



Rekomendacja nr 131/2013

z dnia 23 września 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart (dieta eliminacyjna) proszek á 400 mg, we wskazaniach: hipertriglicerydemia, deficyt LCHAD (zaburzenia dekarboksylacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych)

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart (dieta eliminacyjna) proszek á 400 mg, we wskazaniach: hipertriglicerydemia, deficyt LCHAD (zaburzenia dekarboksylacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak jest przesłanek do odmowy wydawania zgód na refundację jednego z dietetycznych środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego z niską zawartością trójglicerydów długołańcuchowych, a zawierających trójglicerydy średniołańcuchowe. Rekomendacje międzynarodowe zalecają ich stosowanie bez wskazywania konkretnego produktu. Badania kliniczne dotyczące skuteczności preparatu Lipistart, w tym badania porównujące skuteczność preparatu Lipistart z podobnymi środkami specjalnego przeznaczenia żywieniowego 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 (ubogiej LCT) oraz brak występowania ciężkich działań niepożądanych po jej stosowaniu we wnioskowanych wskazaniach.

Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że import docelowy produktu Lipistart dotyczy małej liczby chorych z hipertriglicerydemią lub deficytem LCHAD, finansowanie przedmiotowego środka spożywczego ze środków publicznych należy uznać za zasadne.

Przedmiot wniosku

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart (dieta eliminacyjna) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski, może być jednak sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta,



na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji).

Problem zdrowotny

Hipertriglicerydemia to termin oznaczający zwiększenie ponad normę stężenia triglicerydów we krwi. Triglicerydy (TG) są estrami glicerolu i kwasów tłuszczowych, transportowanymi we krwi głównie w chylomikronach i VLDL. Stanowią podstawowy substrat energetyczny ustroju i składnik tkanki tłuszczowej. Pożądane stężenie TG we krwi wynosi $<1,7$ mmol/l (150 mg/dl). Hipertriglicerydemia jest objawem biochemicznym kilku jednostek chorobowych. Wyróżnia się kilka przyczyn hipertriglicerydemii pierwotnej, w tym głównie rodzinną hipertriglicerydemię, deficyt lipazy lipoproteinowej (LPL) i deficyt Apo C-II (kofaktora LPL).

Postępowanie terapeutyczne zależy od rozpoznania:

- w rodzinnej hipertriglicerydemii zaleca się dietę ubogotłuszczową, redukcję masy ciała (o ile występuje nadwaga i otyłość) i leczenie fibratami oraz niacyną i kwasami omega-3,
- w deficycie LPL wskazane jest bardzo znaczne ograniczenie tłuszczów w diecie i podaż MCT razem z kwasami tłuszczowymi omega-3,
- w deficycie Apo-II również stosuje się dietę bardzo ubogą w tłuszcze i suplementację Apo C-II.

W ciężkiej hipertriglicerydemii zdefiniowanej jako poziom triglicerydów we krwi >1000 mg/dl zalecana jest plazmafereza, terapia insuliną i heparyną, a w ostatnim czasie także znana już terapia genowa.

Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (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. Deficyt LCHAD dziedziczy 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. Do typowych objawów należą: hepatopatia z zespołem Reye'a, kardiomiopatia z zaburzeniami rytmu serca, miopatia, postępujące zwyrodnienie barwnikowe siatkówki i polineuropatia obwodowa.

Częstość występowania deficytu LCHAD oceniono na 1/180 000 (0,17/10000 na terenie UE, 506,300,000 zdiagnozowanych pacjentów na terenie UE, Norwegii, Islandii i Liechtensteinu. W Polsce w roku 2011 opisano 65 dzieci z deficytem LCHAD (61 rodzin).

Podstawą leczenia jest unikanie przedłużonego głodzenia się oraz przestrzeganie odpowiedniej diety. Postępowanie lecznicze w okresach zaostrzeń jest podobne do stosowanego w innych zaburzeniach beta-oksydacji kwasów tłuszczowych i polega na podawaniu glukozy dożylnie.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt Lipistart (w postaci proszku) należy do grupy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. W jego składzie znajduje się: białko, węglowodany, tłuszcze (wysoka zawartość triglicerydów średniołańcuchowych (MCT), niska zawartość triglicerydów długołańcuchowych (LCT), witaminy, minerały oraz pierwiastki śladowe.

Zgodnie z ulotką producenta, produkt Lipistart wskazany jest w przypadku: zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych (np. deficyt LCHAD, deficyt VLCAD), zaburzeń wchłaniania tłuszczów oraz innych chorób wymagających ograniczenia LCT na rzecz MCT. Podawanie środka jest zalecane od urodzenia do 10 roku życia.

Produkt jest dopuszczony do obrotu w następujących krajach:

- USA i Australia- we wskazaniach: mukowiscydoza, zaburzenia wchłaniania kwasów tłuszczowych związane z chorobami wątroby, zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych, hiperlipoproteinemia typu 1, zespół krótkiego jelita, chylotorax (chłonkotok);
- Kanada i Wielka Brytania - we wskazaniach: zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych, zaburzenia metabolizmu kwasów tłuszczowych.

