



Rekomendacja nr 47/2021

z dnia 14 maja 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu**

Milupa Basic F we wskazaniach:

**zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu
CACT, chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych),
abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej
(hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia), deficyt lipazy
lipoproteinowej**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu Milupa Basic F we wskazaniach: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu Milupa Basic F we wskazaniach: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej).

Pod uwagę wzięto fakt, że wnioskowane wskazania obejmują grupy rzadkich zaburzeń metabolicznych, a oceniany produkt wskazany jest do postępowania dietetycznego u niemowląt od urodzenia do ukończenia 1. roku życia oraz u starszych dzieci jako uzupełnienie diety.



Analizie poddano łącznie 23 publikacje oceniające mieszanki niskotłuszczowe u chorych z analizowanymi wskazaniami, przy czym tylko dwa doniesienia oceniały bezpośrednio produkt Milupa Basic F (opisy przypadków Uslu 2010 i Kose 2018). Stosowana w badaniach żywność specjalnego przeznaczenia medycznego (mieszanki niskotłuszczowe z/bez suplementacji) w większości przypadków opisanych w publikacjach skutkowała poprawą stanu chorych.

Uwzględniono, że według wytycznych postępowania medycznego, w ocenianych wskazaniach standardem leczenia jest przede wszystkim ścisłe przestrzeganie diety niskotłuszczowej. Rekomendowane jest stosowanie pokarmów ubogotłuszczowych z opcjonalną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT), aczkolwiek wytyczne nie wskazują konkretnych produktów. Jednocześnie nie znaleziono technologii alternatywnych o podobnym składzie, możliwych do zastosowania u chorych w analizowanych wskazaniach.

Ponadto zgodnie z oszacowaniami wpływu na budżet produkt Milupa Basic F znalazłby zastosowanie w niewielkiej grupie chorych, przez co finansowanie wnioskowanego produktu w ramach importu docelowego prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego (w 2019 roku produkt został sprowadzony dla 5 pacjentów).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu Milupa Basic F, proszek, puszka 300 g we wskazaniach:

- zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT;
- chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych);
- abetalipoproteinemia;
- zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia);
- deficyt lipazy lipoproteinowej

na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523).

Problem zdrowotny

Deficyt CACT

Deficyt translokazy karnityny, nazywany także niedoborem translokazy karnitynoacylokarnitynowej (ang. carnitine-acylcarnitine translocase, CACT, deficiency) to zagrażające życiu dziedziczne zaburzenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, objawiające się w okresie noworodkowym ciężką hipoglikemią hipoketotyczną, hiperamonemią, kardiomiopatią i zaburzeniem rytmu serca, zaburzeniem funkcji wątroby, osłabieniem mięśni szkieletowych i encefalopatią.

Deficyt CACT jest chorobą rzadką. Częstość występowania niedoboru CACT nie jest znana, do roku 2014 opisano mniej niż 60 przypadków wystąpienia tej choroby na świecie. Rokowanie w przypadku ciężkiego niedoboru CACT jest niepomyślne, większość chorych umiera przed osiągnięciem wieku 3 miesięcy. Pacjenci z łagodnym fenotypem mają zazwyczaj dobre rokowanie pod warunkiem przestrzegania zasad postępowania.

Chłonkotok

Chłonkotok wrodzony jest rzadkim, potencjalnie zagrażającym życiu stanem noworodków, charakteryzującym się nagromadzeniem się chłonki w jamie opłucnej, co prowadzi do niewydolności oddechowej, niedożywienia i upośledzenia układu immunologicznego – od razu po urodzeniu

lub w ciągu pierwszych kilku tygodni życia. Chłōnkotok wrodzony jest najczęstszą przyczyną wysięku opłucnowego u noworodków; może wystąpić głównie z powodu anomalii rozwojowych przewodu piersiowego lub wiązać się z anomaliami chromosomalnymi (np. zespołem Turnera oraz zespołem Downa), obrzękiem uogólnionym płodu, neuroblastomą śródpiersia i innymi wadami wrodzonymi (np. zespołem Noonan). Przyczyną chłōnkotoku jatrogennego jest brak drożności lub przerwanie ciągłości naczyń chłōnnych, może wystąpić jako powikłanie pooperacyjne, zwłaszcza przy operacjach chirurgii klatki piersiowej lub kardiouchirurgii (takich jak np. leczenie wad wrodzonych i nabytych serca).

