



## **Rekomendacja nr 123/2023**

**z dnia 21 listopada 2023 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia  
żywnościowego Liquigen we wskazaniach:**

**deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna,  
deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD,  
naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywnościowego Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem rekomendacji z dnia 27 marca 2020 roku nr 26/2020 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywnościowego: Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Zidentyfikowano dowody naukowe dla wskazań: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1. Nie odnaleziono natomiast nowych dowodów naukowych dla pozostałych wskazań.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, suplementacja średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT) jest zalecana u pacjentów z zaburzeniami utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Wytyczne w odniesieniu do schorzeń, w których występuje epilepsja zalecają stosowanie diety ketogenicznej. Według wytycznych BDA 2015 suplementacja MCT może być też stosowana przy zaburzeniach wchłaniania tłuszczów, m.in. naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Według otrzymanych danych, w latach 2022-2023 r. produkt został sprowadzony dla 30 pacjentów, a łączna wartość refundacji produktu Liquigen wynosiła ok. 206 tys. zł netto.

Roczny koszt refundacji produktu Liquigen u ok. 30 pacjentów to ok. 243 200 zł (od ok. 48 600 zł do ok. 571 000 zł), w zależności od liczby opakowań, która przypada na pojedynczego pacjenta.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Liquigen, emulsja, butelka á 250 ml,

we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego; na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2023, poz. 826 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Analizowane wskazania obejmują szeroki zakres problemów zdrowotnych, w tym należące do zaburzeń metabolicznych.

#### Deficyt PDCD

##### ICD-10: E74.4 Zaburzenia przemian pirogronianu i glukoneogenezy

PDCD (deficyt dehydrogenazy pirogronianowej) to rzadkie, genetyczne zaburzenie metabolizmu węglowodanów, spowodowane niedoborem jednej z trzech podjednostek enzymu dehydrogenazy pirogronianowej (PDC), które biorą udział w przekształcaniu pirogronianu w acetylo-CoA.

Początek i ciężkość choroby zależy od poziomu aktywności enzymów PDC. Osoby z PDCD rozpoczynającym się w okresie prenatalnym lub niemowlęcym zazwyczaj umierają we wczesnym dzieciństwie. Osoby, u których PDCD rozwija się później w dzieciństwie mogą mieć upośledzenie umysłowe i inne neurologiczne objawy, jednak zazwyczaj dożywają dorosłości.

Częstość występowania PDCD nie jest znana, ale zgłoszono kilkaset przypadków tej choroby. Więcej chłopców niż dziewcząt ma ciężką postać choroby i wcześniej umiera. U dziewcząt częściej występują progresywne objawy neurologiczne, ale również obserwowano u nich przypadki ciężkiej choroby.

#### Padaczka lekooporna

##### ICD-10: G.40 Padaczka

Padaczka jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprovokowanych lub odruchowych. Napad padaczkowy jest skutkiem wystąpienia przemijającej, nieprawidłowej, nadmiernej lub synchronicznej czynności komórek mózgu co prowadzi do pojawienia się stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez chorego lub jego otoczenie.

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie, kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów.

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. Padaczka oporna na leczenie dotyka ok. 20-30% chorych. Częstość padaczki i zespołów padaczkowych wynosi od 5,3 do 8,8 na 1 000 dzieci poniżej 13 roku życia. Choroba dotyka 1,0% osób w wieku rozwojowym i należy do najczęstszych schorzeń neurologicznych zwłaszcza w wieku dziecięcym. 50–60% wszystkich padaczek rozpoczyna się przed 16 r.ż. Największa zapadalność

przypada na pierwszy rok życia. Współczynniki zapadalności w tym przedziale wiekowym wynoszą 72-250/100 000/rok. U około 25% dzieci napadów padaczkowych nie udaje się opanować jednym lekiem i dochodzi do rozwoju padaczki lekoopornej.

