



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

MCT OiI

we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera
glukozy GLUT-1

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.10.2020

Data ukończenia: 30 września 2020 r.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACTH	hormon adrenokortykotropowy
ADRR	europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse effects)
BDA	British Dietetic Association
CAU	care as usual
CHB	cena hurtowa brutto
EEG	elektroencefalografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IKDSG	International Ketogenic Diet Study Group
ILAE	International League Against Epilepsy
KD	dieta ketogeniczna (ang. ketogenic diet)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
MAD	zmodyfikowana dieta Atkinsa
MCT	średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. medium chain triglycerides)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
SUDEP	nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (ang. sudden unexpected death in epilepsy)
śsspż	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UHL	University Hospitals of Leicesters NHS Trust
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1.1. Padaczka	7
3.1.2. Deficyt transportera glukozy GLUT-1	10
3.2. Liczebność populacji	10
4. Interwencja oceniana	12
4.1. Technologia oceniana	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	15
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	22
8. Alternatywne technologie medyczne	23
9. Wskazanie dowodów naukowych	24
9.1. Opis metodyki	24
9.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	24
9.2.1. Padaczka lekooporna	24
9.2.2. Deficyt transportera glukozy GLUT-1	25
9.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
9.3.1. Padaczka lekooporna	25
9.3.2. Deficyt transportera glukozy GLUT-1	26
9.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	26
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	28
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	28
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce	28
11. Kluczowe informacje i wnioski	29
12. Źródła	31
13. Załączniki	33
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	33
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania śsspz MCT Oil w analizowanych wskazaniach	42
13.2.1. Padaczka lekooporna	42
13.2.2. Deficyt transportera glukozy GLUT-1	43
13.3. Skład ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i dostępnych alternatyw sprowadzanych w ramach importu docelowego	44

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR) i znak pism zlecających	24.06.2020 r. PLD.45341.706.2020.1.AD
--	--

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml, we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2020 poz. 944).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. 2019 poz. 1373, 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. 2020 poz. 357).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml

Do finansowania we wskazaniach:

- padaczka lekooporna
 - deficyt transportera glukozy GLUT-1
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.06.2020 r., znak PLD.45341.706.2020.1.AD (data wpływu do AOTMiT: 24.06.2020 r.), Minister Zdrowia 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. 2020 poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml, we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera GLUT-1.

W dn. 26.08.2020 r. otrzymano pismo MZ z dn. 26.08.2020 r. (znak: PLD.45341.706.2020.3.KW) zawierające informacje dotyczące liczby wydanych zgód na sprowadzenie w ramach procedury importu docelowego oraz liczbie złożonych wniosków o refundację we wskazaniach: padaczka lekooporna oraz deficyt transportera glukozy GLUT-1 produktów leczniczych oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego w roku 2019, będące odpowiedzią na pismo AOTMiT z dn. 11.08.2020 r. (znak: OT.4311.10.2020.MPK.12).

3. Problem zdrowotny

3.1.1. Padaczka

ICD-10: G.40 Padaczka

Definicja i etiopatogeneza

Padaczka (ICD-10: G40) 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. Według praktycznej definicji padaczki zaproponowanej w 2014 r. przez International League Against Epilepsy (ILAE) padaczka to choroba mózgu spełniająca 1 z następujących kryteriów:

- 1) ≥ 2 nieprovokowane lub odruchowe napady padaczkowe, występujące w odstępie >24 h,
- 2) 1 nieprovokowany lub odruchowy napad padaczkowy, gdy ryzyko wystąpienia kolejnego napadu jest duże (tzn. $\geq 60\%$ i podobne do ryzyka nawrotu po 2 napadach nieprovokowanych),
- 3) rozpoznano nieswoisty zespół padaczkowy.

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. Zaproponowano dwa kryteria oceny dla minimalnego czasu remisji: czas 12 miesięcy lub 3-krotność odstępu międzynapadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia (co odpowiada 95% CI). W konkretnym przypadku, stosując obydwa kryteria, wybiera się dłuższy okres. Zjawisko lekooporności u indywidualnego chorego to proces dynamiczny, który może zmieniać się w czasie, w zależności od naturalnej ewolucji procesu chorobowego (np. zmian strukturalnych mózgu) lub też bliżej nieokreślonych mechanizmów związanych z przemianami farmakodynamicznymi leków przeciwpadaczkowych oraz czynników osobniczych i biologicznych.

Skłonność do generowania nieprawidłowych wyładowań neuronalnych, prowadzących do występowania napadów nieprovokacyjnych, może zależeć od właściwości całej kory mózgowej lub tylko pewnej grupy patologicznie zmienionych komórek nerwowych. W pierwszym przypadku nieprawidłowe wyładowania obejmują od razu całą korę mózgową, powodując natychmiastową utratę przytomności, której mogą towarzyszyć drgawki. Takie napady określa się mianem pierwotnie uogólnionych; są one typowe dla idiopatycznych uogólnionych padaczek lub zespołów padaczkowych, uwarunkowanych najprawdopodobniej w większości przypadków czynnikami genetycznymi (np. mutacje kanałów jonowych zaburzające potencjał błonowy komórek nerwowych). Źródłem nieprawidłowych wyładowań może być także grupa komórek nerwowych o nieprawidłowej czynności elektrycznej, stanowiących tzw. ognisko padaczkowe. Mogą to być komórki, które nie ukształtowały się prawidłowo w czasie neurogenezy (zaburzenie rozwojowe kory mózgowej) albo zostały uszkodzone w późniejszym okresie życia. Napady powstające w ściśle umiejscowionym ognisku padaczkowym określa się mianem częściowych, są one charakterystyczne dla padaczek i zespołów padaczkowych zlokalizowanych.

Źródło: Szczeklik 2017, PTN 2016; Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

Obraz kliniczny

Napady pierwotnie uogólnione powodują od razu utratę przytomności; jest ona dominującym objawem napadu (jak w napadach nieświadomości) lub współistnieje z drgawkami uogólnionymi (najczęściej toniczno-klonicznymi). U tego samego chorego mogą występować różne typy napadów uogólnionych.

Objawy napadu częściowego mogą być bardzo różnorodne i zależą od umiejscowienia ogniska padaczkowego. Jeżeli nie znajduje się ono w obrębie kory ruchowej, napad może przebiegać bez drgawek. Napady pochodzące z płata skroniowego mogą przypominać zaburzenia psychiczne.

Wyładowania ograniczone początkowo do okolicy ogniska padaczkowego mogą się rozprzestrzenić na całą korę mózgową i powodować utratę przytomności oraz drgawki uogólnione. Taki napad nazywa się częściowym wtórnym uogólnionym. Istotne klinicznie jest ustalenie czy drgawki od początku napadu były uogólnione (napad pierwotnie uogólniony), czy początkowo były ograniczone do określonej okolicy ciała (napad częściowy).

U chorych na padaczkę badanie neurologiczne zwykle nie ujawnia nieprawidłowości; w niektórych tylko przypadkach może dostarczyć wskazówek co do jej etiologii. Występowanie ubytkowych objawów ogniskowych może wskazywać na objawowy charakter padaczki (np. guz mózgu).

Napady częściowe proste przebiegają bez istotnych zaburzeń świadomości, w czasie napadu zachowany jest kontakt z chorym.

Napady częściowe złożone przebiegają z zaburzeniami lub utratą świadomości; w czasie napadu chory nie wykonuje poleceń, a po napadzie nie pamięta, co się z nim działo. Napadom często towarzyszą automatyzmy polegające na wykonywaniu stereotypowych, tylko z pozoru celowych czynności, takich jak żucie, oblizywanie warg, cmokanie, wycieranie kurzu, głaskanie lub wyrażanie emocji za pomocą mimiki. Chory może mieć w trakcie napadu omamy wzrokowe lub słuchowe. Po napadzie zwykle występuje trwające od kilku sekund do kilku godzin zamęcenie świadomości.

Napady nieświadomości cechują się nagłą, krótkotrwałą utratą świadomości i bez utraty postawy, trwającą kilka sekund, z szybkim powrotem świadomości. W czasie napadu pacjent przerywa wykonywaną czynność, ma nieobecny wzrok i nie odpowiada na próby nawiązania kontaktu. Niekiedy występują dyskretne, obustronne objawy ruchowe w postaci mrugania powiek, ruchów żucia lub spadku napięcia mięśniowego.

Napady miokloniczne cechują się gwałtownymi, krótkimi skurczami („szarpnięciami”) mięśni, które mogą być obustronne, synchroniczne lub niesynchroniczne, albo jednostronne. Mioklonie mogą mieć różne nasilenie – od dyskretnych, niewielkich ruchów mięśni twarzy, kończyn górnych lub dolnych, aż do masywnych, obustronnych skurczów, obejmujących jednocześnie głowę, kończyny i tułów.

Napady atoniczne (astatyczne) charakteryzują się nagłym spadkiem napięcia mięśni, ograniczonym (np. do głowy) lub uogólnionym, powodującym upadek i narażającym chorego na obrażenia ciała.

Napady toniczno-kloniczne rozpoczynają się nagłą utratą przytomności i tonicznym wyprężeniem tułowia oraz kończyn (faza toniczna). W fazie tonicznej występuje głośny krzyk i sinica (skurcz mięśni krtani, międzybrowowych i przepony), przygryzienie języka (skurcz mięśni żwaczy) lub bezwiedne oddanie moczu (skurcz mięśni pęcherza moczowego), następuje przyspieszenie czynności serca, wzrost ciśnienia tętniczego i rozszerzenie źrenic. Po upływie 10-20s dochodzi do synchronicznych skurczów mięśni (faza drgawek klonicznych), trwających kilka minut. W okresie ponapadowym chorzy nie wybudzają się przez krótki czas, następnie po odzyskaniu przytomności są senni i splątani, często zapadają w sen, z którego budzą się z uczuciem rozbicia, bólem mięśni lub bólem głowy.

Mogą występować również napady toniczne (tylko faza skurczu mięśni) lub kloniczne (tylko faza drgawek klonicznych).

Istotne klinicznie jest ustalenie czy drgawki od początku napadu były uogólnione (napad pierwotnie uogólniony), czy początkowo były ograniczone do określonej okolicy ciała (napad częściowy).

U ~50% pacjentów ze świeżo rozpoznaną padaczką napady ustępują całkowicie po zastosowaniu w leczeniu zapobiegawczym pierwszego leku przeciwpadaczkowego. U ~30% chorych występuje jednak **padaczka lekooporna**. Umieralność 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%); w >10% przypadków zgon występuje nagle bez uchwytej przyczyny (nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę; ang. *sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP). Ryzyko zgonu jest największe u chorych z nieopanowanymi napadami.

Źródło: Szczekliak 2017; Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

Epidemiologia

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys. mieszkańców, 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 aż 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.

Źródło: Szczekliak 2014, PTN 2016, PGE 2014, Steinborn 2008, Józwiak-Kotulska 2010, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

Diagnostyka

W diagnostyce przedoperacyjnej padaczki lekoopornej wykonuje się badania elektrofizjologiczne (wideo-EEG), neuropsychologiczne oraz obrazowe. Długoterminowe monitorowanie wideo-EEG jest standardem diagnostycznym przy padaczce lekoopornej i jednym z najważniejszych badań umożliwiających lokalizację obszaru padaczkorodnego.

Źródło: PTN 2016, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

Rokowanie

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 powodu – tzw. nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (ok. 10%). Największe ryzyko zgonu jest u chorych z nieopanowanymi napadami.