Pooperacyjny chłōnkotok u pacjentów operowanych z powodu wad serca występuje z częstością 1,5-7,6%. Objawy chłōnkotoku u noworodka i ich ciężkość zależą od ilości i umiejscowienia płynu, obraz choroby waha się od braku objawów klinicznych do ciężkich zagrażających życiu takich jak niewydolność oddechowa lub tamponada serca.

Abetalipoproteinemia

Abetalipoproteinemia (zespół Bassena-Kornzweiga, ABL) to rzadka choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie, charakteryzująca się nieprawidłowym tworzeniem i sekrecją apolipoprotein zawierających apoproteiny B. W konsekwencji powoduje hipocholesterolemię i niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, a w przypadku braku podjęcia leczenia dochodzi do powikłań neurologicznych, okulistycznych i hepatologicznych.

Dokładna częstość występowania abetalipoproteinemii jest nieznaną, ale szacuje się, że dotyczy ona mniej niż 1 na 1 000 000 osób w populacji ogólnej.

Rokowanie pacjentów jest bardzo zróżnicowane. Wczesne wykrywanie, leczenie i suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach może pomóc ograniczyć niektóre objawy neurologiczne i okulistyczne. Rokowanie pacjentów jest pomyślne tak długo, jak przestrzegane są obostrzenia dietetyczne oraz stosowana jest prawidłowa suplementacja witaminy. Leczenie ma charakter objawowy i podtrzymujący.

Zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia)

Hipertriglicerydemia jest to zwiększenie ponad normę stężenia trójglicerydów we krwi co wiąże się z ryzykiem rozwoju miażdżycy i jest definiowana jako stężenie triglicerydów (TG) $\geq 1,7$ mmol/l (≥ 150 mg/dl). Znaczna hipertrójglicerydemia może doprowadzić do ostrego zapalenia trzustki, jest również czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Zwiększone stężenie triglicerydów może mieć charakter wtórny (spowodowane np. przez cukrzycę czy niedoczynność tarczycy).

Podstawę leczenia hipertriglicerydemii stanowią następujące zmiany stylu życia: kontrola masy ciała, regularna aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu, ograniczenie spożycia alkoholu i unikanie dużej ilości węglowodanów w diecie.

Hipercholesterolemia pierwotna jest wrodzonym zaburzeniem metabolicznym, objawiającym się podwyższonym stężeniem lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low-density lipoproteins, LDL) w osoczu krwi. Nieleczona hipercholesterolemia prowadzi do przedwczesnego występowania miażdżycy oraz incydentów sercowo-naczyniowych.

Hipercholesterolemia pierwotna jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń metabolicznych o podłożu genetycznym. Według aktualnych wytycznych EASC 2015 choroba ta dotyka 1: 200 – 1: 250 osób w populacji europejskiej, a około 20-25% chorych stanowią dzieci.

Deficyt lipazy lipoproteinowej

Niedobór lipazy lipoproteinowej jest rzadką chorobą o podłożu genetycznym, dziedziczną autosomalnie recesywnie, w której z powodu defektu genu lipazy lipoproteinowej brakuje enzymu odpowiedzialnego za rozkładanie tłuszczów. Istotą choroby jest wrodzony niedobór lipazy lipoproteinowej lub jej aktywatora – apoproteiny C-II. Niedobór lub brak aktywności tego enzymu uniemożliwia prawidłowy rozkład triacylogliceroli, co powoduje zwiększenie stężenia chylomikronów

w osoczu krwi. Wzrasta stężenie triacylogliceroli w osoczu, osiągając niekiedy wartość ponad 2000 mg/dl. Zawartość cholesterolu jest prawidłowa lub nieznacznie podwyższona.

