



## Rekomendacja nr 26/2020

z dnia 27 marca 2020 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: 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 środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 10 publikacji: dla deficytu dehydrogenazy pirogronianu opisano 1 badanie prospektywne (Sofou 2017), dla padaczki lekoopornej opisano 1 przegląd systematyczny (Martin-McGill 2018) oraz 2 badania obserwacyjne (Ruiz 2020, Sills 1986), dla deficytu transportera glukozy GLUT-1 opisano 1 abstrakt konferencyjny (Rogoziński 2009), dla deficytu VLCAD i LCHAD opisano 1 przegląd systematyczny (Fraser 2019) oraz 1 opis przypadku pacjenta (Hancock 2019), dla naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego opisano 2 przeglądy systematyczne (Desai 2009, Alshikho 2016).

Głównym ograniczeniem odnalezionych badań była niska jakość dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania Liquigenu oraz brak dowodów na jego skuteczność we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianu oraz naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego. Należy jednak zauważyć, iż oceniane wskazania stanowią przede wszystkim wskazania dotyczące małych dzieci, co w znacznym stopniu utrudnia



przeprowadzenie badań klinicznych nad stosowaniem tego typu produktów. Co więcej wnioskowany produkt stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, w związku z czym jego dopuszczenie na rynek nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych.

Niemniej odnalezione dowody sugerują, że stosowanie Liquigenu oraz innych produktów zawierających MCT, jako uzupełnienie diety ketogenicznej, pozytywnie wpływa na rozwój pacjentów oraz ograniczenie objawów bądź powikłań choroby.

Zgodnie z wytycznymi międzynarodowymi International Ketogenic Diet Study Group (IKDSG) 2018 dieta ketogeniczna powinna być zastosowana jak najwcześniej w takich schorzeniach jak: deficyt transportera glukozy GLUT-1, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka z napadami miokloniczno-atonicznymi. Stosowanie Liquigenu jako źródła MCT w padaczce lekoopornej zalecają brytyjskie wytyczne Clinical Paediatric Dietetics - British Dietetic Association (BDA) 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2012 i University Hospitals of Leicesters NHS Trust (UHL) 2017. Brytyjskie wytyczne BDA 2015 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 Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI) 2019 i brytyjskich BDA 2015. W wytycznych jako jedno ze źródeł MCT wymienia się Liquigen.

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

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Liquigen w 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. z 2020 r. poz. 357).

### **Problem zdrowotny**

Deficyt dehydrogenazy pirogronianowej (ICD-10: E74.4 Zaburzenia przemian pirogronianu i glukoneogenezy)

Deficyt dehydrogenazy pirogronianowej (PDCD – ang. *pyruvate dehydrogenase complex deficiency*) 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.

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.

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.

### 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 uchwytnej przyczyny – tzw. nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (ok. 10%). Największe ryzyko zgonu jest u chorych z nieopowanymi 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.

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.

Częstość występowania deficytu LCHAD oceniono na 0,8/10 000 na terenie UE. W Finlandii oszacowano tę częstość na 1/62 000 ciąż. W Stanach Zjednoczonych wskaźnik ten jest prawdopodobnie dużo niższy. 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 odnalezionymi danymi częstość występowania LCHAD na Kaszubach wynosi 1:17 000 urodzeń. 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).

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.

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.

### 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 wszystkich ocenianych wskazań uznali:

- inne śspsż zawierające MCT, takie jak: MCT oil, Betaquiq, MCT Procal, Lipistart i Monogen;
- dieta ketogeniczna;
- inna dieta z ograniczeniem węglowodanów;
- tiamina.

Preparaty MCT oil, MCT Procal, Lipistart i Monogen sprowadzane są w ramach importu docelowego i były już przedmiotem oceny Agencji. Dodatkowo Agencja oceniała również inne śspsż zawierające MCT: MCT Peptide, Carb Zero, Ketocal i Keyo. Wymienione produkty różnią się od siebie zawartością MCT, postacią, a niekiedy także grupami wiekowymi, dla których są przeznaczone.

Wydaje się, że za najbliższe składem do Liquigenu (emulsja 50% MCT i 50% woda) są inne śspsż zawierające czysty MCT: MCT Oil (100% MCT) oraz wskazany przez ekspertów Betaquiq (20% emulsja MCT) – preparat, który nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji. Do głównych komparatorów można także zaliczyć preparat złożony MCT Procal, ze względu na wysoką zawartość MCT.