Źródło: Pierzchała 2010, Szczeklik 2014, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

Leczenie

Leczenie padaczki należy rozpocząć niezwłocznie, nigdy jednak przed ukończeniem badań diagnostycznych (leki przeciwpadaczkowe wpływają na obraz EEG, utrudniając identyfikację padaczki). Ze względu na długotrwałe leczenie decyzja o jego rozpoczęciu musi być akceptowana przez rodziców dziecka, a czasem przez dziecko. Kluczową kwestią jest właściwy wybór leku, który musi być dobrany do rodzaju padaczki, wieku dziecka i ogólnego stanu zdrowia. Do leków I wyboru należą kwas walproinowy oraz karbamazepina. Poza nielicznymi wyjątkami leczenie rozpoczyna się od jednego z nich: w padaczkach uogólnionych kwas walproinowy, a częściowych karbamazepina. Lekami II wyboru w leczeniu padaczek dziecięcych są lamotrygina, wigabatryna, okskarbazepina, topiramata oraz gabapentyna. Zamianę leku należy przeprowadzać poprzez stopniowe zwiększanie dawki drugiego leku aż do dawki skutecznej, a następnie stopniowe wycofanie pierwszego leku. Szybkość wymiany leków zależy od ich właściwości farmakokinetycznych, zwłaszcza okresu półtrwania. W sytuacjach, w których terapia nadal nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji, należy podjąć próbę dalszej modyfikacji leczenia, stosując leki klasyczne, takie jak: fenobarbital czy fenytoina, ale również rozważając leki nowszej generacji – wigabatrynę, tiagabinę, oraz leki najnowsze, a więc pregabalinę, zonisamid, octan eslikarbazepiny, retigabinę czy lakozamid. Istnieją także inne metody leczenia padaczki, tj.:

- podawanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i kortykosteroidów: ACTH wskazane w leczeniu skurczów u niemowląt; czasami w przypadkach padaczki odpornej na leki stosuje się doustne kortykosteroidy lub dożylną immunoglobulinę;
- stosowanie diety ketogennej: zaobserwowano, że dieta bogata w tłuszcze, a uboga w białko i węglowodany, ogranicza lub zupełnie znosi napady drgawek u niektórych dzieci; zaleca się ją dzieciom z padaczką lekooporną, zwłaszcza w przypadkach uogólnionych objawowych napadów padaczkowych (napady astatyczne i miokloniczne oraz napady nieświadomości) niereagujących na leczenie;
- stymulacja nerwu błędnego: odbywa się za pomocą ustalonego cyklu pobudzeń elektrycznych nerwu, które mają działanie przeciwpadaczkowe, ograniczając napady drgawek o przynajmniej 50% u ponad połowy leczonych w ten sposób dzieci.

Ocena pod kątem chirurgicznego leczenia padaczki jest wskazana u wszystkich dzieci z napadami częściowymi nieoddającymi się leczeniu. Resekcja ogniska padaczkorodnego w mózgu jest najczęściej wykonywanym zabiegiem operacyjnym w leczeniu padaczki. Resekcja jest metodą właściwą, jeżeli napady pochodzą z możliwego do zidentyfikowania i ograniczonego obszaru kory oraz jeżeli wycięcie chirurgiczne obejmie całą lub dużą część tkanki padaczkorodnej i nie doprowadzi do ubytków neurologicznych. Leczenie operacyjne padaczki obejmuje resekcję przedniej części płata skroniowego, usunięcie zmiany padaczkorodnej, resekcje korowe bez określenia zmiany padaczkorodnej, przecięcie ciała modzelowatego, czy też usunięcie półkuli.

Źródło: Szczeklik 2017, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

3.1.2. Deficyt transportera glukozy GLUT-1

ICD-10: G93.4 Encefalopatia, nieokreślona

Definicja

Zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (GLUT-1) to rzadkie, genetyczne zaburzenie metaboliczne, charakteryzujące się niedoborem proteiny, dzięki której glukoza przekracza barierę krew-mózg.

Źródło: Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

Epidemiologia

Częstość zespołu niedoboru GLUT-1 jest nieznana, ale zgłoszono kilkaset przypadków tej choroby. Dotyka ona w tym samym stopniu chłopców i dziewcząt.

Źródło: Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

Etiologia i patogenez

Mutacja genu SLC2A1 dziedziczona autosomalnie dominująco lub rzadziej recesywnie, powoduje zespół niedoboru GLUT-1. Choroba ta może również pojawić się na skutek spontanicznej mutacji, która nie jest dziedziczona. Mutacja SLC2A1 skutkuje niższą zawartością białka GLUT-1 (transporter glukozy przez barierę krew mózg oraz erytrocytów). W konsekwencji organizm nie jest zdolny do transportu wystarczającej ilości glukozy przez barierę krew-mózg, przez co mózg nie może prawidłowo funkcjonować i rozwijać się.

Źródło: Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem tego zaburzenia są drgawki (epilepsja), które zazwyczaj pojawiają się w ciągu pierwszych kilku miesięcy życia. U części pacjentów mogą one nie występować. Dodatkowe objawy obejmują: zaburzenia w ruchach oczu-głowa, zaburzenia ruchów ciała, opóźnienie rozwoju (np. mózgu i czaszki, co powoduje małogłowie) i różnego rodzaju upośledzenia poznawcze, niewyraźne wypowiedzi i nieprawidłowości językowe. Zespół niedoboru GLUT-1 klasyfikuje się jako encefalopatię padaczkową, czyli grupę chorób, w których napad padaczkowy związany jest z progresywną dysfunkcją psychomotoryczną.

Źródło: Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

Diagnostyka

Rozpoznanie choroby dokonuje się na podstawie objawów, szczegółowej historii choroby, dokładnej oceny klinicznej i różnych specjalistycznych testów. Chorobę potwierdza się molekularnymi testami genetycznymi.

Źródło: Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

Leczenie i rokowanie

Osoby z zespołem niedoboru GLUT-1 nie odpowiadają na leczenie tradycyjnymi lekami przeciwpadaczkowymi, ale z sukcesem mogą być leczone dietą ketogenną. Dieta ketogenna charakteryzuje się wysoką zawartością tłuszczu i niską zawartością węglowodanów oraz odpowiednią dla wieku zawartością białka. Określa się w niej tzw. proporcję ketogeniczną (4:1, 3:1, 2:1), czyli wagowy stosunek tłuszczu do łącznej ilości białek i węglowodanów. Redukcja spożycia glukozy, a co za tym idzie podwyższony poziom ciał ketonowych, uruchamia szereg złożonych procesów biochemicznych, hormonalnych, a nawet genetycznych, które poprzez zwiększenie mitochondrialnych rezerw energetycznych, zmniejszenie stresu związanego z wolnymi rodnikami, wzmacnianie mechanizmów hamujących (GABA) i hamowanie – pobudzających (glutaminian), mają działanie neuroprotektoryjne, hamujące epileptogenezę oraz przeciwdrgawkowe.

Źródło: Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

3.2. Liczebność populacji

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniami: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1. Oszacowania ekspertów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Liczebność populacji z analizowanymi wskazaniami oraz liczebność populacji, w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, na podstawie opinii ekspertów

Ekspert		Prof. dr hab. n.med. Jolanta Wierzba Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr hab. n.med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej
Obecna liczba chorych w Polsce	padaczka lekooporna	kilkuset	bd	bd	30% z 1% populacji
	deficyt transportera glukozy GLUT – 1	kilkudziesięciu	40-50 pacjentów pod opieką różnych ośrodków, rozpoznanie stawiane w różnym wieku – często z opóźnieniem	bd	-
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	padaczka lekooporna	kilkadziesiąt	bd	bd	-
	deficyt transportera glukozy GLUT – 1	kilka	0-6	bd	-
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	padaczka lekooporna	około 10%	bd	bd	-
	deficyt transportera glukozy GLUT – 1	wszyscy	Włączenie Oleju MCT dotyczyć może ok 40-60% pacjentów, w szczególności najmłodszych wymagających bardzo starannego wyliczania składników diety	bd	-

Dane NFZ zawarte w raporcie nr OT.4311.1.2020, dotyczącym oceny zasadności wydawania zgody na refundację śsspż Liquigen, tj. preparatu o zbliżonym składzie do MCT Oil (Liquigen zawiera średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe) nie pozwalają na oszacowanie rocznej liczby pacjentów ze wskazaniami określonymi w zleceniu MZ, ponieważ wskazania te nie mają przypisanych indywidualnych kodów ICD-10 i sprawozdawane są w ramach kodów obejmujących także inne schorzenia. Szczegółowe dane NFZ przedstawia poniższa tabela.

Tabela 2. Liczebność populacji z analizowanymi wskazaniami na podstawie danych NFZ (raport nr OT.4311.1.2020)

	2017		2018		2019 (I. połowa)	
	<18 r.ż.	≥18 r.ż.	<18 r.ż.	≥18 r.ż.	<18 r.ż.	≥18 r.ż.
G40	52 091 (15 627)*	302 959 (90 888)*	50 553 (15 166)*	296 544 (88 963)*	38 136 (11 441)*	220 464 (66 139)*
G93.4	2 152	2 985	1 654	3 095	1 051	2 118
RAZEM	54 243 (17 779)	305 944 (93 873)*	52 207 (16 820)*	299 639 (92 058)*	39 187 (12 492)*	222 582 (68 257)*
	360 187 (111 652)*		351 846 (108 878)		261 769 (80 749)	

G40 – padaczka (w tym padaczka lekooporna)

G93.4 – encefalopatia, nieokreślona (w tym deficyt transportera GLUT-1)

* padaczka lekooporna dotyczy ok. 30% chorych na padaczkę (źródło: Raport nr OT.4311.5.2019 Ospolot)

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana

Tabela 3. Informacje dotyczące ocenianej technologii

Nazwa produktu, postać i dawka	MCT Oil
Skład	średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (frakcjonowany olej kokosowy, olej z ziaren palmowych)
Wskazania	jako źródło energii w postępowaniu dietetycznym w leczeniu padaczki odpornej na leczenie przy stosowaniu diety ketogennej przy zaburzeniach wchłaniania tłuszczów, takich jak mukowiscydoza i przewlekłe choroby wątroby
Droga podania	doustna
Dawkowanie	Zależne od wieku i masy ciała Dzienne przyrosty spożycia: - niemowlęta 1-2 g - dzieci 5-6 g - dorośli 7-10 g
Przeciwwskazania	Nie może stanowić wyłącznego źródła energii
Podmiot odpowiedzialny	Nutricia

Źródło: <https://www.nutricia.co.za/upload/product%20pdfs/MCT%20Oil%20Fact%20Sheet%20SA%20-%20FC.pdf> (data dostępu 25.09.2020 r.)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil był sprowadzany w ramach importu docelowego dla 6 pacjentów we wskazaniu padaczka lekooporna oraz 3 pacjentów we wskazaniu deficyt transportera GLUT-1.

MCT Oil w kwietniu 2018 roku (Raport nr: OT.4311.6.2018) był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach odmiennych od wnioskowanych obecnie, tj.: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, zespół jelitowej ucieczki białka, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt CACT, deficyt CPT1, deficyt MPT, hipertrójglicerydemia, hipobetalipoproteinemia, niedobór lipazy, acyduria malonowa, zespół Alagille'a, zespół Millroya, powikłania po zabiegach kardiochirurgicznych i uzyskał pozytywną opinię zarówno Rady Przejrzystości, jak i rekomendację Prezesa Agencji (RPA nr 27/2018, SRP nr 28/2018).

Przedmiotem oceny Agencji były również inne śsspz zawierające średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe stosowane u pacjentów w ocenianych wskazaniach: MCT procal i Liquigen – Rekomendacje Prezesa oraz Stanowiska Rady Przejrzystości w zakresie refundacji ww. produktów we wskazaniach: deficyt transportera glukozy GLUT-1 oraz padaczka lekooporna były pozytywne. Szczegółowe informacje przedstawia tabela poniżej.

Tabela 4. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego o zbliżonym składzie stosowanych w analizowanych wskazaniach

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP / Rekomendacje Prezesa AOTMiT
MCT Procal	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 53/2019 z dnia 18 lipca 2019 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal, proszek, saszetka à 16 g, we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W jednoosobowym, badaniu otwartym I fazy MacDonald 2018, przeprowadzonym w populacji dzieci z deficytami LCHAD, VLCAD oraz CACT wykazano podobną skuteczność produktu Monogen (o zbliżonym składzie do MCT procal – podwyższonej zawartości MCT i zredukowanej LCT) w wyżej wymienionych wskazaniach w porównaniu z produktem Lipistart.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu deficytów LCHAD i VLCAD zalecają stosowanie diety z ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT), z jednoczesną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT).</p> <p>Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania ocenianego preparatu u pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu i deficytem transportera glukozy GLUT-1, niemniej jednak, zgodnie z opinią eksperta klinicznego zastosowanie środków z MCT może być zasadne w przypadku mniej restrykcyjnych form diety ketogenicznej. Ponadto odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące ww. wskazań zalecają stosowanie diety ketogennej. W żadnej z rekomendacji nie odniesiono się do możliwości suplementacji MCT lub zmiany proporcji LCT/MCT.</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/088/REK/RP_53_2019_MCT_procal.pdf</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2019 z dnia 1 lipca 2019 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego MCT procal, proszek, saszetka à 16 g, we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania MCT procal. Odnalezione dowody dotyczące innej żywności specjalnego przeznaczenia medycznego stanowią dowody niskiej jakości. Nie odnaleziono dowodów dotyczących stosowania mieszanek wzbogaconych o MCT w populacji pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu i deficytem transportera glukozy GLUT-1.</p> <p>Jednakże zdaniem eksperta klinicznego u pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu i deficytem transportera glukozy GLUT-1 zastosowanie środków z MCT może być zasadne w przypadku mniej restrykcyjnych form tej diety.</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/088/SRP/U_25_253_190701_s_55_MCT%20procal_import_zacz.pdf</p>
Liquigen	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 26/2020 z dnia 27 marca 2020 r.</p>	<p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>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. 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.</p> <p>Według brytyjskich wytycznych BDA 2015 suplementacja MCT może być też stosowana przy zaburzeniach wchłaniania tłuszczów (m.in. naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego).</p> <p>Źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/002/REK/RP_26_2020_Liquigen.pdf</p>

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP / Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2020 z dnia 23 marca 2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Liquigen, emulsja, butelka à 250 ml, we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>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. Jedyne dostępne badanie obserwacyjne wskazuje na skuteczność MCT u pacjentów z rozpoznaniem naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego.</p> <p>Źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/002/SRP/u_12_92_200323_s_26_ssspz_liquigen_import_zacz.pdf</p>

5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie czterech ekspertów klinicznych.