Szacuje się, że niedobór lipazy lipoproteinowej występuje u około 1 na 250 000 osób w ogólnej populacji bez względu na rasę i płeć.

Rokowanie pacjentów z niedoborem lipazy lipoproteinowej wydaje się być dobre, jeżeli stosowana jest dieta niskotłuszczowa, która prowadzi do obniżenia poziomu trójglicerydów w osoczu.

Alternatywna technologia medyczna

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych oraz Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 roku.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, w przebiegu ocenianych zaburzeń standardem leczenia jest przede wszystkim ścisłe przestrzeganie diety niskotłuszczowej. W ramach diety rekomendowane jest stosowanie pokarmów ubogotłuszczowych z opcjonalną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT). Wytyczne nie wskazują konkretnych produktów.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, aktualnie brak jest refundowanych środków spożywczych o składzie zbliżonym do ocenianej interwencji, tj. produktów beztłuszczowych/bardzo niskotłuszczowych.

Również w opinii eksperta we wskazaniach deficyt CACT, deficyt lipazy lipoproteinowej oraz abetalipoproteinemia aktualnie stosowane jest leczenie dietetyczne w oparciu o produkty niezawierające tłuszczu oraz preparaty z MCT. W opinii ekspertki leczenie dietetyczne indywidualnie dopasowane, obejmuje ograniczenie w różnym stopniu podaży tłuszczów i/lub udziału kwasów tłuszczowych długołańcuchowych (LCT), MCT, nasyconych lub nienasyconych.

Zgodnie z informacjami przekazami w zleceniu MZ, we wskazaniu deficyt CACT w ramach importu docelowego sprowadzane są mieszanki o zmodyfikowanej zawartości kwasów tłuszczowych wzbogacone w MCT tj. Monogen, MCT Peptide oraz produkt MCT Oil. We wskazaniach chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia) oraz deficyt lipazy lipoproteinowej sprowadzany jest jedynie produkt MCT Oil. Natomiast brak jest innych produktów sprowadzanych we wskazaniu abetalipoproteinemia.

Biorąc pod uwagę powyższe przyjęto, że alternatywną dla ocenianej terapią jest brak stosowania leczenia opartego o preparaty beztłuszczowe/bardzo niskotłuszczowe.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt Milupa Basic F to środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego, bardzo niskotłuszczowy (<0,1 g / 100 ml), zawierający mieszankę białka mleka krowiego, węglowodanów, witamin, minerałów i pierwiastków, wskazany do postępowania dietetycznego u niemowląt od urodzenia do ukończenia 1. roku życia oraz u starszych dzieci jako uzupełnienie diety.

Produkt Milupa Basic F był przedmiotem oceny w Agencji w 2014 r. we wskazaniach: hipertriglicydemia, hipoapolipoproteinemia, hiperamonemia, chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej). Wówczas za zasadne uznano wydawanie zgody na refundację produktu Milupa Basic F we wskazaniach: hipertriglicydemia, hipoapolipoproteinemia oraz za niezasadne we wskazaniach: hiperamonemia, chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz prospektywnych lub retrospektywnych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności produktu Milupa Basic F.

Zidentyfikowano dwa opisy przypadków (Uslu 2010 i Kose 2018), w których podano informację o zastosowaniu produktu Milupa Basic F odpowiednio u pacjenta z abetalipoproteinemią oraz u pacjenta z deficytem lipazy lipoproteinowej. Nie odnaleziono doniesień naukowych opisujących stosowanie produktu Milupa Basic F u pacjentów z deficytem CACT, chłonkotokiem (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych) lub zaburzeniami gospodarki lipidowej.

