



## **Rekomendacja nr 27/2018**

**z dnia 9 kwietnia 2018r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka  
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil,  
płyn, butelka à 500 ml we wskazaniach: deficyt LCHAD; deficyt  
VLCAD; zespół jelitowej ucieczki białka; deficyt dehydrogenazy  
pirogronianu; deficyt CACT; deficyt CPT1; deficyt MTP;  
hipertrójglicerydemia; hipobetalipoproteinemia; niedobór lipazy;  
acyduria malonowa; zespół Alagille'a; zespół Miloroy'a; powikłania  
po zabiegach kardiochirurgicznych**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml we wskazaniach: deficyt LCHAD; deficyt VLCAD; zespół jelitowej ucieczki białka; deficyt dehydrogenazy pirogronianu; deficyt CACT; deficyt CPT1; deficyt MTP; hipertrójglicerydemia; hipobetalipoproteinemia; niedobór lipazy; acyduria malonowa; zespół Alagille'a; zespół Miloroy'a; powikłania po zabiegach kardiochirurgicznych.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu MCT OIL we wnioskowanych wskazaniach.

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 (śssp), 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.



Niemniej jednak należy wskazać, że w ramach przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono badań możliwych do włączenia do przeglądu, które dostarczałyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej. Odnalezione publikacje dotyczyły innych produktów stosowanych w omawianych wskazaniach, jednak ze względu na różnice w składzie śsspż odstąpiono od przytaczania danych klinicznych z tych publikacji.

W zakresie danych kosztowych dostępne dane dotyczące stosowania preparatu MCT Oil oraz pozwalają przypuszczać, że obciążenie płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanego środka nie będzie nadmierne.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml we wskazaniach: deficyt LCHAD; deficyt VLCAD; zespół jelitowej ucieczki białka; deficyt dehydrogenazy pirogronianu; deficyt CACT; deficyt CPT1; deficyt MTP; hipertrójglicerydemia; hipobetalipoproteinemia; niedobór lipazy; acyduria malonowa; zespół Alagille'a; zespół Miloroy'a; powikłania po zabiegach kardiochirurgicznych, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2016 r. poz. 1793 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. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Deficyty LCHAD (dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), MTP (dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych a bardzo długim łańcuchu, VLCAD (dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych a bardzo długim łańcuchu,) CACT (translokazy karnitynoacylokarnitynowej) i CPT1 (transferazy karnitynowo-palmitynowej typu 1) należą do zaburzeń spalania tłuszczów długołańcuchowych. Objawy oraz ciężkość choroby wynikają z niemożności rozkładu i wykorzystania jako źródła energii tłuszczu, dostarczanego z pożywienia. Schorzenia te charakteryzują się szerokim spektrum klinicznym objawów występujących już w okresie noworodkowym, obejmujących m.in. kardiomiopatię, hipoglikemię, kwasicę metaboliczną, miopatię mięśni szkieletowych, neuropatię. Deficyt LCHAD należy w populacji polskiej do najczęściej ujawniających się klinicznie zaburzeń procesu oksydacji kwasów tłuszczowych (częstość występowania deficytu LCHAD oceniono na 0,8/10000 na terenie UE).

Deficyt dehydrogenazy pirogronianu (PDH) to rzadka choroba neurometaboliczna charakteryzująca się szerokim spektrum objawów klinicznych, w tym metabolicznych i neurologicznych o różnym nasileniu. PDH należy do chorób wymagających leczenia dietą ketogenną. Chorobowość wynosi < 1/1 mln

Hipertriglicerydemia, hipobetaloproteinemia są schorzeniami, w których dochodzi do wtórnych niedoborów średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Na świecie rodzinny zespół chylomikronemii występuje bardzo rzadko (1/1 mln). Zapadalność na hipobetaloproteinemia wynosi około 1/ 1 tys. osób

Zespół jelitowej ucieczki białka to schorzenie, w którym dochodzi do niedoborów kalorycznych; jest to zespół objawów klinicznych związanych z nadmierną utratą białek osocza do światła jelita w wyniku zmian morfologiczno-czynnościowych naczyń chłonnych lub poprzez chorobowo zmienioną błonę śluzową.