Jedynie finansowane obecnie w ramach refundacji aptecznej śssp zawierające MCT, to jest Bebilon pepti MCT i Humana z MCT (refundacja we wskazaniach zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergii pokarmowe i biegunki przewlekłe), nie stanowią komparatora dla ocenianej interwencji ze względu na odmienny skład i przeznaczenie - są to mieszanki dla niemowląt, tymczasem Liquigen przeznaczony jest do suplementacji MCT u dzieci i dorosłych, i stosowany jako dodatek do posiłków.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

W skład środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śssp) Liquigen wchodzi: rafinowany olej roślinny (średniołańcuchowe trójglicerydy (ziarno palmowe i / lub olej kokosowy)), woda, estryfikowane mono- i diglicerydy kwasu cytrynowego (emulgator), mono i diglicerydy (emulgator), kwas cytrynowy.

Zgodnie z ulotką Liquigen jest wskazany do stosowania:

- chłonnobrzusze
- chłonnokotok (chylothorax)
- zespół złego wchłaniania tłuszczów spowodowany chorobami wątroby
- zespół krótkiego jelita
- mukowiscydoza i zaburzenia żołądkowo-jelitowe
- hiperlipoproteinemia typu 1
- padaczka lekooporna wieku dziecięcego lub wada transportera glukozy w płynie mózgowo-rdzeniowym, wymagająca diety ketogenicznej
- zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

### **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 ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 10 publikacji:

- dla deficytu dehydrogenazy pirogronianu nie odnaleziono doniesień naukowych opisujących stosowanie Liquigenu u pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu, dlatego też włączono 1 badanie prospektywne (Sofou 2017), opisujące stosowanie diety ketogenicznej u 19 pacjentów (brak doniesień o stosowaniu Liquigenu w tej populacji pacjentów);
- dla padaczki lekoopornej opisano:
  - 1 przegląd systematyczny (Martin-McGill 2018), którego celem była ocena wpływu diety ketogenicznej (KD) na przebieg padaczki lekoopornej, stanowiący aktualizację przeglądu z 2003 r. (wcześniej aktualizowanego w 2016 r.). Zgodnie z kryteriami włączenia badań do przeglądu, dieta ketogeniczna to każda dieta, której celem jest

produkcja ketonów. Do przeglądu włączono 15 badań RCT, w których oceniano skuteczność KD w zakresie redukcji napadów padaczkowych – ze względu na ich heterogeniczność nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy. W dwóch badaniach oceniano dietę MCT KD (w połączeniu z klasyczną KD):

