



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### 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

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację w ramach importu docelowego 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.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz) Liquigen, płyn, butelka á 250 ml, we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.). Liquigen to środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierający: 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.*

*Preparat Liquigen nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Podlegały jej natomiast inne produkty MCT stosowane u pacjentów wymagających zwiększonej podaży średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych w analizowanych wskazaniach: MCT procal, MCT Peptide, MCT Oil, Monogen, Lipistart, Carb Zero, Keyo, Ketocal. Liquigen przeznaczony jest do suplementacji MCT u dzieci i dorosłych i stosowany jako dodatek do posiłków.*



## Dowody naukowe

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

Deficyt dehydrogenazy pirogronianowej (PDCD) 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 nie jest znana, stwierdzono kilkaset przypadków tej choroby na świecie.

### 2. Padaczka lekooporna (ICD-10: G.40 Padaczka)

Padaczka jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprovokowanych lub odruchowych. 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. Częstość padaczki i zespołów padaczkowych wynosi od 5,3 do 8,8 na 1 000 dzieci poniżej 13 roku życia. U około 25% dzieci dochodzi do rozwoju padaczki lekoopornej.

### 3. 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. Opisano kilkaset przypadków.

### 4. 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, a w Polsce 1/120000 urodzeń.

### 5. 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) 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. Dostępne wytyczne kliniczne, badania naukowe oraz dotychczasowe stanowiska Rady Przejrzystości wskazują na skuteczność stosowania diety ketogennej oraz środków specjalnego przeznaczenia spożywczego zawierających MCT we wszystkich wyżej wymienionych wskazaniach.

6. 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. Choroba dotyczy przede wszystkim dzieci, na ogół diagnozowana jest przed ukończeniem 3 r.ż., ale dotyczy także młodzieży i dorosłych.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi rekomendowana jest dieta uboga w kwasy tłuszczowe o długich łańcuchach (LCT). MCT może być stosowane jako źródło energii i w celu polepszenia smaku diety, jako że jest wchłaniany bezpośrednio do układu wrotnego, a nie przez układ limfatyczny (Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015(Wielka Brytania)).

Wnioski z przeglądów literatury: w wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono opisy 188 przypadków pacjentów z naczyniakowatością limfatyczną jelita cienkiego (IL). Na podstawie ich analizy autorzy przeglądu wskazują, że dieta niskotłuszczowa, lekkie ćwiczenia fizyczne, masaże oraz MCT (takie jak oleje kokosowy i palmowy), mogą pomóc w zapobieganiu pogłębianiu się obrzęków u pacjentów z IL. Okazuje się, że MCT zapobiegają utracie białka z organizmu, a także pomagają wzmocnić układ odpornościowy (Alshikho 2016).

Problem ekonomiczny

Ze względu na to, że śsspż 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 śsspż 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.

### Główne argumenty decyzji

*Głównym ograniczeniem analizy jest 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. Stosowanie diety ketogennej jest zalecanym postępowaniem leczniczym w rozpoznaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, a dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz opinie eksperckie uzasadniają wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierających MCT, w tym Liquigenu.*

*Jedynym dostępnym badaniem obserwacyjnym wskazuje na skuteczność MCT u pacjentów z rozpoznaniem naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego.*

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 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 zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację 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”. Data ukończenia: 18.03.2020 r.