Niedobór lipazy lipoproteinowej jest rzadką chorobą genetyczną powodującą gromadzenie tłuszczów we krwi. Jest uwarunkowany genem autosomalnym recesywnym. Częstość bezobjawowych heterozygot wynosi około 1:500, w postaci homozygotycznej natomiast zdarza się u około jednej osoby na milion.

Acyduria malonowa to bardzo rzadka choroba metaboliczna spowodowana niedoborem dekarboksylazy malonylo-CoA; opisano mniej niż 20 przypadków na świecie

Zespół Alagille'a - opisywany jako przewlekła cholestaza, zwężenie tętnic płucnych, wady kręgosłupa, charakterystyczne wady wrodzone twarzy, zmiany w obrębie gałki ocznej, barwnikowe zwyrodnienie siatkówki, dysplazja nerek. Chorobowość ogólna wynosi ok. 1/70 tys. osób.

Zespół Milroy'a jest częstą postacią pierwotnego obrzęku limfatycznego, zazwyczaj objawiającą się bezbolesnym, przewlekłym obrzękiem limfatycznym nóg. Występuje przy urodzeniu lub w okresie noworodkowym.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne w wyżej wymienionych problemach zdrowotnych zalecają ogólnie stosowanie diety ubogiej w tłuszcze. Dla części wskazań (deficyty LCHAD, MTP, VLCAD, CACT, CPT1, enteropatia z utratą białka) wytyczne zalecają preparaty MCT (średniołańcuchowe trójglicerydy, ang. medium chain triglycerides) jako uzupełnienie diety.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów klinicznych w ocenianych wskazaniach pacjenci stosują preparaty MCT takie jak: Monogen, Lipistart, Humana MCT, MCT procal, Betaquik, Carb zero., które sprowadzane są ramach importu docelowego.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

MCT Oil to płynny produkt zawierający mieszaninę średniołańcuchowych trójglicerydów (100% MCT). Wskazany jest do stosowania u pacjentów w każdym wieku, jako uzupełnienie diety w leczeniu: VLCAD i LCHAD.

### **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 wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających wszystkie kryteria selekcji.

Odnalezione publikacje odnosiły się do tłuszczów MCT w ogóle (tj. zawierających średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe, ang. medium-chain triglyceride), nie zaś do wnioskowanego produktu opatrzonego nazwą handlową MCT Oil (Nutricia). Odnalezione publikacje dotyczyły przede wszystkim preparatów Monogen (Nutricia), Liquigen (Nutricia), Portagen (Mead Johnson Nutrition), Lipistart (Nestle), będące formułami wzbogaconymi w tłuszcze MCT, różniącymi się jednak składem od preparatu MCT Oil (Nutricia).

Biorąc pod uwagę różnice w składzie preparatów odstąpiono od przedstawiania odnalezionych wyników badań.

### **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 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).*

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

Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby w sposób wiarygodny przeprowadzić analizę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia. W związku z powyższym ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym produktem leczniczym.

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2017 zgody na refundację produktu MCT Oil otrzymało 111 pacjentów, z czego najwięcej z deficytem LCHAD. Łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 3093, gdzie kwota za opakowanie wynosiła 62,37 PLN, natomiast łączna kwota za refundację wynosiła ok. 190 tys. PLN, z czego ok. 127 tys. PLN dotyczyło deficytu LCHAD.

#### *Ograniczenia analizy*

Podana kwota dot. refundacji produktu MCT Oil nie kosztów związanych z dystrybucją produktów, w związku z czym kwota refundacji poniesiona przez płatnika publicznego w niniejszym roku była prawdopodobnie wyższa niż to wynika z udostępnionych danych i jednocześnie trudna do dokładnego oszacowania, ze względu na fakt, iż śsspz w ramach importu docelowego mogą być sprowadzane zarówno za pośrednictwem aptek ogólnodostępnych, jak i aptek szpitalnych. Sposób sprowadzenia produktu warunkuje natomiast sposób finansowania danego produktu, a tym samym ostateczną wielkość wydatków płatnika publicznego poniesionych na refundację.