Następstwami odpornej padaczki mogą być dysfunkcje i utrata niezależności, zaburzenie funkcji intelektualnych oraz większa możliwość wystąpienia objawów neurotoksycznych. Śmiertelność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej. Przyczyną zgonu może być bezpośrednio napad padaczkowy, zwłaszcza stan padaczkowy (10%), wypadek i obrażenia ciała związane z napadem (5%), samobójstwo (7-22%) lub brak uchwytneho powodu – tzw. nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (ok. 10%). Największe ryzyko zgonu jest u chorych z nieopanowanymi napadami.

#### Deficyt transportera glukozy GLUT-1

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

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

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

Osoby z zespołem niedoboru GLUT-1 nie odpowiadają na leczenie tradycyjnymi lekami przeciwpadaczkowymi, ale mogą być leczone dietą ketogenną.

Częstość zespołu niedoboru GLUT-1 jest nieznana, ale zgłoszono kilkaset przypadków tej choroby. Dotyka ona w tym samym stopniu chłopców i dziewcząt.

#### Deficyt LCHAD

##### ICD-10: E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych

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

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

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

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

#### Deficyt VLCAD

### ICD-10: E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych

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).

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 dopływu energii (wymioty, wysiłek fizyczny, nagła operacja).

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

### Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego

#### ICD-10: I89.0 Obrzęk chłonny niesklasyfikowany gdzie indziej (Limfangiektazja)

Wrodzony zespół naczyniakowatości jelita cienkiego (WZNLJ, in. choroba Waldmanna) jest to zlokalizowana lub uogólniona choroba naczyń limfatycznych, często związana z patologią układu chłonnego w dowolnej lokalizacji w organizmie. W zespole utrudniony jest przepływ chłonki przez pierwotnie uszkodzone naczynia limfatyczne, co prowadzi do zaburzeń wchłaniania pochodzących z pożywienia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz lipidów zawierających długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, a z powodu utraty białka pojawiają się obrzęki. Etiologia choroby pozostaje nieznana, rodzinne występowanie jest rzadkie, prawdopodobny jest udział czynników genetycznych.

Wrodzony zespół naczyniakowatości limfatycznej jelit jest bardzo rzadkim schorzeniem. Choroba dotyczy przede wszystkim dzieci, na ogół diagnozowana jest przed ukończeniem 3 r.ż., ale dotyczy także młodzieży i dorosłych.

Głównym objawem obniżającym jakość życia jest obrzęk dolnych kończyn, w tym obrzęk limfatyczny mogący powodować komplikację i wymaga specjalnych środków jak użycie bandażu czy stosowanie manualnego drenażu. W przebiegu WZNLJ mogą pojawić się stany zagrażające życiu, jak chłoniak czy wysięk opłucnowy lub osierdziowy.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Eksperti kliniczni jako technologie alternatywne dla ocenianych wskazań wskazywali:

- inne śspsż zawierające MCT, takie jak: MCT oil, Betaquiq, MCT Procal, Lipistart i Monogen;
- dietę ketogeniczną;
- inną dietę z ograniczeniem węglowodanów;
- tiaminę.

Najbliższe składem do Liquigenu (emulsja 50% MCT i 50% woda) są inne śspsż zawierające MCT: MCT Oil (100% MCT) oraz Betaquiq (20% emulsja MCT). Do komparatorów można także zaliczyć preparat złożony MCT Procal, ze względu na wysoką zawartość MCT (97%).

Bebilon pepti MCT, który jest finansowany w refundacji aptecznej we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe; nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji ze względu na odmienny skład i przeznaczenie dla niemowląt (Liquigen przeznaczony jest do suplementacji MCT u dzieci i dorosłych).

## Opis wnioskowanego świadczenia

Preparat Liquigen należy do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Jest emulsją składającą się w 50% z średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) i w 50% z wody.