Ze względu na fakt, iż mieszanki bez/niskotłuszczowe stosuje się wraz z preparatami uzupełniającymi MCT (średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe), dodatkowo w ramach analizy klinicznej przedstawiono również wyniki dla mieszanek niskotłuszczowych wzbogaconych MCT oraz mieszanek niskotłuszczowych stosowanych wraz z suplementacją MCT. Odnaleziono publikacje dotyczyły przede wszystkim preparatów Monogen (Nutricia), Liquigen (Nutricia), Portagen (Mead Johnson Nutrition), Lipistart (Nestle). Jednocześnie, w części zidentyfikowanych publikacji nie podano szczegółowych informacji z temat nazw i składów mieszanek wykorzystanych w terapii.

Do analizy klinicznej włączono następujące obserwacyjne badania prospektywne:

- MacDonald 2018 - badanie I fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktów: Lipistart i Monogen, u dzieci z potwierdzoną diagnozą zaburzeń β - oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, w tym 2 pacjentów z deficytem CACT;
- Izzard 2007, Cornack 2004 - badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktu Monogen, u pacjentów z chłonkotokiem.

Ponadto uwzględniono łącznie 21 opisów studium lub serii przypadków odnoszących się do poszczególnych wskazań:

- zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT:
 - Al-Hertani 2010 – opis przypadku, interwencja: formuła niskotłuszczowa z suplementacją olejem MCT i karnityny;
 - Yavas 2017 – opis przypadku (abstrakt konferencyjny), interwencja: mieszanka niskotłuszczowa, bogata w węglowodany i MCT;
- chłonkotok:
 - Sykes 2012 – opis przypadku, interwencja: dieta niskotłuszczowa z zastosowaniem produktu Portagen, a następnie produktu Monogen;
 - Harman 2017 – opis przypadku (abstrakt konferencyjny), interwencja: dieta niskotłuszczowa z zastosowaniem produktu Monogen, dodatkowo oktreotyd i prednizolon;
 - Brown 2018 – opis czterech przypadków (abstrakt konferencyjny), interwencja: dieta niskotłuszczowa z zastosowaniem preparatu Monogen (n=2), Lipistart (n=1), inne