Tabela 5. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert		Prof. dr hab. n.med. Jolanta Wierzba Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr hab. n.med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	padaczka lekooporna	-	-	Betaquick, Liquigen, MCT Procal	Leki przeciwpadaczkowe
	deficyt transportera glukozy GLUT – 1	Różne warianty diety ketogennej, w tym oparte na MCT	<ul style="list-style-type: none"> Modyfikowana dieta Atkinsa z udziałem MCT Oil Dieta ketogenna o indywidualnie dobranym stosunku ketogennym z udziałem MCT Oil Liquigen, MCT Procal, Beta-quick 	Betaquick, Liquigen, MCT Procal	-
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia		Jedną z opcji stosowania diety ketogennej jest zwiększenie dostarczania tłuszczu w postaci MCT, na korzystne działanie takiego ustawienia diety zwracają uwagę dietetycy i lekarze, dostępność oleju MCT w formie refundacji zmniejsza koszty postępowania dietetycznego	Postępowaniem z wyboru w leczeniu pacjentów z deficytem GLUT-1 jest dieta ketogenna. U niemowląt i małych dzieci dieta taka jest realizowana praktycznie jedynie w oparciu o preparaty spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które w Polsce wymagają sprowadzenia w trybie importu docelowego. Również preparaty dla dzieci, dzieci starszych, młodzieży i dorosłych ułatwiają prawidłowe zbilansowanie diety z udziałem tłuszczów MCT (MCT Oil, Liquigen, MCT Procal, Beta-quick) dostępne są na drodze importu docelowego. Wraz z wiekiem dziecka możliwe jest wykorzystanie w diecie części dopuszczonych produktów diety zwykłej. Jednakże w zależności od stanu dziecka czy nasilenia	Leczeniem z wyboru deficytu transportera GLUT-1 jest dieta ketogenna. W przypadku padaczki lekoopornej leczenie dietetyczne opierające się na diecie wysokotłuszczowej, niskowęglowodanowej powinno być rozważone po próbie podania 2 leków przeciwpadaczkowych bez efektu. Leczenie dietetyczne opierające się na diecie ketogennej jest niezwykle restrykcyjne, dlatego też przysparza wielu trudności zarówno pacjentom, jak i ich rodzinom. Dieta wymaga indywidualnego planowania posiłków o określonej wartości odżywczej. Średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe wzmagają ketozę, dlatego wprowadzenie bezpiecznego ich źródła w postaci środków spożywczych specjalnego	Niewystarczająca skuteczność, objawy niepożądane zwłaszcza w politerapii

		<p><i>napadów może być konieczne stosowanie tej diety przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomię – wówczas nadal musi być to dieta o płynnej konsystencji lub przecieranej. Udział gotowych preparatów ułatwia właściwe zbilansowanie diety. Dieta ketogenna wymaga bardzo starannego projektowania posiłków i wyliczenia składu wszystkich posiłków i przekąsek zjadanych przez pacjenta w ciągu każdej doby, a także monitorowania jej efektów nie tylko poprzez objawy kliniczne, ale także poprzez oznaczenie ketonów we krwi i/lub moczu. Włączenie do diety Oleju MCT u indywidualnych pacjentów jest formą intensyfikacji leczenia w przypadku braku dostatecznego efektu terapeutycznego przy użyciu tłuszczu/olejów typowo stosowanych w żywieniu. Produkty spożywcze dostępne w sklepach zawierające tłuszcz MCT najczęściej nie mają ściśle ustalonej specyfikacji co utrudnia/uniemożliwia szczegółową ocenę podaży.</i></p>	<p><i>przeznaczenia żywieniowego, takich jak MCT Oil znacznie ułatwia prowadzenie leczenia dietetycznego u pacjentów i pozwala na osiągnięcie większej skuteczności leczenia, poprzez przestrzeganie zaleceń dietetycznych.</i></p>	
<p>Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</p>	<p><i>Stosowanie diety ketogennej w jej modyfikowanych postaciach wymaga zaangażowanie nie tylko lekarzy ale także dietetyków, a nawet psychologów.</i></p> <p><i>Dlatego konieczne jest odpowiednie przeszkolenie ale potem także opłacenie w systemie ochrony zdrowia lekarzy oraz dietetyków opiekujących się pacjentem na diecie ketogennej</i></p>	<p><i>Rozwiązania na różnych etapach diagnostyki i terapii pacjentów z GLUT-1, np.:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1. Dostęp do wczesnych (po wystąpieniu objawów), panelowych badań molekularnych, które umożliwiłyby wczesne postawienie rozpoznania deficytu GLUT-1</i> <i>2. Finansowanie testów do monitorowania ketozy w warunkach domowych</i> <i>3. Objęcie refundacją sprzętu niezbędnego do prowadzenia skomplikowanej diety (waga „jubilerska” do bardzo dokładnego odważania składników diety)</i> <i>4. Stały dostęp (zatrudnienie) do dietetyka we wszystkich</i> 	<p><i>W każdym ośrodku, który zajmuje się leczeniem dietetycznym deficytu transportera glukozy typu I lub padaczek lekoopornych bezwzględnie powinien być zatrudniony wykwalifikowany dietetyk, specjalizujący się w tego rodzaju terapii.</i></p> <p><i>Porady dietetyczne powinny być wpisane w koszyk świadczeń gwarantowanych i refundowane przez NFZ</i></p>	

		<p>placówkach prowadzących leczenie dietą ketogenną</p>		
<p>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</p>	<p><i>Dieta ketogenna, poza niewątpliwymi zaletami posiada wiele skutków ubocznych, o których wiadomo, które jednak u większości pacjentów, przy odpowiedniej modyfikacji leczenia nie stanowią wskazania do przerwania jej stosowania.</i></p>	<p><i>Dieta ketogenna stosowana jest pod ścisłą kontrolą wyspecjalizowanego dietetyka i pod regularną kontrolą lekarską i laboratoryjną.</i></p> <p><i>Zastosowanie MCT Oil, jako elementu diety ketogennej, jest zwykle decyzją lekarza i dietetyka prowadzących danego pacjenta, a decyzja jest decyzją indywidualną podjętą na podstawie (mało zadowalających) efektów klinicznych i laboratoryjnych już włączonej terapii dietetycznej, zalecane jest wówczas indywidualnie ustalone dawka i sposób monitorowania. Tak więc, nie byłaby to terapia stosowana pochopnie i bez kontroli medycznej.</i></p> <p><i>Wprowadzenie preparatu tłuszczów średniołańcuchowych odbywa się zwykle stopniowo i pod obserwacją/kontrolą. Czas prowadzenia poszczególnych etapów leczenia związanych z intensywnością diety ketogennej (w tym stosowania MCT Oil) jest również zalecany indywidualnie.</i></p> <p><i>Zgłaszane w piśmiennictwie sytuacje dolegliwości brzusznych po stosowaniu MCT Oil również wskazują na konieczność zachowania indywidualnych zaleceń.</i></p> <p><i>Procedury importu docelowego wydłużają czas uzyskania preparatu</i></p>	<p><i>Procedury związane z wnioskami na import docelowy są zbyt długie, co może powodować znaczne opóźnienia w rozpoczęciu leczenia dietetycznego u pacjentów</i></p>	-
<p>Możliwości nadużyć/ niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</p>	<p><i>Nie widzę</i></p>	<p><i>Dieta ketogenna stosowana jest u pacjentów z deficytem GLUT-1 pod ścisłą kontrolą wyspecjalizowanego dietetyka i pod regularną kontrolą lekarską i laboratoryjną.</i></p> <p><i>Zastosowanie MCT Oil, jako elementu diety ketogennej, jest zwykle decyzją lekarza i dietetyka prowadzących danego pacjenta, a decyzja jest decyzją indywidualną podjętą na podstawie (mało</i></p>	<p><i>Nie identyfikuję takowych</i></p>	<p><i>MCT oil jest generalnie stosowany rzadko. Podstawowym postępowaniem alternatywnym w padaczkę lekoopornej jest stosowanie klasycznej diety ketogennej. Nie ma przesłanek, co do nadużyć, niewłaściwego zastosowania</i></p>

		<p>zadowalających) efektów klinicznych i laboratoryjnych już włączonej terapii dietetycznej, zalecane są wówczas indywidualnie ustalone dawka i sposób monitorowania.</p> <p>Powyższe wydaje się zapobiegać pochopnemu i bez kontroli medycznej stosowaniu MCT Oil, także w sytuacjach klinicznych bez wskazań.</p>		
<p>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</p>	<p>Terapia ketogenna w obu przedstawionych grupach chorych jest prowadzona w Polsce systematycznie, z dobrym skutkiem</p>	<p>Nie są mi znane subpopulacje pacjentów z deficytem GLUT-1, zdefiniowane poprzez np. wykładniki laboratoryjne w chwili stawiania rozpoznania, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii – wskazania wynikają z efektywności stosowanej diety ketogennej i wyników badań kontrolujących leczenie.</p>	<p>MCT Oil może być szczególnie korzystny w przypadku pacjentów, u których osiągnięcie ketozy jest trudne, a dodatkowo istnieją problemy z utrzymaniem restrykcji dietetycznych</p>	<p>Padaczka lekooporna, dobra współpraca rodziców</p>
<p>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii</p>	-	<ol style="list-style-type: none"> 1. pacjenci z deficytem GLUT-1, u których zostanie uzyskany zadowalający efekt terapeutyczny przy użyciu wyjściowej diety ketogennej (tj. bez użycia MCT Oil) nie są zakwalifikowani do włączenia MCT Oil 2. pacjenci z objawami nietolerancji lub nadwrażliwości na MCT Oil 	<p>Nie identyfikuję takowych</p>	-
<p>Przyczyny, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych</p>	-	<p>Dieta ketogenna u pacjentów z deficytem GLUT-1 jest leczeniem z wyboru celem ustąpienia/ ograniczenia napadów padaczkowych u pacjentów i umożliwienia ich rozwoju.</p> <p>Uzyskanie pożądanego efektu terapeutycznego wymaga właściwie dobranej diety ketogennej, w tym u indywidualnych pacjentów z udziałem MCT Oil</p>	<p>Dieta ketogenna stanowi leczenie z wyboru w deficycie transportera GLUT-1 oraz wykazuje skuteczność w leczeniu padaczek lekoopornych</p> <p>Średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT), których źródłem jest MCT Oil, wzmagają ketozę i ułatwiają realizację zaleceń dietetycznych</p> <p>Brak na rynku bezpiecznych i atestowanych źródeł MCT, które mogą być stosowane u dzieci</p>	<p>W niektórych nielicznych, dobrze uzasadnionych przypadkach warto wykorzystać tę technologię przed włączeniem klasycznej diety ketogennej, co może istotnie poprawić funkcjonowanie dzieci z padaczką lekooporną. Użycie MCT Oil jest zwykle łatwiejsze od tej ostatniej</p>

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 01-03.09.2020 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- The Ministry of Health of New Zealand (<https://www.health.govt.nz/>);
- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką:
 - Polskie Towarzystwo Dietetyki, PTD (<https://ptd.org.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Żywności Klinicznej Dzieci, PTDK (<http://www.ptzkd.org/new/>);
 - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN, (<http://www.espghan.org/>);
 - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN (<https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>);
- strony towarzystw naukowych związanych z dziedzicznymi chorobami metabolicznymi:
 - Mitochondrial Medicine Society (MMS), (<http://www.mitosoc.org/>);
 - British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG), (<http://www.bimdg.org.uk/site/index.asp>);
 - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI), (<https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>);
- strony neurologicznych towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND), (<https://ptnd.pl/>);
 - International League Against Epilepsy (ILAE), (<https://www.ilae.org/>);
 - Child Neurology Society (CNS), (<https://www.childneurologysociety.org/>);
 - American Academy of Neurology (AAN), (<https://www.aan.com/>);
 - American Epilepsy Society (AES), (<https://www.aesnet.org/>);
 - European Paediatric Neurology Society (EPNS), (<https://www.epns.info/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: epilepsia, refractory, drug-resistant, deficyt GLUT-1 ketogenic diet, MCT. Uwzględniono wytyczne opublikowane w 2020 roku [po zakończeniu prac nad raportem oceniającym śsspż Liquigen w analogicznych wskazaniach (raport nr OT.4311.1.2020)].