Preparat jest wysokoenergetyczny i zalecany do postępowania dietetycznego w stanach, w których MCT są częścią diety, m.in. zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych lub zaburzenia kontrolowane dietą ketogeniczną

Zgodnie z ulotką Liquigen jest wskazany do stosowania u pacjentów z:

- chłonnokobrzuszem,
- chłonnokotokiem (chylothorax),
- zespołem złego wchłaniania tłuszczów spowodowanym chorobami wątroby,
- zespołem krótkiego jelita,
- mukowiscydozą i zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi,
- hiperlipoproteinemią typu 1,
- padaczką lekooporną wieku dziecięcego lub wadą transportera glukozy w płynie mózgowo-rdzeniowym, wymagającą diety ketogenicznej,
- zaburzeniami utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

Dawkowanie jest zgodnie z zaleceniami lekarza lub dietetyka i uzależnione od wieku, masy ciała wymagają żywieniowych i stanu zdrowia pacjenta.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono nowych badań opublikowanych po 2020 roku dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla preparatu Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt VLCAD, deficyt LCHAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Dla pozostałych wskazań odnaleziono:

- dla padaczki lekoopornej - przegląd systematyczny Wells 2020 oraz badanie prospektywne Love 2021,
- dla deficytu transportera glukozy GLUT-1 - przegląd systematyczny Schwantaje 2019, w którym uwzględniono opisy przypadków oraz serii przypadków dotyczących zastosowania diety ketogenicznej u pacjentów z deficytem transportera glukozy GLUT-1.

## Skuteczność

### Padaczka lekooporna

#### Wells 2020

W nierandomizowanym badaniu Schwartz 1989 przeprowadzono porównanie klasycznej diety ketogenicznej (cKD) z tradycyjną i zmodyfikowaną dietą MCT u 55 dzieci i 3 dorosłych. Napady padaczkowe były skutecznie kontrolowane w równym stopniu przez wszystkie 3 diety, u dzieci w wieku poniżej 15 lat, po 3 tygodniach ich stosowania.

W badaniu Neal 2009 oceniono skuteczność powyższych diet po 3, 6 i 12 miesiącach, nie stwierdzając IS różnic w zgłaszanym średnim odsetku napadów padaczkowych między grupami MCTKD i cKD (3 miesiące: cKD 66,5%, MCT 68,9%; 6 miesięcy: cKD 48,5%, MCT 67,6%; 12 miesięcy: cKD 40,8%, MCT 53,2%; wszystkie  $p > 0,05$ ).

Poziomy acetoocetanu i BHB w surowicy po 3 i 6 miesiącach były IS wyższe u dzieci na cKD ( $p < 0,01$ ). Korelacje między poziomami acetoocetanu i BHB a kontrolą napadów były IS po 3 miesiącach (acetoocetan,  $p < 0,009$ ; BHB,  $p < 0,036$ ), jednak korelacji nie zaobserwowano po 6 i 12 miesiącach.

W badaniu Chomtho 2016, przeprowadzonym wśród 16 dzieci z Tajlandii, u których rozpoczęto stosowanie MCT, 64,3% zgłosiło  $>50\%$  redukcję napadów do 3. miesiąca, a 27,6% było wolnych od napadów.

Przegląd systematyczny Araya-Quintanilla 2016 dotyczący skuteczności cKD w opornej na leczenie padaczce wykazał ograniczone dowody na to, że jest ona bardziej skuteczna w zmniejszaniu częstości napadów w porównaniu z MCT.

#### Love 2021

Do badania włączono 65 pacjentów, z czego 20 pacjentów nie ukończyło badania (1 pacjenta wykluczono z powodu nie prowadzenia dziennika, 17 pacjentów stosowało diety krócej niż 6 miesięcy, 2 pacjentów zmarło – z powodów innych niż oceniane diety). Ostatecznie w analizie uwzględniono więc 45 pacjentów (28 na cKD i 17 na MCT). W momencie rozpoczęcia leczenia dzieci z grupy cKD były młodsze i częściej karmione przez rurkę. Dzieci z grupy cKD miały większą liczbę napadów miesięczne w porównaniu z grupą MCT (mediana 301 vs. 90,  $p = 0,003$ ) i przepisywano im większą liczbę leków przeciwdrgawkowych (mediana liczby leków przeciwdrgawkowych 3 vs. 2,  $p < 0,001$ ).