- terapię: oktreotydu (n=3), drenaż klatki piersiowej (n=4), całkowite żywienie pozajelitowe (n=2);
- Sivayoganathan 2013 - opis przypadku (abstrakt konferencyjny), interwencja: drenaż klatki piersiowej, dieta niskotłuszczowa z zastosowaniem produktu Monogen oraz podanie oktreotydu;
 - Khan 2011 - opis przypadku (abstrakt konferencyjny), interwencja: dieta niskotłuszczowa z zastosowaniem produktu Monogen oraz drenaż międzyżebrowy;
 - abetalipoproteinemia:
 - Yilmaz 2016 - opis przypadku, interwencja: mieszanka niskotłuszczowa (do 25% całkowitej liczby kalorii z pożywienia), suplementacja tłuszczu MCT oraz wysokich dawek witamin rozpuszczalnych w tłuszczach;
 - Petterson 2014 - opis przypadku, interwencja: mieszanka niskotłuszczowa z suplementacją tłuszczu MCT i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz famotydyna;
 - Muller 1997 – opis ośmiu przypadków, interwencja: dieta niskotłuszczowa z suplementacją witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, 3 pacjentów otrzymało również suplementację tłuszczów MCT, 2 pacjentów otrzymywało dodatkowo olej kukurydziany;
 - Illingworth 1980 – opis 2 przypadków w tym jednego pacjent pediatrycznego, interwencja: mieszanka niskotłuszczowa z jednoczesną suplementacją MCT oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach;
 - Partin 1974 – opis przypadku, interwencja: produkt Portagen (dieta niskotłuszczowa zawierająca tłuszcze MCT);
 - zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia):
 - Kuthirolu 2020 - jednośrodkowe badanie retrospektywne (n=15), interwencja: mieszanka niskotłuszczowa (1% tłuszczu), ograniczenie karmienia piersią do 3-4 podań w ciągu, dodatkowo suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz tłuszczu MCT;
 - Yin 2016 – opis przypadku, interwencja: dieta niskotłuszczowa z zastosowaniem produktu Monogen (zawierającego 80% kwasów tłuszczowych MCT);
 - Bordugo 2014 – opis przypadku, interwencja: dieta niskotłuszczowa z zastosowaniem produktu Monogen (zawierającego 80% kwasów tłuszczowych MCT), niejasna informacja o zaprzestaniu karmienia piersią;
 - Arrigo 2011 – opis przypadku (abstrakt konferencyjny), interwencja: mieszanka niskotłuszczowa wzbogacona MCT oraz witaminy rozpuszczalne w tłuszczach
 - deficyt lipazy lipoproteinowej:
 - Feoli-Fonseca 1998 – badanie retrospektywne (n=16), interwencja: dieta oparta na specjalnej zmodyfikowanej formule, aby poziom energii z tłuszczu wynosił 5-7%, stosowano produkt Vivonex T.E.N., następnie produkt Portagen lub Lipisorb. Niektórzy pacjenci stosowali również olej MCT (Mead Johnson, Bristol-Myers). W razie potrzeby pacjenci przyjmowali, także witaminy, wapń i żelazo;
 - Kose 2018 - opis 2 pacjentów, interwencja: pacjent 1: ścisła dieta niskotłuszczowa (<15% całkowitej liczby kalorii) z zastosowaniem preparatu Pepti Junior, bogatym w tłuszcze MCT i suplementacja tłuszczów omega-3. Przerwano karmienie piersią. Pacjent 2: ścisła dieta niskotłuszczowa przy zastosowaniu preparatu Milupa Basic F

oraz preparatu bogatego w tłuszcze MCT, Pepti Junior, z suplementacją tłuszczów omega-3;

- Ng 2001 – opis przypadku, interwencja: dieta niskotłuszczowa, przy zastosowaniu preparatu z wysoką zawartością MCT Pregestimil, z dodatkiem białka (produkt Protifar 90), kalorii (produkt Maxijul) i minerałów (produkt Metabolic Mineral Mixture), Po 3 miesiącach zmieniono mleko modyfikowane na produkt Monogen;
- Gunduz 2013 – opis przypadku (abstrakt konferencyjny), interwencja: formuła niskotłuszczowa z tłuszczami MCT;
- Akesson 2016 – opis przypadku, interwencja: dieta niskotłuszczowa z zastosowaniem preparatu Monogen.

Badanie nierandomizowane I fazy MacDonald 2018 oraz badanie retrospektywne Cormack 2004 oceniano w skali NOS (ang. Newcastle-Ottawa Scale). W ocenie analityków badania te otrzymały po 7 na 9 możliwych do uzyskania punktów. Z kolei jednoramienne badanie Izzard 2007 oceniono zgodnie z kryteriami NICE na 5/8 punktów.

Skuteczność kliniczna

Deficyt CACT

- Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy dwoma produktami (Lipistart i Monogen) w zakresie pomiarów biochemicznych. Elektrolity i glukoza utrzymywały się w normie przez cały okres badania. Testy czynnościowe wątroby pozostały w zakresie referencyjnym. Trójglicerydy i wolne kwasy tłuszczowe były wysokie u wszystkich dzieci w trakcie przyjmowania obu produktów (MacDonald 2018);
- W ramach pozostałych doniesień raportowano wyniki ogółem dla 2 dzieci, u których zastosowano dietę niskotłuszczową wzbogaconą MCT U jednego dziecka zastosowano również suplementację karnityny. U opisanych pacjentów odnotowano poprawę stanu klinicznego (Yavas 2017, Al-Hertani 2010).

Chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)

- Dietę o niskiej zawartości LCT z suplementacją Monogenu wprowadzono u 6 pacjentów, a sam Monogen jako żywienie dojelitowe u 5 pacjentów. Chorzy u których stosowano jedynie Monogen wykazywali wcześniejsze zamknięcie przetoki w porównaniu do pacjentów, którzy żywieni byli dietą o obniżonej zawartości LCT suplementowaną Monogenem, tj. 5,8 dnia vs 10 dni. Średni czas zamknięcia przetoki wśród wszystkich pacjentów wyniósł 8,1 (zakres 4-26) dnia, natomiast średni czas leczenia wynosił 11,5 dnia (Izzard 2007);
- Spośród pacjentów żywionych Monogenem 14/18 (78%) miało odpowiedź na leczenie widoczną pod koniec 3 dnia. Czas trwania chłonkotoku w grupie Monogenu wyniósł 2-36 dni. Pozostali 4 pacjenci, u których nie było odpowiedzi na Monogen mieli zmienioną dietę na całkowite żywienie pozajelitowe -TPN (Cormack 2004).
- U pacjentów z chłonkotokiem (n=8) analizowanych w ramach włączonych opisów przypadków, raportowano uzyskanie poprawy oraz brak nawrotu wysięku po zastosowaniu mieszanek niskotłuszczowych wzbogaconych MCT (Sykes 2012, Harman 2017, Brown 2018, Sivayoganathan 2013, Khan 2011).

Abetalipoproteinemia

- Po pierwszych 3 miesiącach (stosowanie wysokich dawek witamin rozpuszczalnych w tłuszczach) nie odnotowano znaczącego wzrostu masy ciała dziecka. Po włączeniu diety beztłuszczowej w 8 miesiącu życia (produkt Basic F) i suplementacji niezbędnych kwasów tłuszczowych, nie odnotowano wzrostu masy ciała, stężenie transaminaz w osoczu było nieznacznie podwyższone, a stężenie lipidów w osoczu ekstremalnie niskie. Dziecko zmarło w trakcie trwania niniejszego badania w wieku 13 miesięcy (Uslu 2010);
- W ramach pozostałych doniesień raportowano wyniki ogółem dla 12 dzieci, u których zastosowano dietę niskotłuszczową z suplementacją MCT (bez wskazania nazw zastosowanych produktów) oraz witaminy rozpuszczalne w tłuszczach. Poprawę uzyskiwanych wyników odnotowano u 11/12 opisanych pacjentów.

Zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia)

- Po wprowadzeniu modyfikacji diety w postaci mieszanki niskotłuszczowej (1% tłuszczu) oraz ograniczenia karmienia piersią, u wszystkich 15 pacjentów odnotowano zmniejszenie stężenia triglicerydów, całkowitego cholesterolu oraz VLDL, a także u 6 dzieci, które zostały poddane badaniom okulistycznym, stwierdzono ustąpienie zmian w siatkówce oka w ciągu średnio 29 dni po zastosowaniu diety (Kuthiroy 2020);
- W ramach pozostałych doniesień raportowano wyniki ogółem dla 2 dzieci, u których zastosowano dietę niskotłuszczową z zastosowaniem preparatów Enfaport, Monogen (opisy przypadków: Yin 2016, Bordugo 2014). U pacjentów stwierdzono poprawę w poziomie triglicerydów we krwi. W publikacji Arrigo 2011 po zastosowaniu, u pacjenta mieszanki niskotłuszczowej wzbogaconej MCT i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach odnotowano poprawę, lecz nie zaobserwowano przyrostu masy ciała. Rozpoczęto żywienie pozajelitowe co spowodowało przyrost masy ciała. Dziecko zostało wypisane do domu, z zaleceniem stosowania żywienia pozajelitowego oraz diety niskotłuszczowej z suplementacją olejem MCT oraz niezbędnymi kwasami tłuszczowymi.