- Lambrechts 2017 – do badania włączono 57 pacjentów;
- Neal 2008 – do badania włączono 145 pacjentów;
- 2 badania obserwacyjne:
  - Ruiz 2020 – badanie obserwacyjne (retrospektywne i od 2015 r. prospektywne) na grupie 26 pacjentów z padaczką w wieku poniżej 18 r. ż., u których stosowano KD przez co najmniej dwa lata w latach 2000-2018. U niemowląt poniżej 6 mies. życia stosowano dietę płynną opartą na produkcie Ketocal; u starszych niemowląt i dzieci stosowano dietę opartą o normalne produkty suplementowaną dodatkowo emulsją Liquigen lub proszkiem albo płynem bogatymi w tłuszcze i ubogimi w węglowodany (Ketocal). Dawkowanie było zgodne z zalecanym dziennym spożyciem (*Recommended Dietary Allowance, RDA*), które w razie potrzeby zwiększano. Mediana czasu stosowania KD wyniosła 3,91 roku (u 6 pacjentów KD stosowano dłużej niż 6 lat).
  - Sills 1986 – w badaniu obserwowano 50 pacjentów z napadami padaczkowymi opornymi na leczenie lekami antykonwulsyjnymi, u których stosowano dietę ketogeniczną z wykorzystaniem emulsji MCT (Liquigen).
- dla deficytu transportera glukozy GLUT-1 opisano 1 abstrakt konferencyjny (Rogoziński 2009), zawierający opis przypadku pacjenta przyjmującego Liquigen – u pacjenta wdrożono dietę ketogeniczną MCT (MCT KD) w czasie hospitalizacji trwającej 1 tydzień. Podaż energii wyniosła 1500 kcal: 43% MCT, tłuszcz 30%, białko 10%, węglowodany 17%.
- dla deficytu VLCAD i LCHAD opisano:
  - 1 przegląd systematyczny (Fraser 2019), którego celem było zbadanie czy postępowanie dietetyczne u pacjentów przed wystąpieniem objawów choroby (po badaniach przesiewowych u noworodków) zapewnia lepsze wyniki niż leczenie po wystąpieniu objawów. Do przeglądu włączono 13 artykułów, opisujących 11 grup pacjentów (174 pacjentów z LCHAD, 18 pacjentów z MTP oraz 12 pacjentów z nieodróżnionym LCHAD/MTP). Spośród włączonych badań 7 stanowiło retrospektywne badania kohortowe, 3 stanowiły badania prospektywne, a 1 było badaniem RCT (które w przeglądzie analizowano jako badanie kohortowe). Czas obserwacji wyniósł od 3 do 17 lat. W trzech badaniach nie opisano zastosowanej diety, w pozostałych ośmiu badaniach stosowano dietę o niskiej podaży tłuszczu z suplementacją niezbędnych kwasów tłuszczowych – pacjentom podawano kwas DHA, karnitynę lub MCT, przy czym schemat diety oraz stosowanych suplementów różnił się pomiędzy poszczególnymi badaniami, jak i pomiędzy pacjentami w poszczególnych badaniach. Jakość dowodów została oceniona jako słaba do umiarkowanej.
  - 1 badanie obserwacyjne (Haglund 2013), którego celem była ocena wzrostu u pacjentów z deficytem LCHAD, których leczono dietą a także ocena czy wśród chorych nadwaga/otyłość jest częstsza niż w populacji generalnej. W badaniu analizowane dane 10 pacjentów. Wiek postawienia diagnozy wyniósł od 2 dni do 13 miesięcy (średnia: 6,1 mies.). Najstarszy z pacjentów był leczony przez ponad 20 lat. Postępowanie dietetyczne, wdrażane w momencie postawienia diagnozy, zakładało

niskie spożycie tłuszczów LCT, których podaż (w gramach) dostosowywano do wieku zgodnie ze szwedzkimi rekomendacjami żywieniowymi.

- w publikacji Hancock 2019 zawiera opis przypadku pacjenta z deficytem VLCAD;
- dla naczyńkowatości limfatycznej jelita cienkiego opisano:
  - 2 przeglądy systematyczne:
    - Desai 2009 – przegląd w wyniku, którego odnaleziono opisy 55 przypadków, z czego 27 dotyczyło pacjentów leczonych MCT (grupa A), a 28 – pacjentów, u których nie stosowano MCT (grupa B).
    - Alshikho 2016 – przegląd literatury w wyniku, którego odnaleziono opisy 188 przypadków pacjentów z naczyńkowatością limfatyczną jelita cienkiego (IL).

### *Skuteczność i bezpieczeństwo*

#### Deficyt dehydrogenazy pirogronianu

Zgodnie z wynikami badania Sofou 2017 leczenie pozytywnie wpłynęło na częstość napadów padaczkowych, ataksję, zaburzenia snu, rozwój mowy, funkcjonowanie społeczne i częstość hospitalizacji. Mediana stężenia ciał ketonowych w osoczu wyniosła 3,3 mmol/l. Zaobserwowano również dobry profil bezpieczeństwa – leczenie przerwano jedynie u jednego pacjenta, u którego doszło do ostrego zapalenia trzustki.

#### Padaczka lekooporna

W badaniu Lambrechts 2017 u 12% (3/26) pacjentów z grupy KD odnotowano brak napadów padaczkowych, a u 39% (10/26) odnotowano ich redukcję (o >50%). W grupie kontrolnej zarówno brak napadów jak i ich redukcję odnotowano u 9% (2/22) pacjentów. Ogółem odpowiedź na leczenie (brak lub redukcja napadów) po 4 miesiącach zaobserwowano u 50% (13/26) pacjentów w grupie KD oraz u 18% (4/22) pacjentów w grupie kontrolnej – zaobserwowana różnica była istotna statystycznie. Po 16 miesiącach odsetek pacjentów bez napadów padaczkowych nie uległ zmianie w żadnej z badanych grup, natomiast odsetek pacjentów z redukcją napadów spadł do 27% (6/22) pacjentów w grupie KD (bez zmian w grupie kontrolnej). Badanie nie zawiera opisu stosowanych dawek MCT.