Po sześciu miesiącach dietoterapii nie było IS między grupami pod względem odsetka dzieci osiagających  $\geq 50\%$  lub  $\geq 90\%$  redukcji napadów.

Różnice IS między grupami odnotowano w pomiarach poziomu ketonów, węglowodanów i spożycia tłuszczu: Dzieci w grupie cKD częściej miały wyższe stężenie ketonów (79% vs. 36%,  $p = 0,005$ ), niższy procent całkowitych kalorii pochodzących z węglowodanów (mediana 5% vs. 14%,  $p < 0,001$ ) i wyższe spożycie tłuszczu (mediana 86% vs. 77%,  $p < 0,001$ ).

### Deficyt transportera glukozy GLUT-1

#### Schwantaje 2019

Przedstawiono dane dla 230 pacjentów. Średni czas leczenia i obserwacji wynosił odpowiednio 49 i 53 miesiące. Przed leczeniem padaczka występowała u 82% pacjentów, zaburzenia ruchowe u 66%, a zaburzenia poznawcze u 59% pacjentów.

W wyniku zastosowania leczenia dietetycznego u większości pacjentów (83%) objawy padaczki ustąpiły lub złagodniały (odpowiednio 52% i 31%). Padaczka pozostała niezmieniona u 17% i pogorszyła się u 0,4%. Zaburzenia ruchowe ustąpiły (13%) lub uległy poprawie (69%), a u 82%, pozostały niezmienione u 17% lub pogorszyły się u 1,6% ze 127 pacjentów. Zdolności poznawcze poprawiły się u 59% z 58 pacjentów, pozostały bez zmian u 40%, a pogorszył się u 1,7%. IQ poprawiło się u 9 z 10 pacjentów z pomiarami przed i w trakcie leczenia ze średniego IQ wynoszącego 50,6 do 55,4 po średnim czasie

leczenia wynoszącym 7,1 miesiąca. Mikrocefalię odnotowano u 34% ze 168 pacjentów, natomiast wpływ leczenia dietetycznego na mikrocefalię wykazano u 11 pacjentów. U dwóch z nich wielkość głowy poprawiła się podczas leczenia dietetycznego, jednak wszyscy nadal cierpieli na małogłowie po okresie obserwacji wynoszącym średnio 39 miesięcy. Efekt leczenia wystąpił w ciągu kilku dni (57% z 58 pacjentów) lub tygodni (24%) w przypadku padaczki, po tygodniach (35% z 20 pacjentów) lub miesiącach (55%) w przypadku zaburzeń ruchowych i po miesiącach (64% z 25 pacjentów) lub po latach (24%) w przypadku zaburzeń poznawczych.

Ocena profilu bezpieczeństwa została przeprowadzona u 173 z 270 pacjentów. Wśród nich 81% zgłosiło brak istotnych działań niepożądanych, natomiast u: 6% wystąpiły objawy żołądkowo-jelitowe, u 4% raportowano hipoglikemię, a u 4% odnotowano utratę masy ciała. Około 18% z 270 pacjentów zgłosiło problemy z przestrzeganiem zaleceń (compliance).

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest niska jakość dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania produktu Liquigen.

Nie odnaleziono nowych dowodów dotyczących stosowania mieszanek wzbogaconych o MCT w populacji pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu, deficytem VLCAD, deficytem LCHAD czy naczyniakowatością limfatyczną jelita cienkiego.

Dowody naukowe obejmują głównie stosowanie diety uwzględniającej podaż średniołańcuchowych trójglicerydów (MCT).

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł).*

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

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w latach 2022-2023 zrefundowano łącznie 344 opakowania produktu dla 30 pacjentów na łączną kwotę ok. 206 tys. zł netto.

Cenę dla płatnika publicznego za opakowanie Liquigen (4 butelki) oszacowano na 704,92 zł.