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji informacji dotyczących rekomendowanych interwencji w analizowanych wskazaniach odnaleziono rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej Glut1DS, w których wskazano, że dieta ketogeniczna jest leczeniem z wyboru w przypadku niedoboru transportera GLUT-1.

Z kolei zgodnie z wytycznymi IKDSG 2018, uwzględnionymi w raporcie nr OT.4311.1.2020 Liquigen, dieta ketogeniczna powinna być zastosowana jak najwcześniej w takich schorzeniach jak: deficyt transportera glukozy GLUT-1, padaczka z napadami mioklonicznymi-atonicznymi, jako przykładowe źródło MCT wymieniono MCT Oil. Brytyjskie wytyczne BDA 2015, NICE 2012 i UHL 2017, wskazują, że dieta ketogeniczna jest leczeniem pierwszej linii w przypadku deficytu transportera glukozy GLUT-1, stosowana jest też przy padaczce lekoopornej, źródłem kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha powinny być preparaty takie jak Liquigen lub MCT Oil, przy czym wytyczne UHL 2017 wskazują Liquigen jako bardziej uniwersalny w zastosowaniu w porównaniu do MCT Oil.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych oraz wytycznych przedstawionych w raporcie nr OT.4311.1.2020 Liguigen przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Glut1DS Group 2020 (Świat) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała obecność potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>Dieta o niskim indeksie glikemicznym nie jest zalecana w postępowaniu z Glut1DS (12/13, 92%).</p> <p>Terapia dieta ketogeniczną (KD) jest leczeniem z wyboru w przypadku niedoboru transportera GLUT-1 (Glut1DS), interwencję żywieniową należy rozpocząć jak najwcześniej (13/13, 100%). Wszyscy eksperci zalecają kontynuowanie KD tak długo, jak toleruje to pacjent.</p> <p>U dzieci w wieku poniżej dwóch lat leczeniem z wyboru jest klasyczna dieta ketogeniczna w proporcji tłuszczu do węglowodanów i białka 3:1. Przeważającą część ośrodków w praktyce kontynuuje klasyczną KD w celu uzyskania wysokiego stopnia ketozy, aby pokryć zapotrzebowanie energetyczne rozwijającego się mózgu. Większość ośrodków uznaje również, że zmodyfikowana dieta Atkinsa (MAD) stanowi dobrą alternatywę dla klasycznej KD dla młodzieży, dorosłych i pacjentów nie przestrzegających zaleceń (12/13, 92%*).</p> <p>Suplementy są niezbędne w KD, za wyjątkiem stosowania suplementów karnityny.</p> <p>Aktualne dane dotyczące leków przeciwdrgawkowych w Glut1DS są kontrowersyjne i niewystarczające. Obecnie nie ma podstaw do zalecania jakiegokolwiek leku przeciwdrgawkowego w leczeniu Glut1DS i istnieją przeciwskazania dotyczące potencjalnych szkodliwych interakcji z KD.</p> <p>Epizody napadów padaczkowych nie odpowiadające na leki przeciwdrgawkowe były leczone kwasem alfa-liponowym (2/13, 15%*), triheptanoiną (8/13, 62%*) i acetazolamid (12/13, 92%*) z zamiarem leczenia.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: nie podano</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>* – określona na podstawie zgodności ocen grona ekspertów recenzujących wzajemnie swoje stanowiska, ekspertów biorących udział w głosowaniu – 13 (100%), nie podano kategorii siły rekomendacji w zależności od wartości procentowej zgodności</p>
<p>Clinical Paediatric Dietetics – BDA 2015 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące żywienia klinicznego dzieci</u> <u>Dieta ketogenna</u></p> <p>Dieta ketogenna jest alternatywną opcją terapeutyczną u dzieci z padaczką oporną na leczenie.</p> <p>Dieta ketogenna jest także leczeniem z wyboru w przypadku deficytu transportera glukozy GLUT-1. W zaburzeniu tym wrodzony defekt jednego z białek powoduje zaburzenia transportu glukozy z naczyń krwionośnych do mózgu. Dieta jest uważana za leczenie pierwszej linii, ponieważ objawy neurologiczne, w tym napady padaczkowe, są uważane za konsekwencję deficytu energetycznego mózgu. W wyniku wysokotłuszczowej diety ketogennej powstają ciała ketonowe używane przez mózg jako alternatywne źródło energii względem glukozy. Dieta ketogenna jest obecnie rekomendowana u pacjentów z deficytem GLUT-1 co najmniej do okresu pokwitania.</p> <p>Tradycyjna dieta MCT ok. 75% dziennego zapotrzebowania energetycznego czerpie tłuszczów, 45-55% z MCT i 21-25% z LCT. Jako źródło MCT mogą być stosowane MCT Oil lub Liguigen (emulsja 50% MCT i 50% woda).</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p> <p>Zalecenia powstały w oparciu o przegląd aktualnej literatury naukowej i medycznej i aktualną praktykę kliniczną w Wielkiej Brytanii. W przypadku braku dowodów naukowych, brano pod uwagę opinie ekspertów klinicznych. Wytyczne oficjalnie wspierane przez British Dietetic Association (BDA).</p>
<p>IKDSG 2018 (Świat) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała obecność potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><u>Terapia żywieniowa w padaczce</u></p> <p>Istnieje kilka schorzeń, w których dieta ketogeniczna powinna być zastosowana wcześniej w przebiegu leczenia padaczki. Należą do nich m.in. deficyt transportera glukozy GLUT-1, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka z napadami miokloniczno-atonicznymi, w przypadku których silnie zaleca się wprowadzenie diety ketogenicznej jak najwcześniej w przebiegu leczenia (88% konsensus).</p> <p>Rodzaj diety ketogennej powinien być raczej dobrany indywidualnie, w zależności od sytuacji dziecka, niż w zależności od jej skuteczności. Dzieci poniżej 2 r.ż. powinny rozpocząć klasyczną dietę ketogeniczną (dowody naukowe klasy III). Istnieją uzasadnione dowody przemawiające za stosowaniem MCT (dowody naukowe klasy III), MAD (dowody naukowe klasy III) i LGIT.</p> <p>W wytycznych jako przykładowe źródło MCT wymieniono MCT Oil.</p> <p>Wytyczne powstałe w drodze konsensusu międzynarodowych ekspertów. Nie podano definicji poziomu dowodów naukowych.</p>
<p>UHL 2017 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Postępowanie dietetyczne u dzieci z padaczką oporną na leczenie stosujących dietę ketogeniczną</u></p> <p>MCT może być stosowany we wszystkich typach diet ketogenicznych. Źródło MCT powinno być wprowadzane do diety stopniowo przez około 5-7 dni. Zazwyczaj stanowi je Liguigen, jako że jest bardziej uniwersalny w zastosowaniu niż MCT Oil.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2012 (aktualizacja 2020) (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała obecność potencjalnego konfliktu interesów*</p>	<p><u>Padaczka – diagnostyka i leczenie</u></p> <p>U dzieci i młodych dorosłych, u których napady padaczkowe nie są kontrolowane przez właściwie dobrane leki przeciwpadaczkowe należy rozważyć zastosowanie diety ketogenicznej.</p> <p>Dostępne dowody naukowe nie wskazują jednoznacznie, aby dieta ketogeniczna z zastosowaniem MCT (MCT-KD była skuteczniejsza niż klasyczna dieta ketogeniczna (dowody bardzo niskiej jakości). Dlatego biorąc pod uwagę, że jej koszt jest wyższy ze względu na dodatkowy koszt produktów zawierających MCT, MCT-KD powinna być ograniczona do szczególnych grup pacjentów, takich jak starsze dzieci lub pacjentów, którzy nie są w stanie stosować klasycznej KD lub jej nie tolerują.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>

*APPENDIX U – Declarations of interests (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/evidence/appendix-u-declarations-of-interests-pdf-6664855005>)

BDA – British Dietetic Association; **IKDSG** – International Ketogenic Diet Study Group; **KD** – dieta ketogeniczna; **MAD** – zmodyfikowana dieta Atkinsa; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence; **UHL** – University Hospitals of Leicesters NHS Trust

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu MCT Oil, płyn, butelka à 500ml we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera GLUT-1 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.09.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: MCT OIL. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu.

8. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu MCT Oil we wskazaniach: padaczka lekooporna i deficyt transportera glukozy GLUT-1.

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów oraz Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r.

Jako alternatywne technologie medyczne mające zastosowanie w padaczce lekoopornej oraz deficycie transportera glukozy GLUT-1, prof. Jolanta Sykut-Cegielska wskazuje na inne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierające MCT, takie jak: Betaquik, Liquigen i MCT Procal. W drugim analizowanym wskazaniu tj. deficycie transportera glukozy GLUT-1, prof. Jolanta Wierzba jako technologie alternatywne wskazuje dodatek średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) jako jeden z wariantów stosowanej diety ketogennej, dr Joanna Taybert wskazuje na modyfikowaną dietę Atkinsa z udziałem kwasów MCT, wariant diety ketogennej z udziałem MCT oraz śsspż takie jak: Liquigen, MCT Procal, Betaquik.

Jedynie finansowane obecnie w ramach refundacji aptecznej śsspż zawierające MCT, tj. 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.

Zbliżone do MCT Oil (100% MCT) pod względem składu są inne śsspż zawierające MCT: Liquigen (emulsja 50% MCT i 50% woda) i preparat złożony MCT Procal (96% MCT), które sprowadzane są w ramach importu docelowego i były już przedmiotem oceny Agencji, oraz wskazany przez ekspertów Betaquik (20% emulsja MCT¹), który nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji. Wymienione produkty różnią się od siebie zawartością MCT, postacią, a niekiedy także grupami wiekowymi, dla których są przeznaczone. Biorąc jednak pod uwagę zbliżony skład oraz możliwość sfinansowania w ramach importu docelowego, jako technologie alternatywne dla MCT Oil można uznać preparaty Liquigen oraz MCT procal.

Tabela 7. Zawartość MCT w wybranych śsspż [źródło: Liquigen, raport nr OT.4331.1.2020]

Produkt	Zawartość tłuszczu (g), w tym zawartość MCT (%)	Zawartość MCT (g) w 1 porcji produktu
MCT Oil ^a	95g/100ml (100% MCT)	14g na łyżkę stołową
Liquigen ^a	50g/100ml (96% MCT)	13,5g / 30ml
MCT Procal ^b	63,5g/100g (96% MCT)	10g na 16g proszku (16g = 1 saszetka)

^a Nutricia North America, Rockville USA;

^b Nestlé HealthCare Nutrition, Inc. Bridgewater USA

¹ <https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflo/dieta%20ketogenna/betaquik>

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Opis metodyki

Na początku bieżącego roku oceniano produkt Liquigen (środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego, w składzie 50% olejów MCT) m.in. w analizowanych obecnie wskazaniach, w związku z czym zdecydowano o aktualizacji wyszukiwania wykonanego na potrzeby ww. raportu. W celu identyfikacji dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego śsspż przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dn. 28.08.2020 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> • padaczka lekooporna; • deficyt transportera glukozy GLUT-1 	populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Dieta ketogenna (ze szczególnym uwzględnieniem dodatku MCT)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparatory	nie ograniczono	nie ograniczono.
Punkty końcowe	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/ metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, • serie przypadków i opisy przypadków 	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje pełnotekstowe • publikacje w języku polskim lub angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych • publikacje w językach innych niż polski i angielski.

9.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

9.2.1. Padaczka lekooporna

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono opracowanie wtórne Martin-McGill 2020 będące aktualizacją publikacji Martin-McGill 2018 opisanej w ramach analizy klinicznej w raporcie nr OT.4311.1.2020 Liquigen.

9.2.2. Deficyt transportera glukozy GLUT-1

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań pierwotnych ani wtórnych, w których stosowano śspsz zawierające średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe we wskazaniu GLUT-1.

9.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.3.1. Padaczka lekooporna

Martin-McGill 2020

Przeгляд systematyczny Cochrane, którego celem była ocena wpływu diety ketogenicznej (KD) na przebieg padaczki lekoopornej, stanowiący aktualizację przeglądu z 2003 r. (wcześniej aktualizowanego w 2016 i 2018 r.). Przeprowadzona w 2020 r. aktualizacja nie zawiera dodatkowych informacji względem aktualizacji z 2018 r., opisanej w raporcie nr OT.4311.1.2020 Liquigen. Zgodnie z kryteriami włączenia badań do przeglądu, dieta ketogeniczna to każda dieta, której celem jest produkcja ketonów. Głównymi rodzajami KD są: klasyczna KD, MCT KD, zmodyfikowana dieta Atkinsa oraz dieta o niskim indeksie glikemicznym. Do przeglądu włączono 13 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 (pacjenci pediatryczni, KD vs CAU – *care as usual*) oraz Neal 2008 (pacjenci pediatryczni, KD vs CAU), w żadnym badaniu nie podano nazwy handlowej stosowanego produktu MCT.

