



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)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart we wskazaniach hipertriglicerydemia, deficyt LCHAD (zaburzenia dekarboksylacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych).*

**Uzasadnienie**

*Ze względu na bardzo małą liczbę chorych brak jest badań klinicznych dotyczących skuteczności preparatu Lipistart, w tym badań porównujących skuteczność preparatu Lipistart z podobnymi środkami specjalnego przeznaczenia żywieniowego we wskazaniach hipertriglicerydemia oraz deficyt LCHAD. Wśród rekomendacji klinicznych jednym z zaleceń jest stosowanie dietetycznych środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego z niską zawartością trójglicerydów długołańcuchowych, a zawierających trójglicerydy średniołańcuchowe, jednak bez wskazywania konkretnego produktu. Brak jest zatem przesłanek do wyboru lub odrzucenia jednego z nich. Preparaty te należąc do jednej kategorii, różnią się jednak od siebie składem jakościowym i ilościowym. Z doświadczeń klinicznych opartych na leczeniu kilku 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 niewielkiej liczby chorych.*

*Preparat Lipistart zarejestrowany jest w Kanadzie i Wielkiej Brytanii we wskazaniach: zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych, zaburzenia metabolizmu kwasów tłuszczowych.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart (Dieta eliminacyjna), proszek á 400g we wskazaniach: hipertriglicerydemia oraz deficyt LCHAD (zaburzenia dekarboksylacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych).



Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Minister Zdrowia zaakceptował propozycję wykonania skróconego raportu.

### **Problem zdrowotny**

Hipertriglicydemia – 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).

Hipertrigliceremia jest objawem biochemicznym kilku jednostek chorobowych. Wyróżnia się kilka przyczyn hipertriglicydemii pierwotnej, w tym głównie rodzinną hipertriglicydemie, deficyt lipazy lipoproteinowej (LPL) i deficyt Apo C-II (kofaktora LPL).

#### Deficyt LCHAD

Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (niedobór LCHAD, ang. long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, LCHAD deficiency) należy w populacji polskiej do najczęściej ujawniających się klinicznie zaburzeń procesu oksydacji kwasów tłuszczowych. Białko o aktywności 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest częścią białka trójfunkcyjnego MTP, związanego z wewnętrzną błoną mitochondrialną, które katalizuje trzy kolejne reakcje w procesie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. 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. Do typowych objawów należą: hepatopatia z zespołem Reye'a, kardiomiopatia z zaburzeniami rytmu serca, miopatia, postępujące zwyrodnienie barwnikowe siatkówki i polineuropatia obwodowa.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt Lipistart to spożywczy środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart (w postaci proszku) zawierający 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 leczeniu: zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych (np. deficyt LCHAD, deficyt VLCAD), zaburzeń wchłaniania tłuszczów, innych chorób wymagających ograniczenia LCT na rzecz MCT.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W toku przeszukiwań odnaleziono 6 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); Bebilon Pepti MCT, proszek 450 g (Nutricia Cuijk B.V), Milupa cystilac, proszek 900 g (Milupa Metabolics), Portagen, proszek 454g (Mead Johnson Nutrition) oraz Pregestimil z olejem MCT, proszek 454 g (Enfamil).

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

Bebilon 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 i bezpieczeństwo stosowania**

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

#### Hipertriglicerydemia

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). Niniejsza publikacja została przedstawiana ze względu na zastosowanie dietetycznych środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego o zbliżonym składzie i podobnym przeznaczeniu.

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. (Ng 2001).

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 hipertriglicerydemią): 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).

#### 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 1996). 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 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 Ficiocioglu 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 2006, Gillingham 2005, Gillingham 2003, Boer 2002, Tyni 1997, Duran 1991) wskazujące na skuteczność zastosowania MCT w leczeniu deficytu LCHAD za pomocą diety ubogiej w LCT i bogatej w MCT (bez wyszczególnienia formy podania MCT).

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 zastosowaniu we wnioskowanych wskazaniach.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

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

Aktualnie produkt leczniczy Lipistart nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Może być on 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. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku (na podstawie art. 39 ustawy o refundacji), jest on wówczas wydawany świadczeniobiorcy za opłatą ryczałtową za opakowanie jednostkowe. 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 leczniczego 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.

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Przedstawiono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych (UK 2012,2013; Spiekerkoetter 2009, Washinton State Departament of Health 2010, EFNS 2006, Solis 2002). Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania produktu Lipistart w hipertriglicydemii. 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.

W wyniku przeprowadzono na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia wyszukiwania informacji dotyczących finansowania ze środków publicznych, odnaleziono informację o finansowaniu produktu Lipistart ze środków publicznych w Australii, Wielkiej Brytanii, Kanadzie i Stanach Zjednoczonych.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego AOTM-RK-431-14/2013LIPiSTART (dieta eliminacyjna) proszek á 400 mg we wskazaniach: hipertriglicydemia oraz deficyt LCHAD (zaburzenia dekarboksylacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), wrzesień 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.