W imporcie docelowym w analizowanych wskazaniach sprowadzano także inne produkty:

- deficyt dehydrogenazy pirogronianowej - Fruiti Vits, Keyo, Lipistart, MCT Oil, MCT Procal,
- padaczka lekooporna - MCT Oil, Fruiti Vits, Keyo, Ospotot, Inovelon, Fycompa,
- deficyt transportera glukozy GLUT-1 – Keyo, BetaQuik, MCT Oil, MCT Procal,
- deficyt LCHAD – Lipistart, MCT Oil, MCT Procal, Monogen,
- deficyt VLCAD - MCT Oil, Monogen, Milupa Basic F.

Przy założeniu, że średnia liczba opakowań przypadająca na 1 pacjenta wynosi ok. 11,5 (ok. 46 butelek), roczny koszt refundacji to ok. 6 894,25 zł.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.)**

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Cenę dla płatnika publicznego za opakowanie Liquigen (4 butelki) oszacowano na 704,92 zł.

Na podstawie danych MZ wielkość populacji oszacowano na ok. 30 pacjentów. Przy założeniu, że średnia liczba opakowań przypadająca na 1 pacjenta wynosi 11,5 (min. 2,3 opakowań; max. 27 opakowań), roczne wydatki płatnika publicznego na refundację Liquigenu wyniosłyby ok. 243 200 zł (od ok. 48 600 zł do ok. 571 000 zł).

**Ograniczenia**

Ograniczenia dotyczą następujących kwestii:

- Dawkowanie preparatu jest indywidualne, zależne od choroby, wieku, masy ciała, wymagań żywieniowych i stanu zdrowia pacjenta.
- Niepewność, co do czasu trwania leczenia.



- Rzeczywisty koszt ponoszony przez płatnika jest zmienny w czasie (zależy od aktualnej ceny produktu oraz od aktualnego kursu waluty kraju, z którego lek byłby sprowadzany).

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanych wskazań:

- Clinical Paediatric Dietetics - British Dietetic Association (BDA 2015)
- International Ketogenic Diet Study Group (IKDSG 2018)
- University Hospitals of Leicesters NHS Trust (UHL 2022)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022)
- Zalecenia dietetyczne 2020
- Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI 2019).

Zgodnie z wytycznymi IKDSG 2018 dieta ketogeniczna powinna być zastosowana jak najwcześniej w takich schorzeniach jak: deficyt transportera glukozy GLUT-1, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka z napadami mioklonicznie-atonicznymi. Stosowanie Liquigenu jako źródła MCT w padaczce lekoopornej zalecają wytyczne BDA 2015, NICE 2022 i UHL 2022. Wytyczne BDA 2020 wskazują, że dieta ketogeniczna jest leczeniem pierwszej linii w przypadku deficytu transportera glukozy GLUT-1, stosowana jest też przy niedoborze dehydrogenazy pirogronianowej, ale jej skuteczność nie jest jasna.

Suplementacja MCT jest standardowym postępowaniem przy zaburzeniach utleniania kwasów tłuszczowych (LCHAD, VLCAD) według polskich Zaleceń dietetycznych 2020, międzynarodowych wytycznych GMDI 2019 i brytyjskich BDA 2015. W wytycznych jako jedno ze źródeł MCT wymienia się Liquigen.

Według wytycznych BDA 2015 suplementacja MCT może być też stosowana przy zaburzeniach wchłaniania tłuszczów, m.in. naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (PBAC 2009) dotyczącą wskazań: chłonkobrzusze; chłonkotok; zaburzenia wchłaniania tłuszczu spowodowane chorobą wątroby, zespołem jelita

krótkiego, mukowiscydozy, zaburzeń żołądkowo-jelitowych; hiperlipoproteinemia typu 1; padaczka lekooporna wieku dziecięcego wymagająca diety ketogenicznej; zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

W rekomendacji wskazano, że cena produktu Liquigen powinna być dostosowana do ceny produktu MCT Procal (cena 1 g tłuszczu w obu produktach powinna być taka sama).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.09.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.555.2023.1.KSz), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Liquigen, płyn, butelka 250 ml, we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego; na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 122/2023 z dnia 23 października 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2023 z dnia 23 października 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.
2. Raport nr: OT.4211.17.2023 „Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 18 października 2023 r.