Po 4 miesiącach pacjenci z grupy KD w porównaniu z grupą kontrolną byli istotnie statystycznie: bardziej aktywni, bardziej produktywni, odczuwali również mniej lęku. W zakresie jakości życia nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami.

W badaniu Neal 2008 po 3 miesiącach stosowania KD brak napadów zaobserwowano u 1% (1/73) pacjentów. Redukcję napadów (o >50%) odnotowano natomiast u 38% (28/73) pacjentów w grupie KD oraz u 6% (4/72) pacjentów w grupie kontrolnej – zaobserwowana różnica była istotna statystycznie. MCT stanowiły 45% ogólnej podaży energii.

Działania niepożądane w postaci wymiotów występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów stosujących klasyczną KD (45%) w porównaniu z MCT KD (13%). Również brak energii obserwowano statystycznie częściej u pacjentów, u których stosowano klasyczną KD (36%) w porównaniu z pacjentami, u których stosowano MCT KD (14%).

Zgodnie z wynikami badania Ruiz 2020 ustąpienie napadów padaczkowych zaobserwowano u: 48% (12/25) pacjentów po 3 miesiącach stosowania KD; 44% (11/25) po 6 mies.; 60% (15/25) po roku; 68% (17/25) po dwóch latach; 59% (10/17) po 3 latach; 58% (7/12) po 4 latach; 67% (4/6) po 5 latach; 60% (3/5) po 6 latach. Redukcja częstości napadów wyższa niż 90% została zaobserwowana u: 68% po 3 mies.; 72% po 6 mies.; 76% po roku, dwóch i trzech latach; 67% po czterech i pięciu latach; 60% po 6 latach. Liczba pacjentów, u których możliwe było zmniejszenie liczby stosowanych leków padaczkowych wyniosła: 24% (n=6) po 3 mies.; 20% (n=5) po 6 mies.; 24% (n=6) po roku; 36% (n=9) po dwóch latach; 12% (2/17) po 3 latach; 18% (2/11) po 4 latach; 14% (1/7) po 5 latach; 0/6 po 6

latach. Po 2,3 i 4 latach żadnych leków padaczkowych nie stosowano u jednego pacjenta, a po 5 latach – u 2 pacjentów.

Spośród 26 pacjentów, działania niepożądane (ang. *adverse effects*, AEs) wystąpiły u 11 pacjentów: wymioty wystąpiły u 4 pacjentów; zaparcie, hipoglikemia, hiperkalciuria u 3 pacjentów; zmęczenie u 2 pacjentów; kwasica, biegunka, hipokalcemia i hipertriglicydemia u 1 pacjenta. U większości pacjentów AEs były łagodne, jednak u 4 pacjentów zalecono ze względu na ich ciężkość zmianę diety.

Zgodnie z wynikami badania Sills 1986 średni czas całkowitego wdrożenia założeń diety wyniósł 18 dni, a docelowy udział MCT w diecie wynosił 60% podaży energii. Dietę tolerowało w całości (tj. >60%) 24 pacjentów, w 50-58% tolerowało ją 18 pacjentów, w 45% – 2 pacjentów, natomiast 6 pacjentów nie było w stanie kontynuować diety. Spośród 44 pacjentów tolerujących dietę całkowitą kontrolę napadów (tj. zmniejszenie częstości ich występowania o 100%) zaobserwowano u 8 pacjentów (w tym u 1 w wieku >10 lat), z czego u 4 możliwe było odstawienie leków przeciwpadaczkowych; znakomitą kontrolę (tj. zmniejszenie częstości napadów o 90-100%) zaobserwowano u 4 pacjentów (w tym u 3 w wieku >10 lat), dobrą kontrolę (tj. zmniejszenie częstości napadów o 50-90%) – u 10 pacjentów (w tym u 7 w wieku >10 lat), a słabą kontrolę (tj. zmniejszenie częstości napadów o <50%) – u 13 pacjentów (w tym u 4 w wieku >10 lat). Brak poprawy zaobserwowano u 9 pacjentów. Kontynuowania diety odmówiło 3 pacjentów ze znakomitą kontrolą częstości napadów padaczkowych (ze względu na działania niepożądane); 7 pacjentów kontynuowało dietę dłużej niż rok, natomiast 15 pacjentów kontynuowało dietę dłużej niż dwa lata.