W 2018 r. w przeglądzie Cochrane dla badania Lambrechts 2017 podano wyniki dla populacji włączonej do analizy, natomiast w aktualizacji z 2020 r. podano wyniki dla populacji ITT.

W badaniu Lambrechts 2017 po 4 miesiącach obserwacji u 10% (3/29) pacjentów z grupy KD odnotowano brak napadów padaczkowych, a u 34% (10/29) odnotowano ich redukcję ($\geq 50\%$). W grupie CAU zarówno brak napadów jak i ich redukcję odnotowano u 7% (2/28) pacjentów. Ogółem odpowiedź na leczenie (brak lub redukcja napadów) po 4 miesiącach zaobserwowano u 45% (13/29) pacjentów w grupie KD oraz u 14% (4/28) pacjentów w grupie kontrolnej. 7 pacjentów (1 z grupy KD, 6 z grupy CAU) zrezygnowało z badania po randomizacji, kolejnych 2 z grupy KD z powodu efektów ubocznych ze strony układu pokarmowego. Zaobserwowano różnicę między grupami: w grupie KD 50% (13/26) pacjentów, natomiast w grupie CAU 18% (4/22) odpowiedziało na interwencję (osiągnęło co najmniej 50% redukcję częstości napadów) – zaobserwowana różnica jest istotna statystycznie ($p < 0,05$). Po 16 miesiącach odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych nie uległ zmianie w żadnej z badanych grup, natomiast odsetek pacjentów z redukcją napadów spadł z 34% do 21% (6/29) pacjentów w grupie KD (bez zmian w grupie kontrolnej). Badanie nie zawiera opisu stosowanych dawek MCT.

Po 4 miesiącach pacjenci z grupy KD byli bardziej aktywni ($p = 0,005$), bardziej produktywni ($p = 0,039$), odczuwali również mniej lęku ($p = 0,049$) w porównaniu z grupą kontrolną. 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 ($> 50\%$) odnotowano natomiast u 38% (28/73) pacjentów w grupie KD oraz u 6% (4/72) pacjentów w grupie kontrolnej – zaobserwowana różnica jest istotna statystycznie ($p < 0,0001$). 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%, $p < 0,05$). Również brak energii obserwowano statystycznie częściej u pacjentów, u których stosowano klasyczną KD (36%) w porównaniu z pacjentami, u których stosowano MCT KD (14%, $p < 0,05$).

Źródło: Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

Inne oceny Agencji

Stosowanie MCT w przebiegu deficytu padaczki lekoopornej było przedmiotem oceny Agencji w raporcie nr OT.4311.1.2020 Liquigen. Podsumowanie Rekomendacji Prezesa AOTMiT oraz Stanowisk Rady Przejrzystości przygotowanych z uwzględnieniem wyniku powyższego raportu: rozdz. 4.2.

9.3.2. Deficyt transportera glukozy GLUT-1

Brak dowodów naukowych.

Inne oceny Agencji

Stosowanie MCT w przebiegu deficytu transportera GLUT-1 było przedmiotem Agencji:

1. Raport nr OT.4311.8.2019 MCT Procal
2. Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

Podsumowanie Rekomendacji Prezesa AOTMiT oraz Stanowisk Rady Przejrzystości przygotowanych z uwzględnieniem wyników powyższych raportów: rozdz. 4.2.

9.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę bezpieczeństwa opracowaną na podstawie danych odnalezionych na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO, producenta (Nutricia) oraz w bazie ADRR.

URPL

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej URPL.

WHO

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 08.09.2020 r. odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie MCT.

Tabela 9. Zgłoszone działania niepożądane środków zawierających w składzie MCT wg WHO Uppsala Monitoring Centre (na dzień 8.09.2020 r.).

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia układu nerwowego	12
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	7
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	7
Zaburzenia psychiatryczne	6
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5
Zakażenia i zarażenia	5
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2
Zaburzenia serca	2
Choroby nerek i układu moczowego	2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Zaburzenia naczyniowe	1
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0
Choroby oczu	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Problemy z produktem	0
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	0

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń układu nerwowego (12), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (8), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (7) oraz zaburzeń wyników laboratoryjnych (7).

Baza ADRR

Nie odnaleziono informacji dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie w bazie ADRR.

EMA

Nie odnaleziono informacji dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej EMA.

FDA

Nie odnaleziono informacji dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej FDA.

Producent MCT Oil (Nutricia)

Producent zaznacza, że produkt MCT Oil nie może być wyłącznym źródłem pożywienia, a jedynie dodatkiem do diety (zawiera wyłącznie tłuszcze). Nie może być podawany dożylnie. MCT Oil należy wprowadzać do diety powoli i stopniowo, gdyż zbyt duża ilość wchłonięta jednorazowo może spowodować wymioty lub biegunkę.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 26.08.2020 r (znak: PLD.45341.706.2020.3.KW), 2019 roku wydano zgody na sprowadzenie śsspż MCT Oil w ramach importu docelowego dla 9 pacjentów pediatrycznych (6 pacjentów we wskazaniu padaczka lekooporna; 3 pacjentów we wskazaniu deficyt transportera GLUT-1), a koszt 1 opakowania produktu wyniósł 57,49 zł.

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

Ze względu na to, że śsspż MCT Oil 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 MCT Oil 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 2019 r. śsspż sprowadzono w analizowanych wskazaniach jedynie dla 9 pacjentów).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 24.06.2020 r., znak PLD.45341.706.2020.1.AD (data wpływu do AOTMiT: 24.06.2020 r.), Minister Zdrowia 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. 2020 poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml, we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera GLUT-1.

W dn. 26.08.2020 r. otrzymano pismo MZ z dn. 26.08.2020 r. (znak: PLD.45341.706.2020.3.KW) zawierające informacje dotyczące liczby wydanych zgód na sprowadzenie w ramach procedury importu docelowego oraz liczbie złożonych wniosków o refundację we wskazaniach: padaczka lekooporna oraz deficyt transportera glukozy GLUT-1 produktów leczniczych oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego w roku 2019, będące odpowiedzią na pismo AOTMiT z dn. 11.08.2020 r. (znak: OT.4311.10.2020.MPK.12).

Problem zdrowotny

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 aż 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.

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 kilkadziesiąt przypadków tej choroby. Dotyka ona w tym samym stopniu chłopców i dziewcząt.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji informacji dotyczących rekomendowanych interwencji w analizowanych wskazaniach odnaleziono rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej Glut1DS, w których wskazano, że dieta ketogeniczna jest leczeniem z wyboru w przypadku niedoboru transportera GLUT-1.

Z kolei zgodnie z wytycznymi IKDSG 2018, uwzględnionymi w raporcie nr OT.4311.1.2020 Liquigen, dieta ketogeniczna powinna być zastosowana jak najwcześniej w takich schorzeniach jak: deficyt transportera glukozy GLUT-1, padaczka z napadami miokloniczno-atonicznymi, jako przykładowe źródło MCT wymieniono MCT Oil. Brytyjskie wytyczne BDA 2015, NICE 2012 i UHL 2017, wskazują, że dieta ketogeniczna jest leczeniem pierwszej linii w przypadku deficytu transportera glukozy GLUT-1, stosowana jest też przy padaczce lekoopornej, źródłem kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha powinny być preparaty takie jak Liquigen lub MCT Oil, przy czym wytyczne UHL 2017 wskazują Liquigen jako bardziej uniwersalny w zastosowaniu w porównaniu do MCT Oil.

Alternatywne technologie medyczne

Zbliżone do MCT Oil (100% MCT) pod względem składu są inne śsppz zawierające MCT: Liquigen (emulsja 50% MCT i 50% woda) i preparat złożony MCT Procal (96% MCT), które sprowadzane są w ramach importu docelowego i były już przedmiotem oceny Agencji, oraz wskazany przez ekspertów Betaquik (20% emulsja MCT),

który nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji. Wymienione produkty różnią się od siebie zawartością MCT, postacią, a niekiedy także grupami wiekowymi, dla których są przeznaczone. Biorąc jednak pod uwagę zbliżony skład oraz możliwość sfinansowania w ramach importu docelowego, jako technologie alternatywne dla MCT Oil można uznać preparaty Liquigen oraz MCT procal

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Padaczka lekooporna

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono opracowanie wtórne Martin-McGill 2020 będące aktualizacją publikacji Martin-McGill 2018 opisanej w ramach analizy klinicznej w raporcie nr OT.4311.1.2020 Liquigen.

Przeprowadzona w 2020 r. aktualizacja nie zawiera dodatkowych informacji względem aktualizacji z 2018 r., aczkolwiek w 2018 roku dla badania Lambrechts 2017 podano wyniki dla populacji włączonej do analizy, natomiast w aktualizacji z 2020 r. podano wyniki dla populacji ITT.

W badaniu Lambrechts 2017 po 4 miesiącach obserwacji u 10% (3/29) pacjentów z grupy KD odnotowano brak napadów padaczkowych, a u 34% (10/29) odnotowano ich redukcję ($\geq 50\%$). W grupie ze standardową opieką (CAU) zarówno brak napadów jak i ich redukcję odnotowano u 7% (2/28) pacjentów. Ogółem odpowiedź na leczenie (brak lub redukcja napadów) po 4 miesiącach zaobserwowano u 45% (13/29) pacjentów w grupie KD oraz u 14% (4/28) pacjentów w grupie kontrolnej. 7 pacjentów (1 z grupy KD, 6 z grupy CAU) zrezygnowało z badania po randomizacji, kolejnych 2 z grupy KD z powodu efektów ubocznych ze strony układu pokarmowego. Zaobserwowano różnicę między grupami: w grupie KD 50% (13/26) pacjentów, natomiast w grupie CAU 18% (4/22) odpowiedziało na interwencję (osiągnęło co najmniej 50% redukcję częstości napadów) – zaobserwowana różnica jest istotna statystycznie ($p < 0,05$). Po 16 miesiącach odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych nie uległ zmianie w żadnej z badanych grup, natomiast odsetek pacjentów z redukcją napadów spadł z 34% do 21% (6/29) pacjentów w grupie KD (bez zmian w grupie kontrolnej). Badanie nie zawiera opisu stosowanych dawek MCT.

Po 4 miesiącach pacjenci z grupy KD byli bardziej aktywni ($p = 0,005$), bardziej produktywni ($p = 0,039$), odczuwali również mniej lęku ($p = 0,049$) w porównaniu z grupą kontrolną. 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 ($> 50\%$) odnotowano natomiast u 38% (28/73) pacjentów w grupie KD oraz u 6% (4/72) pacjentów w grupie kontrolnej – zaobserwowana różnica jest istotna statystycznie ($p < 0,0001$). 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%, $p < 0,05$). Również brak energii obserwowano statystycznie częściej u pacjentów, u których stosowano klasyczną KD (36%) w porównaniu z pacjentami, u których stosowano MCT KD (14%, $p < 0,05$).

Deficyt transportera glukozy GLUT-1

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań pierwotnych ani wtórnych, w których stosowano śsspż zawierające średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe we wskazaniu GLUT-1.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2019 roku wydano zgody na sprowadzenie śsspż MCT Oil w ramach importu docelowego dla 9 pacjentów pediatrycznych (6 pacjentów we wskazaniu padaczka lekooporna; 3 pacjentów we wskazaniu deficyt transportera GLUT-1), a koszt 1 opakowania produktu wyniósł 57,49 zł.

Ze względu na to, że śsspż MCT Oil 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 MCT Oil 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 2019 r. śsspż sprowadzono w analizowanych wskazaniach jedynie dla 9 pacjentów).

