
#56	#48 or #50 or #51 or #52 or #54 or #55	1303
#57	#45 and #56	18

## 14.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania Lipistart w analizowanych wskazaniach



## 14.3. Skład ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i dostępnych alternatyw sprowadzanych w ramach importu docelowego

Tabela 21. Skład produktów na podstawie raportu nr AOTMiT OT.4311.8.2019 (MCT Peptide, MCT Peptide 1+, Lipistart, Monogen, MCT Oil, Liquegen).

Składnik	Jednostka	Lipistart /100 g	MCT Peptide /100g	MCT Peptide 1+ /100g	MCT procal /100 g	Monogen /100g	MCT Oil 100 ml	Liquegen 100 ml
Wartość energetyczna	kJ	1 935	1 903	1 903	2 907	1 871	3 515	1 850
	kcal	461	453	453	703	444	855	450

Składnik	Jednostka	Lipistart /100 g	MCT Pepdite /100g	MCT Pepdite 1+ /100g	MCT procal /100 g	Monogen /100g	MCT Oil 100 ml	Liquigen 100 ml
<b>Tłuszcze łącznie</b>	g	20,6	18	18	63,5	12,9	95	15
• w tym tłuszcze nasycone	g	17	13,2	13,9	61,2	11,2	95	15
○ w tym MCT	g	16,50	13,2	13,5	60,7	-	-	98,4%
• monomer	g	bd	0,8	0,87	bd	bd	bd	-
• wielonienasycone	g	3,80	2,6	2,7	bd	bd	bd	-
○ kwas linolowy	g	1 728 mg	2,34	2,34	-	0,9**	-	-
○ α-linolenowy	g	242 mg	0,40	0,40	-	0,17**	-	-
<b>MCT</b>	%	-	75	75	-	84	100	-
<b>LCT</b>	%	-	25	25	-	16	-	-
<b>Węglowodany w tym cukry</b>	g	55,3	59	59	20,6	69,1	0	-
		4,8	8,1	8,1	3,3	13,4		
<b>Białko</b>	g	13,7	13,8	13,8	12,2	12,9	0	-
<b>Sól</b>	g	0,65	0,58	0,53	0,55	-	-	-
<b>Minerały, pierwiastki śladowe i witaminy</b>								
<b>Sód</b>	mg	258	230	210	220	213	-	7
	mmol	11,1	10	9,1	9,5	9,3	-	3,3
<b>Chlor</b>	mg	299	250	170	Bd	315	-	0,1
	mmol	8,4	7,1	4,8		8,9	-	0,003
<b>Potas</b>	mg	503	385	515	610	413	-	-
	mmol	12,6	9,9	13,2	15,3	10,5	-	-
<b>Wapń</b>	mg	491	300	245	360	357	-	-
	mmol	12,3	(7,5)	(6,1)	9,0	8,9	-	-
<b>Fosfor</b>	mg	359	232	210	500	214	-	-
	mmol	11,5	(7,5)	(6,8)	16	6,9	-	-
<b>Magnez</b>	mg	57	34,0	71,2	-	44	-	-
	mmol	2,3	(1,4)	(2,9)		1,8	-	-
<b>Żelazo</b>	mg	5	8,0	4,8	-	6,7	-	-
<b>Cynk</b>	mg	4,7	5,7	4,8	-	4,5	-	-
<b>Miedź</b>	mg	0,45	0,43	0,48	-	0,36	-	-
<b>Jod</b>	µg	92	82,3	38,7	-	80,3	-	-
<b>Selen</b>	µg	16	13,7	15	-	11,5	-	-
<b>Mangan</b>	mg	0,40	0,42	0,72	-	0,36	-	-
<b>Chrom</b>	µg	13	13,7	15	-	10,6	-	-
<b>Molibden</b>	µg	25	11,9	38	-	20,9	-	-
<b>Witamina A</b>	µg	466	389	378	-	325	-	-
<b>Witamina D3</b>	µg	9,2	8,6	2,6	-	11,9	-	-
<b>Witamina E</b>	mg	11	4,6	6,5	-	4,9	-	-
<b>Witamina K</b>	µg	31	36,9	25	-	17,9	-	-
<b>Witamina C</b>	mg	135	48,5	33	-	35	-	-
<b>Tiamina</b>	mg	0,60	0,5	0,67	-	0,36	-	-

Składnik	Jednostka	Lipistart /100 g	MCT Pepdite /100g	MCT Pepdite 1+ /100g	MCT procal /100 g	Monogen /100g	MCT Oil 100 ml	Liquigen 100 ml
Ryboflawina	mg	0,80	0,5	0,67	-	0,49	-	-
Witamina B6	mg	0,70	0,5	0,87	-	0,44	-	-
Niacyna	mg	6,0	2,2	10,6	-	3,0	-	-
Kwas foliowy	µg	100	54,5	100	-	67,8	-	-
Witamina B12	µg	1,5	1,2	2	-	0,67	-	-
Kwas pantotenowy	mg	2,9	2,8	2,3	-	2,2	-	-
Biotyna	µg	19	18	20	-	14,2	-	-
<b>Inne</b>								
Cholina	mg	67	90,0	106	-	101	-	-
Inozytol	mg	60	97,0	9,2	-	88,7	-	-
DHA	mg	101	-	-	-	60	-	-
AA	mg	202	-	-	-	60	-	-
L-karnityna	mg	141	10,0	10,0	-	-	-	-
Tauryna	mg	54	30,0	30,0	-	-	-	-

**Tabela 22 Zawartość białek mleka krowiego w produktach sprowadzanych dla pacjentów z rozpoznaniem VLCAD i LCHAD w ramach importu docelowego i dostępnych na receptę zgodnie z Obwieszczeniem MZ**

ŚSSPŻ	Zawartość białek mleka krowiego	Źródło białek w produkcie	Producent	Dostępność dla pacjentów w Polsce
Lipistart	+	Białko serwatkowe	Vitaflo	Import docelowy
MCT Oil/ MCT Oil Module	-	Produkt nie zawiera białek	Nutricia	Import docelowy
MCT Pepdite	-	Hydrolizat białek sojowych i wieprzowych		Import docelowy
MCT Pepdite 1+	-	Hydrolizat białek sojowych i wieprzowych		Import docelowy
MCT procal	+	Białka mleka krowiego (kazeinian sodu)	Vitaflo	Import docelowy
Monogen	+	Białko serwatkowe	Nutricia	Import docelowy
Bebilon Pepti MCT	+	Koncentrat białka serwatkowego z mleka o znacznym stopniu hydrolizy		Środki spożywcze znajdujące się na wykazie leków refundowanych we wskazaniu: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe za odpłatnością 30%.
Humana MCT	+	Białko z mleka	Humana	

Preparaty dostępne na rynku różnią się między sobą składem:

- Mieszanki Lipistart i Monogen są przeznaczone do żywienia niemowląt i dzieci. Monogen może być stosowany do 3 r.ż., natomiast Lipistart do 10 r.ż. Zawierają one wszystkie niezbędne składniki odżywcze, minerały i witaminy. Lipistart w porównaniu z innymi produktami zawiera L-karnitynę i taurynę. Ponadto w porównaniu z innymi produktami charakteryzuje się najwyższą zawartością wielonienasyconych kwasów tłuszczowych.
- MCT procal jest najbardziej kalorycznym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Zawiera on największą ilość średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych.
- MCT Pepdite i MCT Pepdite 1+ nie zawierają białek mleka krowiego, co sprawia, że są odpowiednie dla osób z alergią na białka mleka krowiego.