Powszechnymi zdarzeniami niepożądanymi były biegunka oraz bóle brzucha, które ulegały złagodzeniu dzięki czasowej redukcji dawki MCT lub gdy podawano go z małymi porcjami jedzenia.

#### Deficyt transportera glukozy GLUT-1

Zgodnie z abstraktem konferencyjnym Rogoziński 2009, po dwóch dniach zaobserwowano ciała ketonowe w moczu pacjenta, które utrzymywały się od tego momentu na poziomie 4-8 mmol/l. Konieczne było wykonanie gastrostomii (w ramach kolejnej hospitalizacji) w celu kolejnego podania MCT (Liquigen). Po trzech tygodniach od wypisu ze szpitala, rodzina oraz szkoła pacjenta zaobserwowali zauważalną poprawę w zakresie poruszania się, mowy oraz koncentracji. Stan pacjenta poprawiał się przez 5 miesięcy diety. Dzięki zastosowaniu MCT KD poprawiła się także jakość życia pacjenta. Rodzice zdecydowali o kontynuowaniu diety przynajmniej do rozpoczęcia dojrzewania płciowego.

#### Deficyt VLCAD i LCHAD

Zgodnie z przeglądem Fraser 2019, wyniki włączonych badań sugerują, że postępowanie dietetyczne wdrożone po wykryciu choroby w wyniku badań przesiewowych może skutkować niższą częstością powikłań związanych z deficytem LCHAD i MTP – u pacjentów bezobjawowych rzadziej występują powikłania sercowe i wątrobowe, natomiast wyniki dotyczące śmiertelności były niejednoznaczne.

W ramach publikacji Haglund 2013 autorzy badania zamieścili standardowy dzienny jadłospis pięcioletniej pacjentki, zgodnie z którym w ciągu dnia przyjmowała ona m.in. 40 g Liquigenu, a w ciągu nocy 300 g Monogenu.

W zakresie prędkości wzrostu pacjentów zaobserwowano jej przyspieszenie po diagnozie i rozpoczęciu leczenia (trwające miesiące lub lata), a następnie okres stabilnego lub spowolnionego wzrostu, który ostatecznie nie odbiegał od wzrostu populacji generalnej. U większości pacjentów rozwinęła się nadwaga w większym stopniu niż u dzieci bez deficytu LCHAD. Kilku pacjentów przeszło także fazę otyłości.

Publikacja Hancock 2019 zawiera opis przypadku pacjenta z deficytem VLCAD. W celu uniknięcia hipoglikemii i w następstwie rabdomiolizy, konieczne było podawanie posiłków w regularnych interwałach, opartych na diecie zakładającej podaż energii w wysokości ok. 1870 kcal dziennie, podczas gdy rekomendowana podaż w tej grupie wiekowej wynosi 1400 kcal. Dieta była uboga



w długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, suplementowana średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi – stosowano produkty Monogen, MCT Oil oraz Liquigen (składający się w 50% z oleju MCT i w 50% z wody). Zgodnie z przykładowym jadłospisem, pacjent przyjmował dziennie 40 ml Liquigena oraz 78,2 g Monogenu, a w nocy – 112 g Monogenu.

#### Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego

Zgodnie z przeglądem Desai 2009 u pacjentów w grupie A u 63% (17/27) pacjentów osiągnięto całkowite ustąpienie objawów choroby w porównaniu z 36% (10/28) pacjentów w grupie B. Śmiertelność wyniosła 4% (1/27) w grupie A oraz 18% (5/28) w grupie B. Autorzy nie wskazali jakie produkty MCT stosowano w poszczególnych przypadkach, ani jaki był czas ich stosowania oraz przyjęte dawkowanie.

Autorzy przeglądu Alshikho 2016 wskazują, że dieta niskotłuszczowa, lekkie ćwiczenia fizyczne, masaże oraz MCT (takie jak oleje kokosowy i palmowy), mogą pomóc w zapobieganiu pogłębiania się obrzęków u pacjentów z IL. Okazuje się, że MCT zapobiegają utracie białka z organizmu, a także pomagają wzmocnić układ odpornościowy. Autorzy przeglądu nie wskazują, jaki był czas stosowania MCT oraz jego dawkowanie w odnalezionych opisach przypadków.