12. Źródła

Badania wtórne	
Martin-McGill 2020	Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN., Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy., Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 6. Art. No.: CD001903., DOI: 10.1002/14651858.CD001903.pub5.
Badania pierwotne	
Rogoziński 2009	Rogozinski H: Ketogenic diet treatment in glucose transporter type 1 deficiency (GLUT 1 Deficiency). Molecular Genetics and Metabolism 2009
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
Clinical Paediatric Dietetics – BDA 2015	Clinical Paediatric Dietetics, Fourth Edition. Edited by Vanessa Shaw. 2015 JohnWiley & Sons. (Chapter 7. Gastroenterology; Chapter 16. Ketogenic Diets; Chapter 19. Disorders of Mitochondrial Energy Metabolism, Lipid Metabolism and Other Disorders) https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118915349
Glut1DS Group 2020	Klepper J, Akman C, Armeno M, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. Epilepsia Open. 2020;00:1–12. https://doi.org/10.1002/epi4.12414
IKDSG 2018	KOSSOFF, Eric H., et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia Open, 2018, 3.2: 175-192. https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/OptimalClinicalManagement-KetoDietStudyGroup-Kossoff_etal-EpOpen2018.pdf
NICE 2012 (aktualizacja 2020) (Wielka Brytania)	The Epilepsies The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/evidence/full-guideline-pdf-4840753069
UHL 2017	Clinical Guideline on the Dietary Management of Children with Intractable Epilepsy Treated with Ketogenic Diet (KD), University Hospitals of Leicester, NHS Trust https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Ketogenic%20Diet%20for%20Children%20with%20Epilepsy%20UHL%20Dietetic%20Guideline.pdf
Pozostałe publikacje	
Jóźwiak-Kotulska 2010	Jóźwiak S, Kotulska K, Aktualne rekomendacje w leczeniu padaczki i zespołów padaczkowych u dzieci i młodzieży, Neurologia Dziecięca, 2010; 19, 38: 11-18
Nutricia	Nutricia, strona producenta produktu MCT Oil (data dostępu 25.09.2020 r.) https://www.nutricia.co.za/upload/product%20pdfs/MCT%20Oil%20Fact%20Sheet%20SA%20-%20FC.pdf
PGE 2014	Bernatowicz-Łojko U., et al., Zał. 11 Uzasadnione medyczne przeciwwskazania do karmienia piersią. pokarmem kobiecym oraz wskazania do stosowania substytutów mleka kobiecego. Helwich E. (red.) Program wczesnej stymulacji laktacji dla ośrodków neonatologicznych i położniczych III poziomu referencyjnego. Zał. 11 uzasadnione medyczne przeciwwskazania od karmienia piersią. pokarmem kobiecym oraz wskazania do stosowania substytutów mleka kobiecego, Standardy Medyczne/Pediatrics 2014, T. 11, 9-16
Pierzchała 2010	Pierzchała K., Padaczka oporna na leczenie – epidemiologia i aktualny stan badań, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44, 3: 285–290
PTN 2016	Rejda K., et al., Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (1): 15–27
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 (nr w BIP 2/2020) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6510-2-2020-zlc
Raport nr: AOTM-BP-431-23/2014	Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna), proszek á 300 g we wskazaniu: padaczka lekooporna Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego (nr w BIP 134/2014) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2990-134-2014-zlc
Raport nr: OT.4311.10.2017	Keyo we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu (nr w BIP 181/2017) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5260-181-2017-zlc
Raport nr: OT.4311.3.2017	Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ (dieta ketogenna) we wskazaniu: padaczka lekooporna (nr w BIP 136/2017) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5156-136-2017-zlc
Raport nr: OT.4311.5.2018	Carb Zero we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera GLUT-1 Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację (nr w BIP 18/2018) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5379-18-2018-zlc
Raport nr: OT.4311.6.2018	Raport MCT Oil Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację (nr w BIP 22/2018) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5387-22-2018-zlc

Raport nr: OT.4311.8.2019	MCT procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację (nr w BIP 88/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6035-88-2019-zlc
RPA nr 228/2014	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 228/2014 z dnia 13 października 2014 r. (nr w BIP 134/2014) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2990-134-2014-zlc
RPA nr 24/2018	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 24/2018 z dnia 22 marca 2018 r. (nr w BIP 181/2017) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5260-181-2017-zlc
RPA nr 26/2020	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 26/2020 z dnia 27 marca 2020 r. (nr w BIP 2/2020) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6510-2-2020-zlc
RPA nr 27/2018	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 27/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 r. (nr w BIP 22/2018) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5387-22-2018-zlc
RPA nr 34/2018	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 34/2018 z dnia 23 kwietnia 2018 r. (nr w BIP 18/2018) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5379-18-2018-zlc
RPA nr 53/2019	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 53/2019 z dnia 18 lipca 2019 r. (nr w BIP 88/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6035-88-2019-zlc
RPA nr 83/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 83/2017 z dnia 8 grudnia 2017 r. (nr w BIP 136/2017) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5156-136-2017-zlc
SRP nr 150/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150/2017 z dnia 4 grudnia 2017 r. (nr w BIP 136/2017) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5156-136-2017-zlc
SRP nr 25/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2018 z dnia 19 marca 2018 r. (nr w BIP 181/2017) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5260-181-2017-zlc
SRP nr 26/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2020 z dnia 23 marca 2020 r. (nr w BIP 2/2020) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6510-2-2020-zlc
SRP nr 28/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2018 z dnia 26 marca 2018 roku (nr w BIP 22/2018) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5387-22-2018-zlc
SRP nr 300/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 300/2014 z dnia 13 października 2014 r. (nr w BIP 134/2014) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2990-134-2014-zlc
SRP nr 35/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 r. (nr w BIP 18/2018) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5379-18-2018-zlc
SRP nr 55/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2019 z dnia 1 lipca 2019 roku (nr w BIP 88/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6035-88-2019-zlc
Steinborn 2008	Steinborn B, Wybrane zagadnienia z neurologii dziecięcej: padaczka wieku rozwojowego i mózgowie porażenie dziecięce – możliwości diagnostyczne i lecznicze, Family Medicine & Primary Care Review 2008, 10,1: 107-115.
Szczeklik 2014	Gajewski P (red.), Interna Szczeklika 2014. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014, Niedzielska K, Czapirski P., Padaczka, Medycyna Praktyczna, Kraków 2014, str. 2104-2108
Szczeklik 2017	Gajewski P (red.). Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2017.
vigiaccess.org	Baza danych podejrzewanych działaniach niepożądanych leków prowadzona przez WHO http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu 25.09.2020 r.)

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu MCT Oil w padaczce lekoopornej w bazie Medline (data wyszukiwania: 28.08.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
50	((((((((Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (epilepsy[MeSH Terms])) OR (epileptic[MeSH Terms])) OR (seizure[MeSH Terms])) OR (Drug Resistant Epilepsy[Title/Abstract]) OR (epilepsy[Title/Abstract]) OR (epileptic[Title/Abstract]) OR (seizure[Title/Abstract])) AND (((((((((((((ketogenic diet[Title/Abstract]) OR (ketogenic diet[MeSH Terms])) OR (ketogenic diets[MeSH Terms])) OR (ketogenic diets[Title/Abstract])) OR (MCT[Title/Abstract]) OR (MCTs[Title/Abstract])) OR (MCT[MeSH Terms]) OR (MCTs[MeSH Terms])) OR (medium chain triglycerid*[MeSH Terms]) OR (medium-chain triglycerid*[MeSH Terms])) OR (medium chain triglycerid*[Title/Abstract]) OR (medium-chain triglycerid*[Title/Abstract])) OR (medium chain triacylglycerol*[Title/Abstract]) OR (medium-chain triacylglycerol*[Title/Abstract])) OR (medium chain triacylglycerol*[MeSH Terms]) OR (medium-chain triacylglycerol*[MeSH Terms])) OR (((medium chain[MeSH Terms]) OR (medium chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[MeSH Terms]) AND ((fatty acid*[MeSH Terms]) OR (fatty acid*[Title/Abstract]))) OR (MCFA[MeSH Terms]) OR (MCFA[Title/Abstract]))	1 865
49	((((((((((((((((ketogenic diet[Title/Abstract]) OR (ketogenic diet[MeSH Terms])) OR (ketogenic diets[MeSH Terms])) OR (ketogenic diets[Title/Abstract])) OR (MCT[Title/Abstract]) OR (MCTs[Title/Abstract])) OR (MCT[MeSH Terms]) OR (MCTs[MeSH Terms])) OR (medium chain triglycerid*[MeSH Terms]) OR (medium-chain triglycerid*[Title/Abstract]) OR (medium-chain triglycerid*[Title/Abstract]) OR (medium-chain triacylglycerol*[Title/Abstract]) OR (medium chain triacylglycerol*[MeSH Terms]) OR (medium-chain triacylglycerol*[Title/Abstract]) OR (medium-chain triacylglycerol*[MeSH Terms]) OR (((medium chain[MeSH Terms]) OR (medium chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[Title/Abstract]) OR (medium-chain[MeSH Terms]) AND ((fatty acid*[MeSH Terms]) OR (fatty acid*[Title/Abstract]))) OR (MCFA[MeSH Terms]) OR (MCFA[Title/Abstract]))	14 646
48	MCFA[Title/Abstract]	406
47	MCFA[MeSH Terms]	0
46	(((((medium chain[MeSH Terms]) OR (medium chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[MeSH Terms])) AND ((fatty acid*[MeSH Terms]) OR (fatty acid*[Title/Abstract]))	4 312
45	(((((medium chain[MeSH Terms]) OR (medium chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[MeSH Terms]))	7 650
44	medium-chain[MeSH Terms]	0
43	medium-chain[Title/Abstract]	7 650
40	medium chain[Title/Abstract]	7 650
39	medium chain[MeSH Terms]	0
36	(fatty acid*[MeSH Terms]) OR (fatty acid*[Title/Abstract])	555 108
31	fatty acid*[Title/Abstract]	220 617
30	fatty acid*[MeSH Terms]	467 629
28	medium-chain triacylglycerol*[MeSH Terms]	0
27	medium chain triacylglycerol*[MeSH Terms]	0
26	medium-chain triacylglycerol*[Title/Abstract]	223
25	medium chain triacylglycerol*[Title/Abstract]	223
24	medium-chain triglycerid*[Title/Abstract]	2 555

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
23	medium chain triglycerid*[Title/Abstract]	2 555
22	medium-chain triglycerid*[MeSH Terms]	1 827
21	medium chain triglycerid*[MeSH Terms]	2 106
17	MCTs[MeSH Terms]	0
16	MCT[MeSH Terms]	0
15	MCTs[Title/Abstract]	1 262
14	MCT[Title/Abstract]	6 112
13	ketogenic diets[Title/Abstract]	463
12	ketogenic diets[MeSH Terms]	1 332
11	ketogenic diet[MeSH Terms]	1 332
10	ketogenic diet[Title/Abstract]	2 751
9	(((((((Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (epilepsy[MeSH Terms])) OR (epileptic[MeSH Terms])) OR (seizure[MeSH Terms])) OR (Drug Resistant Epilepsy[Title/Abstract])) OR (epilepsy[Title/Abstract])) OR (epileptic[Title/Abstract])) OR (seizure[Title/Abstract])	207 934
8	seizure[Title/Abstract]	65 168
7	epileptic[Title/Abstract]	39 871
6	epilepsy[Title/Abstract]	108 678
5	Drug Resistant Epilepsy[Title/Abstract]	2 222
4	seizure[MeSH Terms]	63 536
3	epileptic[MeSH Terms]	111 673
2	epilepsy[MeSH Terms]	111 673
1	Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]	1 989

Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu MCT Oil w padaczce lekoopornej w bazie Embase (data wyszukiwania: 28.08.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
42	5 and 20	2 755
20	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	19 474
19	"medium-chain triacylglycerol*".ab,kw,ti.	253
18	"medium chain triacylglycerol*".ab,kw,ti.	253
17	"medium-chain triglycerid*".ab,kw,ti.	3 043
16	"medium chain triglycerid*".ab,kw,ti.	3 043
15	MCTs.ab,kw,ti.	1 674
14	MCT.ab,kw,ti.	9 318
13	ketogenic diets.ab,kw,ti.	613
12	ketogenic diet.ab,kw,ti.	4 243
11	MCFA.ab,kw,ti.	435
10	6 and 9	4 406
9	7 or 8	8 823
8	medium-chain.ab,kw,ti.	8 823
7	medium chain.ab,kw,ti.	8 823
6	"fatty acid*".ab,kw,ti.	246 200
5	1 or 2 or 3 or 4	211 955
4	seizure.ab,kw,ti.	99 941
3	epileptic.ab,kw,ti.	57 107
2	epilepsy.ab,kw,ti.	152 883
1	Drug Resistant Epilepsy.ab,kw,ti.	3 702

Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu MCT Oil w padaczkę lekoopornej w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 28.08.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#63	#8 and #32	551
#32	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31	34 783
#31	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#30	(medium-chain triacylglycerol*):ti,ab,kw	209
#29	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#28	(medium-chain triglycerid*):ti,ab,kw	613
#27	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#26	(medium chain triacylglycerol*):ti,ab,kw	222
#25	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#24	(medium chain triglycerid*):ti,ab,kw	684
#23	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#22	(MCFAs):ti,ab,kw	25
#21	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#20	(MCTs):ti,ab,kw	95
#19	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#18	(MCT):ti,ab,kw	1 053
#17	MeSH descriptor: [Diet, Ketogenic] explode all trees	58
#16	(ketogenic diets):ti,ab,kw	134
#15	MeSH descriptor: [Diet, Ketogenic] explode all trees	58
#14	(ketogenic diet):ti,ab,kw	401
#13	#9 or #10 or #11 or #12	33 889
#12	(medium-chain):ti,ab,kw	782
#11	(medium chain):ti,ab,kw	1 040
#10	MeSH descriptor: [Fatty Acids] explode all trees	22 142
#9	(fatty acid*):ti,ab,kw	17 964
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	10 667
#7	(seizure):ti,ab,kw	5 878
#6	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees	1 049
#5	(epileptic):ti,ab,kw	1 843
#4	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2 337
#3	(epilepsy):ti,ab,kw	6 822
#2	MeSH descriptor: [Drug Resistant Epilepsy] explode all trees	106
#1	(Drug Resistant Epilepsy):ti,ab,kw	567

Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu MCT Oil w deficycie transportera glukozy GLUT-1 w bazie Medline (data wyszukiwania: 28.08.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
91	((((((((((((((((ketogenic diet[Title/Abstract] OR (ketogenic diet[MeSH Terms])) OR (ketogenic diets[MeSH Terms])) OR (ketogenic diets[Title/Abstract])) OR (MCT[Title/Abstract])) OR (MCTs[Title/Abstract])) OR (MCT[MeSH Terms])) OR (MCTs[MeSH Terms])) OR (medium chain triglycerid*[MeSH Terms])) OR (medium-chain triglycerid*[MeSH Terms])) OR (medium chain triglycerid*[Title/Abstract])) OR (medium-chain triglycerid*[Title/Abstract])) OR (medium chain triacylglycerol*[Title/Abstract])) OR (medium-chain triacylglycerol*[Title/Abstract])) OR (medium chain triacylglycerol*[MeSH Terms])) OR (medium-chain triacylglycerol*[MeSH Terms])) OR (((((medium chain[MeSH Terms] OR (medium chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[MeSH Terms])) AND ((fatty acid*[MeSH Terms] OR (fatty acid*[Title/Abstract])))) OR (MCFA[MeSH Terms])) OR (MCFA[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((Glut1 Deficiency Syndrome[Title/Abstract] OR (Glut1 Deficiency Syndrome[MeSH Terms])) OR (Glut1 DS[MeSH Terms])) OR (Glut1 DS[Title/Abstract])) OR (De Vivo disease[Title/Abstract])) OR (De Vivo disease[MeSH Terms])) OR (Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[MeSH Terms])) OR (Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[Title/Abstract])) OR (Glucose Transporter Protein Syndrome[Title/Abstract])) OR (Glucose Transporter Protein Syndrome[MeSH Terms])) OR (Glucose transport defect, blood-brain barrier[MeSH Terms])) OR (Glucose transport defect, blood-brain barrier[Title/Abstract])) OR ((Syndrome[Title/Abstract] OR (Syndrome[MeSH Terms])) AND (((deficien*[Title/Abstract] OR (deficien*[MeSH Terms])) AND (((((((((((((((Glucose Transporter Protein[MeSH Terms] OR (Glucose Transporter Protein[Title/Abstract])) OR (GLUT-1[MeSH Terms])) OR (GLUT-1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type 1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type 1[MeSH Terms])) OR (GLUT1[MeSH Terms])) OR (glut1 protein[MeSH Terms])) OR (GLUT1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type-1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type1[MeSH Terms])) OR (Glucose transporter type1[Title/Abstract])) OR (glut1 protein[Title/Abstract])))))))	183
90	((((((((((((((((Glut1 Deficiency Syndrome[Title/Abstract] OR (Glut1 Deficiency Syndrome[MeSH Terms])) OR (Glut1 DS[MeSH Terms])) OR (Glut1 DS[Title/Abstract])) OR (De Vivo disease[Title/Abstract])) OR (De Vivo disease[MeSH Terms])) OR (Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[MeSH Terms])) OR (Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[Title/Abstract])) OR (Glucose Transporter Protein Syndrome[Title/Abstract])) OR (Glucose Transporter Protein Syndrome[MeSH Terms])) OR (Glucose transport defect, blood-brain barrier[MeSH Terms])) OR (Glucose transport defect, blood-brain barrier[Title/Abstract])) OR ((Syndrome[Title/Abstract] OR (Syndrome[MeSH Terms])) AND (((deficien*[Title/Abstract] OR (deficien*[MeSH Terms])) AND (((((((((((((((Glucose Transporter Protein[MeSH Terms] OR (Glucose Transporter Protein[Title/Abstract])) OR (GLUT-1[MeSH Terms])) OR (GLUT-1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type 1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type 1[MeSH Terms])) OR (GLUT1[MeSH Terms])) OR (glut1 protein[MeSH Terms])) OR (GLUT1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type-1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type1[MeSH Terms])) OR (Glucose transporter type1[Title/Abstract])) OR (glut1 protein[Title/Abstract])))))))	641
89	((Syndrome[Title/Abstract] OR (Syndrome[MeSH Terms])) AND (((deficien*[Title/Abstract] OR (deficien*[MeSH Terms])) AND (((((((((((((((Glucose Transporter Protein[MeSH Terms] OR (Glucose Transporter Protein[Title/Abstract])) OR (GLUT-1[MeSH Terms])) OR (GLUT-1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type 1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type 1[MeSH Terms])) OR (GLUT1[MeSH Terms])) OR (glut1 protein[MeSH Terms])) OR (GLUT1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type-1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type1[MeSH Terms])) OR (Glucose transporter type1[Title/Abstract])) OR (glut1 protein[Title/Abstract])))))))	509
88	((deficien*[Title/Abstract] OR (deficien*[MeSH Terms])) AND (((((((((((((((Glucose Transporter Protein[MeSH Terms] OR (Glucose Transporter Protein[Title/Abstract])) OR (GLUT-1[MeSH Terms])) OR (GLUT-1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type 1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type 1[MeSH Terms])) OR (GLUT1[MeSH Terms])) OR (glut1 protein[MeSH Terms])) OR (GLUT1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type-1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type1[MeSH Terms])) OR (Glucose transporter type1[Title/Abstract])) OR (glut1 protein[Title/Abstract])))))))	3,392
87	((((((((((((((((Glucose Transporter Protein[MeSH Terms] OR (Glucose Transporter Protein[Title/Abstract])) OR (GLUT-1[MeSH Terms])) OR (GLUT-1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type 1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type 1[MeSH Terms])) OR (GLUT1[MeSH Terms])) OR (glut1 protein[MeSH Terms])) OR (GLUT1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type-1[Title/Abstract])) OR (Glucose transporter type1[MeSH Terms])) OR (Glucose transporter type1[Title/Abstract])) OR (glut1 protein[Title/Abstract])))))))	48,166
84	(deficien*[Title/Abstract] OR (deficien*[MeSH Terms]))	567,803
83	(Syndrome[Title/Abstract] OR (Syndrome[MeSH Terms]))	951,425
82	Syndrome[MeSH Terms]	116,219
81	Syndrome[Title/Abstract]	921,969
80	glut1 protein[Title/Abstract]	300
79	Glucose transport defect, blood-brain barrier[Title/Abstract]	66
78	Glucose transport defect, blood-brain barrier[MeSH Terms]	34

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
77	Glucose Transporter Protein Syndrome[MeSH Terms]	80
76	Glucose Transporter Protein Syndrome[Title/Abstract]	4
75	Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[Title/Abstract]	114
74	Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[MeSH Terms]	0
73	De Vivo disease[MeSH Terms]	38
72	De Vivo disease[Title/Abstract]	5
71	Glut1 DS[Title/Abstract]	64
70	Glut1 DS[MeSH Terms]	0
69	Glut1 Deficiency Syndrome[MeSH Terms]	43
68	Glut1 Deficiency Syndrome[Title/Abstract]	149
67	Glucose transporter type1[Title/Abstract]	3
66	Glucose transporter type1[MeSH Terms]	0
65	Glucose transporter type-1[MeSH Terms]	4,09
64	Glucose transporter type-1[Title/Abstract]	223
63	GLUT1[Title/Abstract]	6,33
62	glut1 protein[MeSH Terms]	4,09
61	GLUT1[MeSH Terms]	0
60	Glucose transporter type 1[MeSH Terms]	4,09
59	Glucose transporter type 1[Title/Abstract]	223
58	GLUT-1[Title/Abstract]	2,316
57	GLUT-1[MeSH Terms]	0
56	SLC2A1[MeSH Terms]	0
55	SLC2A1[Title/Abstract]	536
54	Glucose Transporter Protein[Title/Abstract]	424
53	Glucose Transporter Protein[MeSH Terms]	45,838
52	deficien*[MeSH Terms]	97,645
51	deficien*[Title/Abstract]	513,301
49	((((((((((((((((ketogenic diet[Title/Abstract]) OR (ketogenic diet[MeSH Terms])) OR (ketogenic diets[MeSH Terms])) OR (ketogenic diets[Title/Abstract])) OR (MCT[Title/Abstract])) OR (MCTs[Title/Abstract])) OR (MCT[MeSH Terms])) OR (MCTs[MeSH Terms])) OR (medium chain triglycerid*[MeSH Terms])) OR (medium-chain triglycerid*[MeSH Terms])) OR (medium chain triglycerid*[Title/Abstract])) OR (medium-chain triglycerid*[Title/Abstract])) OR (medium chain triacylglycerol*[Title/Abstract])) OR (medium-chain triacylglycerol*[Title/Abstract])) OR (medium chain triacylglycerol*[MeSH Terms])) OR (medium-chain triacylglycerol*[MeSH Terms])) OR (((((medium chain[MeSH Terms]) OR (medium chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[MeSH Terms])) AND ((fatty acid*[MeSH Terms]) OR (fatty acid*[Title/Abstract])))) OR (MCFA[MeSH Terms])) OR (MCFA[Title/Abstract]))	14,646
48	MCFA[Title/Abstract]	406
47	MCFA[MeSH Terms]	0
46	(((medium chain[MeSH Terms]) OR (medium chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[MeSH Terms])) AND ((fatty acid*[MeSH Terms]) OR (fatty acid*[Title/Abstract]))	4,312
45	(((medium chain[MeSH Terms]) OR (medium chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[Title/Abstract])) OR (medium-chain[MeSH Terms])	7,65
44	medium-chain[MeSH Terms]	0
43	medium-chain[Title/Abstract]	7,65
40	medium chain[Title/Abstract]	7,65
39	medium chain[MeSH Terms]	0
36	(fatty acid*[MeSH Terms]) OR (fatty acid*[Title/Abstract])	555,108

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
31	fatty acid*[Title/Abstract]	220,617
30	fatty acid*[MeSH Terms]	467,629
28	medium-chain triacylglycerol*[MeSH Terms]	0
27	medium chain triacylglycerol*[MeSH Terms]	0
26	medium-chain triacylglycerol*[Title/Abstract]	223
25	medium chain triacylglycerol*[Title/Abstract]	223
24	medium-chain triglycerid*[Title/Abstract]	2,555
23	medium chain triglycerid*[Title/Abstract]	2,555
22	medium-chain triglycerid*[MeSH Terms]	1,827
21	medium chain triglycerid*[MeSH Terms]	2,106
17	MCTs[MeSH Terms]	0
16	MCT[MeSH Terms]	0
15	MCTs[Title/Abstract]	1,262
14	MCT[Title/Abstract]	6,112
13	ketogenic diets[Title/Abstract]	463
12	ketogenic diets[MeSH Terms]	1,332
11	ketogenic diet[MeSH Terms]	1,332
10	ketogenic diet[Title/Abstract]	2,751

Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu produktu MCT Oil w deficycie transportera glukozy GLUT-1 w bazie Embase (data wyszukiwania: 28.08.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
43	20 and 41	301
41	33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	1 204
40	Glucose transport defect, blood-brain barrier.ab,kw,ti.	0
39	Glucose Transporter Protein Syndrome.ab,kw,ti.	5
38	Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency.ab,kw,ti.	0
37	De Vivo disease.ab,kw,ti.	11
36	Glut1 DS.ab,kw,ti.	122
35	Glut1 Deficiency Syndrome.ab,kw,ti.	230
34	SLC2A1.ab,kw,ti.	893
33	31 and 32	504
32	Syndrome.ab,kw,ti.	1 188 934
31	29 and 30	986
30	"deficien*" .ab,kw,ti.	630 587
29	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	9 584
28	glut1 protein.ab,kw,ti.	374
27	Glucose transporter type1.ab,kw,ti.	4
26	Glucose transporter type-1.ab,kw,ti.	336
25	GLUT 1.ab,kw,ti.	3 380
24	GLUT1.ab,kw,ti.	6 188
23	Glucose transporter type 1.ab,kw,ti.	336