Alternatywne technologie medyczne

Odnaleziono 5 produktów (mleka modyfikowane) zawierających jako podstawy składnik średniołańcuchowe triglicerydy (z obniżoną zawartością LCT): Monogen (Nutricia Advanced Medical Nutrition), Humana z MCT, proszek 300 g (Humana GmbH); Babilon Pepti MCT, proszek 450 g (Nutricia Cuijk B.V); Milupa cystilac, proszek 900 g (Milupa Metabolics); Partagen, proszek 454 g (Mead Johnson Nutrition) oraz Pregestimil z olejem MCT, proszek 454 g (Enfamil).

W Polsce zarejestrowane i refundowane są: Babilon Pepti MCT proszek do sporządzania roztworu doustnego 2155 kJ/100 g, Humana z MCT, proszek, 350g oraz Milupa cystilac, proszek, 900 g.

Babilon Pepti MCT oraz Humana z MCT finansowane są w ramach tej samej grupy limitowej: 217.4, Diety eliminacyjne z MCT we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe, natomiast preparat Milupa cystilac w ramach grupy 217.5, Dieta stosowana w mukowiscydozie.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących skuteczności ocenianego preparatu w leczeniu hipertriglicerydemii oraz deficytu LCHAD. Poniżej przedstawiono odnalezione opisy przypadków/serie przypadków oraz abstrakty konferencyjne.

Dla wskazania hipertriglicerydemii odnaleziono 1 publikację (Ng 2001) stanowiącą opis przypadku leczenia deficytu lipazy lipoproteinowej (jedna z przyczyn występowania hipertriglicerydemii u dzieci) za pomocą preparatu Monogen (preparaty Portagen, Monogen i Lipistart stanowią środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wzbogacone w MCT, stosowane w tych samych wskazaniach).

Publikacja Ng 2001 przedstawia opis przypadku dziecka urodzonego w wyznaczonym terminie, o prawidłowej urodzeniowej masie ciała, u którego zdiagnozowano deficyt lipazy lipoproteinowej. Rozpoczęto terapię z zastosowaniem diety, której elementarnym składnikiem było mleko modyfikowane o zwiększonej zawartości MCT uzupełnione dodatkowo preparatami białkowymi, energetycznymi i minerały. Po zastosowanej diecie, stężenie TG w surowicy spadło z 26,4 mmol/l (przed leczeniem) do 3,55 mmol/l w ciągu tygodnia i utrzymywało się na poziomie <4,06 mmol/l przez następne 6 miesięcy. Po osiągnięciu przez dziecko 3 miesięcy, terapię Pregestimilem zastąpiono kompletnym mlekiem Monogen. W badaniach kontrolnych przeprowadzonych po 6 i 9 miesiącach odnotowano prawidłowy wzrost i rozwój dziecka. Autorzy opisu konkludują, iż hipertriglicerydemia i chylomikronemia może być bezpiecznie i skutecznie kontrolowana przez ograniczenie spożycia tłuszczów w diecie z wykorzystaniem zmodyfikowanych mlek, o specjalnie dobranych formułach: zawierających głównie MCT i niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe, wzbogaconych w białka i składniki mineralne, takich jak Monogen, Portagen, Pregestimil.

Ponadto odnaleziono 2 abstrakty konferencyjne (Bernstein 2012, Burns 2009) odnoszące się do zastosowania Lipistartu w leczeniu hipertriglicerydemii. Bernstein 2012 (3 chorych z hipertriglicerydemią): u pierwszego pacjenta stężenie TG zmniejszyło się z 11 000 mg/dl do 184

mg/na (MCT Procal), u drugiego z 100 000 mg/dl do 786 mg/dl (Lipistart), u trzeciego z 34 000 mg/dl do 2139 mg/dl. Burns 2009 (2 chorych z hipertriglicydemią): u pierwszego pacjenta stężenie TG zmniejszyło się z 3790 mg/dl do 245 mg/dl (MCT Procal, trzy miesięczny okres terapii), u drugiego od 30173 mg/dl do 2083 mg/dl (Lipistart, po 10 dniach leczenia) i 1288 mg/dl (11 miesięcy).

Dla wskazania deficyt LCHAD odnaleziono 2 publikacje (Spiekerkoetter 2009, Ficioglu 2009) stanowiące opisy przypadków leczenia deficytu LCHAD oraz zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (VLCAD) za pomocą preparatu Monogen (preparaty Portagen, Monogen, Milupa basic-f z olejem MCT i Lipistart stanowią środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wzbogacone w MCT, stosowane w tych samych wskazaniach) oraz jeden opis leczenia VLCAD za pomocą preparatu Portagen (Harisson 2009). Niniejsze publikacje zostały przedstawiane ze względu na podobieństwo terapii stosowanych w leczeniu deficytu LCHAD i VLCAD oraz zastosowania dietetycznych środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego o zbliżonym składzie, zarejestrowanych w tych samych wskazaniach.