**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 2016 r., poz. 1536 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.*

Z powodu braku danych dotyczących przyszłej populacji docelowej (eksperti nie podali wystarczających informacji o liczbie pacjentów, u których można byłoby zastosować ocenianą technologię, natomiast dane Ministerstwa Zdrowia podano jedynie dla jednego roku, co uniemożliwiało ewentualne wyznaczenie linii trendu), odstąpiono od szacowania wydatków ponoszonych na refundację ocenianej technologii medycznej w kolejnych latach.

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

Nie dotyczy.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

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

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

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

Nie dotyczy.

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

W toku wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne następujących organizacji:

- Polska grupa ekspertów - PGE 2014
- British Inherited Metabolic Diseases Group - BIMDG 2013
- European Federation of Neurological Societies/ Europejska Sień Biobanków - EFNS EBN 2011
- Genetic Metabolic Dietitians International - GMDI 2008
- Amerykańska grupa ekspertów- AGE 2010
- Amerykańsko-kanadyjska grupa ekspertów - AKGE 2009

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 tłuszczów, zmodyfikowaną o MCT (mieszanki lub olej).

W deficycie VLCAD u niemowląt z bezobjawową chorobą dopuszcza się karmienie piersią, jednak w większości zaleca się uzupełnianie tego rodzaju jedzenia mieszankami zawierającymi MCT. W obu deficytach równie ważne są regularne posiłki i unikanie długich przerw między nimi.

W leczeniu enteropatii z utratą białka leczenie polega na leczeniu choroby podstawowej lub leczeniu żywieniowym, w tym m.in. wyeliminowaniu tłuszczów zawierających triglicerydy długołańcuchowe i zastosowanie preparatów zawierających triglicerydy średniołańcuchowe (gotowe diety przemysłowe, olej MCT).

W leczeniu deficytu dehydrogenazy pirogronianu terapia polega na suplementacji witaminy B1, karnityny i kwasu liponowego.

Deficyt CACT, CPT1; deficyt MTP/deficyt TFP - konieczne jest przestrzeganie zakazu dłuższego przebywania na czczo (głodówki) oraz wprowadzenie diety o niskiej zawartości długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i uzupełnionej średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (ang. medium-chain triglycerides, MCT).

Leczenie postaci umiarkowanej hipobetalipoproteinemii polega na redukcji proporcji tłuszczu w diecie i suplementacji witaminy E, natomiast leczenie ciężkiej postaci (w tym zespołu chylomikronemii) powinno być prowadzone w specjalistycznych ośrodkach.

Leczenie acydurii malonowej polega na stosowaniu diety ubogiej w tłuszcze i bogatej w węglowodany. Stosuje się też suplementację karnityny.

- Leczenie zespołu Alagille'a jest niespecyficzne, obejmuje dietę z wysoką zawartością węglowodanów i średniołańcuchowych trójglicerydów oraz suplementację witaminową.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej ocenianej technologii medycznej.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.01.2018. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.478.2018.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml we wskazaniach: deficyt LCHAD; deficyt VLCAD; zespół jelitowej ucieczki białka; deficyt dehydrogenazy pirogronianu; deficyt CACT; deficyt CPT1; deficyt MTP; hipertrójglicydemia; hipobetalipoproteinemia; niedobór lipazy; acyduria malonowa; zespół Alagille'a; zespół Miloroy'a; powikłania po zabiegach kardiochirurgicznych przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod., na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2015 r. poz. 581 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

żywnościowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 28/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil w różnych wskazaniach

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil w różnych wskazaniach
2. Raport nr OT.4311.6.2018, „MCT Oil”. Data ukończenia: 21 marca 2018 r.