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem przedstawionych wyników jest niska jakość dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania Liquigena oraz brak dowodów na jego skuteczność we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianu oraz naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego. Należy jednak zauważyć, iż oceniane wskazania stanowią przede wszystkim wskazania dotyczące małych dzieci, co w znacznym stopniu utrudnia przeprowadzenie badań klinicznych nad stosowaniem tego typu produktów. Co więcej, wnioskowany produkt stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, w związku z czym jego dopuszczenie na rynek nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych.

#### **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 147 024 zł (3 x 49 008 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w latach 2017-2019 wydano łącznie 23 zgody na sprowadzenie śsspż Liquigen w ramach importu docelowego:

- Deficyt dehydrogenazy pirogronianowej – 4 wnioski;
- Padaczka lekooporna – 4 wnioski;
- Deficyt transportera GLUT-1 – 9 wniosków;
- Deficyt LCHAD – 6 wniosków
- Deficyt VLCAD – brak danych
- Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego – brak wniosków.

Sprowadzano łącznie 518 opakowań, na łączną kwotę ponad 69 tys. zł netto.

Na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji produktu Liquigen udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia oszacowano cenę zbytu netto na poziomie (przy założeniu, że jest on sprowadzany za pośrednictwem apteki ogólnodostępnej) 133,33 PLN za jedno opakowanie. Natomiast również na podstawie danych udostępnionych przez MZ oszacowano średni roczny koszt stosowania preparatu Liquigen na poziomie 2 628,30 PLN.

**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 2020 r. poz. 357)**

*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.*

Ze względu na to, że śsspz Liquigen stosowany jest jako uzupełnienie diety w różnych wskazaniach u chorych w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu miesięcznej/rocznej terapii. Także prognozowane całkowite roczne wydatki płatnika publicznego są niemożliwe do wiarygodnego oszacowania, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie śsspz Liquigen w ramach importu docelowego. Na podstawie danych NFZ, MZ oraz opinii ekspertów klinicznych można przypuszczać, że będzie to kilkanaście/kilkadziesiąt osób w ciągu roku (w latach 2017-2019 śsspz sprowadzono jedynie dla 10 pacjentów). Średni roczny koszt stosowania śsspz Liquigen u jednego pacjenta, oszacowany na podstawie danych dotyczących dotychczasowego poziomu refundacji otrzymanych z MZ, wyniósł 2 628,30 zł.

### **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**

Odnaleziono następujące wytyczne dotyczące omawianych problemów zdrowotnych:

- Niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1:
  - Clinical Paediatric Dietetics - British Dietetic Association (BDA) 2015
  - International Ketogenic Diet Study Group (IKDSG) 2018
  - University Hospitals of Leicesters NHS Trust (UHL) 2017
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2012 (aktualizacja 2020)
- Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych (LCHAD, VLCAD)
  - Polskie zalecenia dietetyczne 2020
  - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI) 2019
  - Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015
- Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego
  - Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015

Zgodnie z wytycznymi międzynarodowymi IKDSG 2018 dieta ketogeniczna powinna być zastosowana jak najwcześniej w takich schorzeniach jak: deficyt transportera glukozy GLUT-1, niedobór

dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka z napadami miokloniczno-atonicznymi. Stosowanie Liquigenu jako źródła MCT w padaczce lekoopornej zalecają brytyjskie wytyczne BDA 2015, NICE 2012 i UHL 2017. Brytyjskie wytyczne BDA 2015 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 brytyjskich wytycznych BDA 2015 suplementacja MCT może być też stosowana przy zaburzeniach wchłaniania tłuszczów (m.in. naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego).

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną wydaną przez Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) w 2009 r. Odnosiła się ona pozytywnie do stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Liquigen zawierającego średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe we wskazaniach: 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. PBAC wskazał również, że cena produktu Liquigen powinna być dostosowana do ceny produktu MCT Procal (cena 1 g tłuszczu w obu produktach powinna być taka sama). W 2012 r. doszło do drobnych zmian w składzie produktu Liquigen oraz do zmiany jego opakowania, które to zmiany nie wpłynęły na wcześniejszą decyzję PBAC.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dn. 03.01.2020 r. (znak pisma: PLD.45341.4.2020.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego, 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 2020 r. poz. 357), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 26/2020 z dnia 23 marca 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2020 z dnia 23 marca 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego 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.4311.1.2020. 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.