Publikacja Spiekerkoetter 2009 to retrospektywna analiza 75 pacjentów z 18 niemieckich, austriackich, szwajcarskich i holenderskich ośrodków leczenia zaburzeń metabolicznych (analiza standaryzowanych ankiet otrzymanych od lekarzy). U 32 chorych zdiagnozowany został deficyt VLCAD, u 38 zaburzenia mitochondrialnego trójfunkcyjnego kompleksu białkowego (w tym deficyt LCHAD). U 13/14 pacjentów z deficytem LCHAD stosujących leczenie dietą ubogą w LCT stosowano również suplementację MCT (u 25/27 z deficytem VLCAD). U 3 nowo zdiagnozowanych noworodków z deficytem VLCAD oraz 6 z deficytem LCHAD podano mleka modyfikowane: ubogie w LCT (Milupa Basic-f lub Monogen). Wyniki wskazują na skuteczność leczenia dietetycznego w ograniczaniu objawów i powikłań chorobowych takich jak kardiomiopatia u wielu pacjentów. Niemniej jednak, wśród pacjentów z deficytem VLCAD (5/13) obserwowano sporadyczne występowanie osłabienia mięśni, u pacjentów z zaburzeniami mitochondrialnego trójfunkcyjnego kompleksu białkowego (w tym deficyt LCHAD) występowanie miopatii (11/17), wśród których odnotowano również neuropatię (3/14) i retinopatię (6/14).

Publikacje Ficioglu 2009 oraz Harisson 1996 stanowią opisy przypadków leczenia 11 i 4 miesięcznych dzieci z zastosowaniem preparatu Monogen. W obu pacjentów nastąpiła poprawa stanu zdrowia i oraz normalizacja wyników badań. Wywiady lekarskie przeprowadzone po pewnym okresie od zastosowania diety wskazały na utrzymujący się dobry stan pacjenta, skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowanego leczenia.

Ponadto odnaleziono 5 publikacji (Gillingham 2005, Gillingham 2003, Boer 2002, Tyni 1997, Duran 1991) przedstawiających opisy serii przypadków, wskazujące na skuteczność zastosowania MCT w leczeniu deficytu LCHAD za pomocą diety ubogiej w LCT i bogatej w MCT (bez wyszczególnienia formy podania MCT).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną ocenianego środka

Bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono danych związanych z bezpieczeństwem stosowania produktu Lipistart. Niemniej jednak przedstawione opisy przypadków wskazują na bezpieczeństwo stosowania diety bogatej w MCT (ubogiej LCT) oraz brak występowania ciężkich działań niepożądanych po jej stosowaniu we wnioskowanych wskazaniach.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dotychczas (dane dotyczą roku 2013) w ramach importu docelowego Minister Zdrowia wydał 2 zgody (35 opakowań) na sprowadzenie i refundację Lipistartu z Wielkiej Brytanii, na które przeznaczono 48 300 PLN.

Cena produktu Lipistart sprowadzanego/refundowanego w II kwartale 2013 r. zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ (iloraz łącznej kwoty wydanych zgód i liczby sprowadzonych opakowań) wyniosła ok. 1380 PLN netto za opakowanie.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania produktu Lipistart w hipertriglicerydemii.

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych (UK 2012,2013; Spiekerkoetter 2009, Washinton State Departament of Health 2010, EFNS 2006, Solis 2002, Solis 2002). Wszystkie rekomendacje pozytywnie oceniały stosowanie diety niskotłuszczowej wzbogaconej w MCT w leczeniu deficytu LCHAD. Niemniej jednak, wytyczne zwracają uwagę na brak danych z dużych badań klinicznych oceniających skuteczność terapii zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania Lipistart ze środków publicznych dla ocenianych wskazań. Odnaleziono natomiast informację o finansowaniu produktu Lipistart ze środków publicznych w Australii, Wielkiej Brytanii, Kanadzie i Stanach Zjednoczonych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 3.07.2013 r. (znak: MZ-PLD-460-18536-43/AL/13), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego LIPISTART (dieta eliminacyjna) proszek á 400 mg, we wskazaniu: Hipertriglicerydemia oraz zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 28.08.2013 r. (znak: MZ-PLD-460-18536-56/AL/13), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego LIPISTART (dieta eliminacyjna) proszek á 400 mg, we wskazaniu: deficyt LCHAD (zaburzenia dekarboksylacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) i 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 203/2013 z dnia 23 września 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart (dieta eliminacyjna) we wskazaniach: hipertriglicerydemia, deficyt LCHAD (zaburzenia dekarboksylacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 203/2013 z dnia 23 września 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart (dieta eliminacyjna) we wskazaniach: hipertriglicerydemia, deficyt LCHAD (zaburzenia dekarboksylacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych).
2. Raport Nr: AOTM-RK-431-14/2013. LIPISTART (dieta eliminacyjna) proszek á 400 mg we wskazaniach: Hipertriglicerydemia, deficyt LCHAD (zaburzenia dekarboksylacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych). Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.
3. Ulotka producenta.