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
22	GLUT-1.ab,kw,ti.	3 380
21	Glucose Transporter Protein.ab,kw,ti.	500
20	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	19 474
19	"medium-chain triacylglycerol*".ab,kw,ti.	253
18	"medium chain triacylglycerol*".ab,kw,ti.	253
17	"medium-chain triglycerid*".ab,kw,ti.	3 043
16	"medium chain triglycerid*".ab,kw,ti.	3 043
15	MCTs.ab,kw,ti.	1 674
14	MCT.ab,kw,ti.	9 318
13	ketogenic diets.ab,kw,ti.	613
12	ketogenic diet.ab,kw,ti.	4 243
11	MCFA.ab,kw,ti.	435
10	6 and 9	4 406
9	7 or 8	8 823
8	medium-chain.ab,kw,ti.	8 823
7	medium chain.ab,kw,ti.	8 823
6	"fatty acid*".ab,kw,ti.	246 200

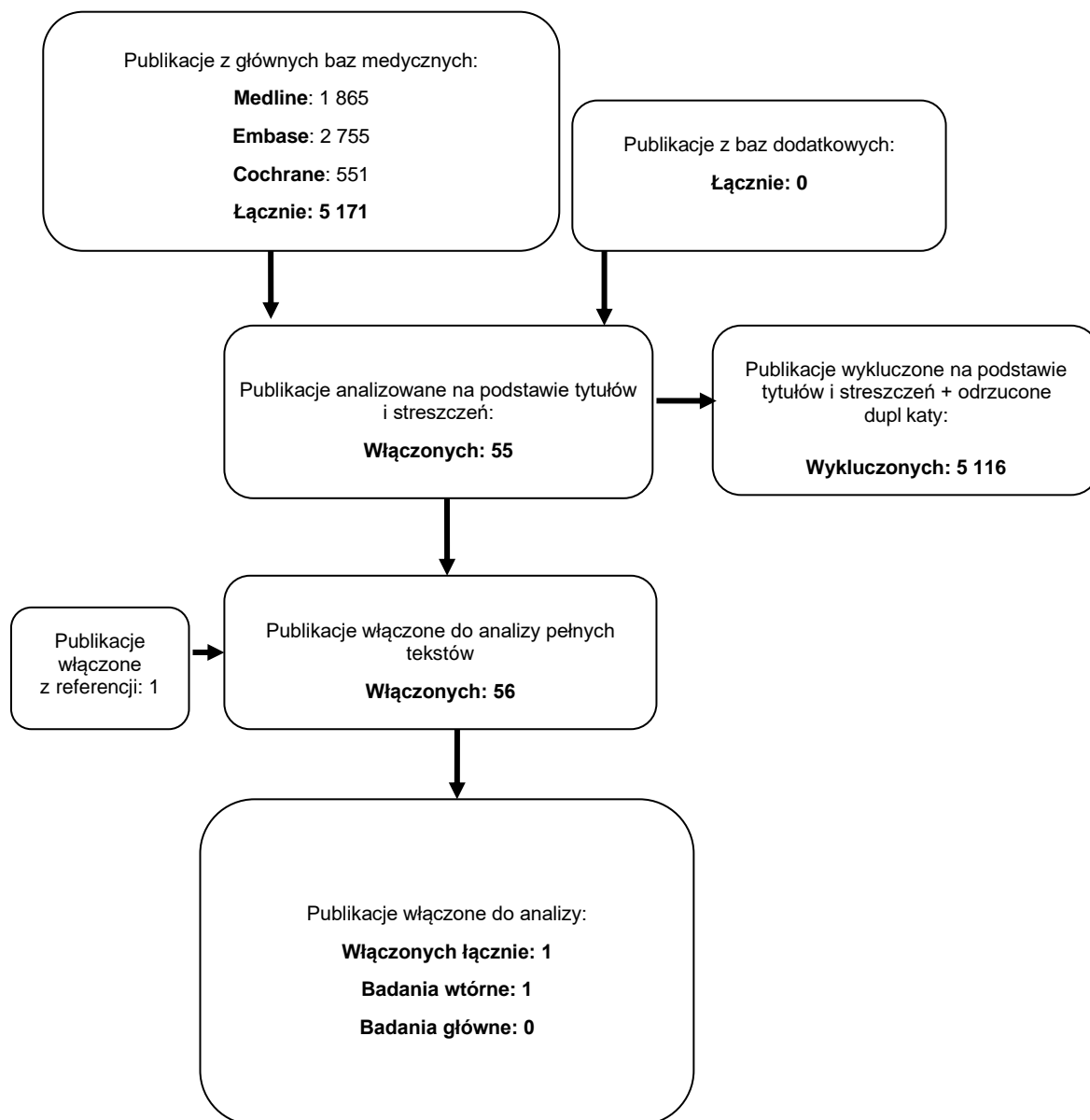
Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu produktu MCT Oil w deficycie transportera glukozy GLUT-1 w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 28.08.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#64	#8 and #62	5
#62	#51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60	130
#61	MeSH descriptor: [Glucose Transporter Type 1] explode all trees	11
#60	(SLC2A1):ti,ab,kw	5
#59	(Glucose transport defect, blood-brain barrier):ti,ab,kw	1
#58	(Glucose Transporter Protein Syndrome):ti,ab,kw	13
#57	(Encephalopathy Due To Glut 1 Deficiency):ti,ab,kw	0
#56	(Encephalopathy Due To Glut-1 Deficiency):ti,ab,kw	0
#55	(Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency):ti,ab,kw	0
#54	(De Vivo disease):ti,ab,kw	107
#53	(Glut1 DS):ti,ab,kw	4
#52	(Glut1 Deficiency Syndrome):ti,ab,kw	5
#51	#44 and #47 and #50	8
#50	#48 or #49	83 237
#49	MeSH descriptor: [Syndrome] explode all trees	4 680
#48	(Syndrome):ti,ab,kw	83 237
#47	#45 or #46	26 700
#46	MeSH descriptor: [Deficiency Diseases] explode all trees	3 009
#45	(deficien*):ti,ab,kw	26 086
#44	#33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43	711

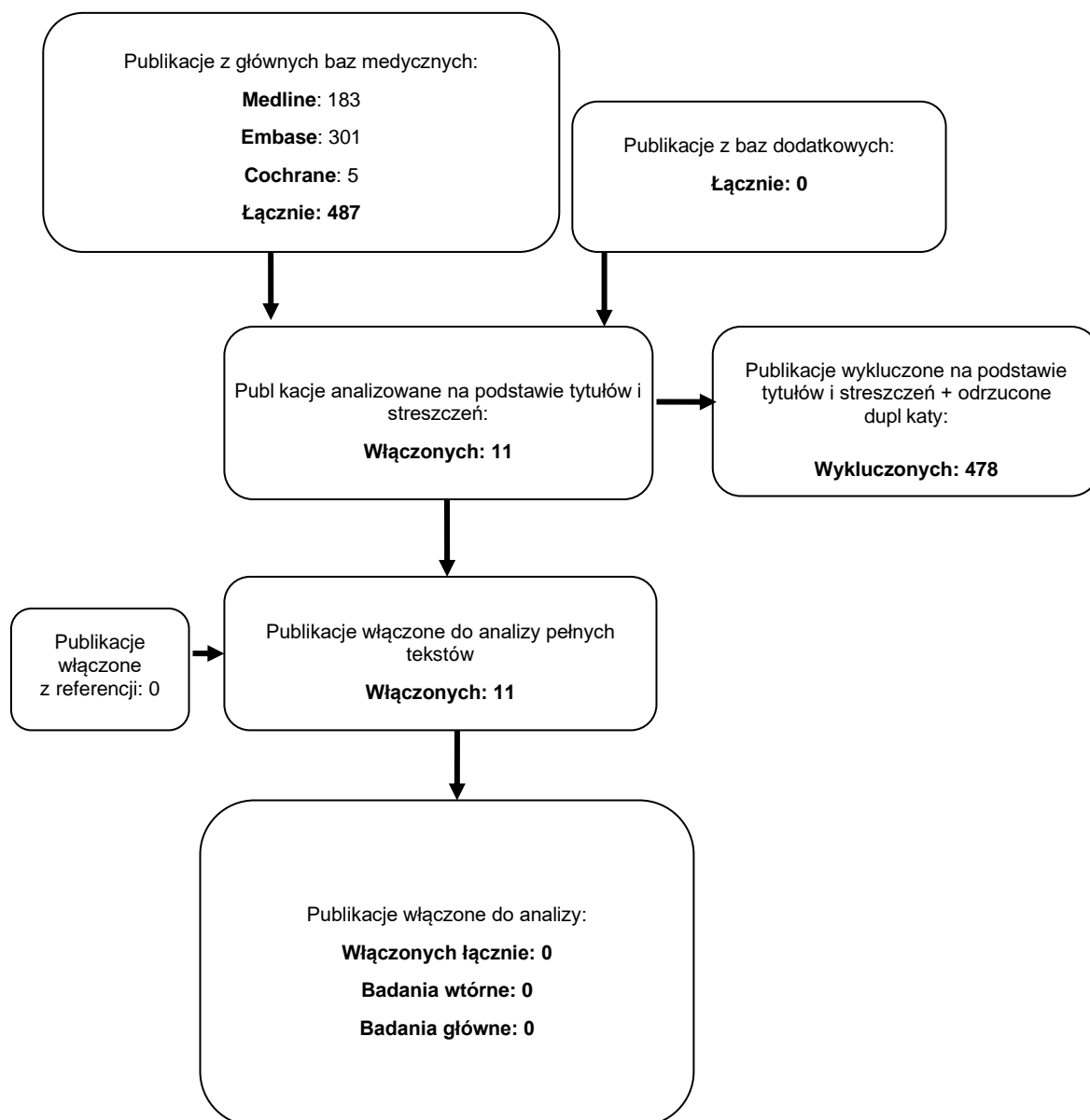
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#43	(Glucose transporter type1):ti,ab,kw	0
#42	(Glucose transporter type-1):ti,ab,kw	62
#41	(glut1 protein):ti,ab,kw	10
#40	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#39	(GLUT1):ti,ab,kw	33
#38	MeSH descriptor: [Glucose Transporter Type 1] explode all trees	11
#37	(Glucose transporter type 1):ti,ab,kw	577
#36	MeSH descriptor: [Glucose Transporter Type 1] explode all trees	11
#35	(GLUT-1):ti,ab,kw	40
#34	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#33	(Glucose Transporter Protein):ti,ab,kw	180
#32	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31	34 783
#31	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#30	(medium-chain triacylglycerol*):ti,ab,kw	209
#29	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#28	(medium-chain triglycerid*):ti,ab,kw	613
#27	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#26	(medium chain triacylglycerol*):ti,ab,kw	222
#25	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#24	(medium chain triglycerid*):ti,ab,kw	684
#23	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#22	(MCFA):ti,ab,kw	25
#21	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#20	(MCTs):ti,ab,kw	95
#19	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#18	(MCT):ti,ab,kw	1 053
#17	MeSH descriptor: [Diet, Ketogenic] explode all trees	58
#16	(ketogenic diets):ti,ab,kw	134
#15	MeSH descriptor: [Diet, Ketogenic] explode all trees	58
#14	(ketogenic diet):ti,ab,kw	401
#13	#9 or #10 or #11 or #12	33 889
#12	(medium-chain):ti,ab,kw	782
#11	(medium chain):ti,ab,kw	1 040
#10	MeSH descriptor: [Fatty Acids] explode all trees	22 142
#9	(fatty acid*):ti,ab,kw	17 964

13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania śsspż MCT Oil w analizowanych wskazaniach

13.2.1. Padaczka lekooporna



13.2.2. Deficyt transportera glukozy GLUT-1



13.3. Skład ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i dostępnych alternatyw sprowadzanych w ramach importu docelowego

Tabela 16. Skład produktu MCT Oil oraz produktów alternatywnych [Źródło: Raport OT.4311.1.2020]

Składnik	Jednostka	MCT Oil 100 ml	MCT procal /100 g	Liquigen 100 ml
Wartość energetyczna	kJ	3 515	2 907	1 850
	kcal	855	703	450
Tłuszcze łącznie	g	95	63,5	50
• w tym tłuszcze nasycone	g	95	61,2	47,1
○ w tym MCT	g	95	60,7	45,4
• monomer	g	bd	bd	0
• wielonienasycone	g	bd	bd	0
○ kwas linolowy	g	-	-	-
○ α -linolenowy	g	-	-	-
MCT	%	100	-	96,4
Węglowodany w tym cukry	g	0	20,6 3,3	-
Białko	g	0	12,2	-
Sól	g	-	0,55	
Minerały, pierwiastki śladowe i witaminy				
Sód	mg	-	220	5
	mmol		9,5	0,22
Chlor	mg	-	Bd	0,1
	mmol			<0,001
Potas	mg	-	610	0,1
	mmol		15,3	<0,001
Wapń	mg	-	360	0,3
	mmol		9,0	
Fosfor	mg	-	500	-
	mmol		16	