Deficyt lipazy lipoproteinowej

- Po miesiącu od wprowadzenia ścisłej diety niskotłuszczowej przy zastosowaniu preparatu Milupa Basic F oraz preparatu bogatego w tłuszcze MCT (Pepti Junior, Nutricia) z suplementacją tłuszczów omega-3 odnotowano obniżenie poziomu trójglicerydów poniżej 1000 mg/dL (wartość początkowa 4520 mg/dL). Pod koniec obserwacji pacjentka miała 2 lata i przy stosowaniu cały czas restrykcji dietetycznych średni poziom trójglicerydów wynosił 785 mg/dL. Nie stwierdzono zapalenia trzustki (Kose 2018);
- W ciągu 9 dni od rozpoczęcia leczenia dietetycznego u 12/13 dzieci nastąpiło obniżenie poziomu trójglicerydów <10 mmol/L, u jednego pacjenta poziom ten został osiągnięty po 11 dniach (Feoli-Fonseca 1998);
- W ramach pozostałych doniesień raportowano wyniki ogółem dla 4 dzieci, u których zastosowano dietę niskotłuszczową, przy zastosowaniu różnych produktów niskotłuszczowych, z suplementacją MCT oraz witaminy rozpuszczalne w tłuszczach. Poprawę w zakresie poziomu trójglicerydów odnotowano u 3 opisanych pacjentów. U jednego pacjenta (opisanego w publikacji Kose 2018) dieta niskotłuszczowej z suplementacją tłuszczu MCT i kwasów tłuszczowych omega-3 nie była wystarczająco przestrzegana, u dziecka zaczęto podawać świeżo mrożone osocze (10 ml/kg/dobę) przez 2 dni, po czym nastąpiła poprawa poziomu trójglicerydów, lipazy oraz amylazy.

Bezpieczeństwo

W publikacjach Kose 2018 i Uslu 2010 nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania produktu Milupa Basic F.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Środki ostrożności odnośnie stosowania analizowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego zgodnie z treścią ulotki Milupa Basic F:

- Produkt może być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza.
- Przeznaczony jest dla niemowląt i małych dzieci.
- Preparat nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia.
- Preparatu nie należy stosować pozajelitowo.

Ograniczenia analizy

Podstawowe ograniczenie analizy klinicznej stanowi brak dowodów z wyższego poziomu jakości dotyczących bezpośrednio skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu. Odnaleziono tylko dwa opisy przypadków, w których podano informację o zastosowaniu ocenianego preparatu Milupa Basic F (Uslu 2010, Kose 2018). Ocena skuteczności analizowanego leku została więc przygotowana w oparciu o badania zaliczające się do niższego poziomu wg klasyfikacji dowodów naukowych. Ponadto w dużym stopniu badania włączone do analizy dotyczą postępowania dietetycznego przy zastosowaniu innych mieszanek niskotłuszczowych (w tym również mieszanek wzbogaconych MCT) niż produkt wnioskowany. Jednocześnie, w części zidentyfikowanych doniesień nie podano szczegółowych informacji z zakresie nazw i składów mieszanek wykorzystanych w terapii.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

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

Środek spożywczy Milupa Basic F, proszek, puszka 300 g był finansowany ze środków publicznych w ramach procedury importu docelowego w 2019 roku, wówczas preparat sprowadzono dla 3

pacjentów z chłonkotokiem, dla 1 pacjenta z abetalipoproteinemią oraz 1 pacjenta z zaburzeniami gospodarki lipidowej. Koszt za opakowanie wg danych MZ wynosił 61,50 zł netto.

Ponadto w analizowanych wskazaniach w ramach importu docelowego sprowadzane są też inne preparaty:

- w zaburzeniach utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT:
 - MCT Oil, płyn, butelka, cena za opakowanie jednostkowe: 57,49 zł netto;
 - Monogen, proszek, puszka á 400 g, cena za opakowanie jednostkowe 328,57 zł netto;
 - MCT Peptide, proszek, puszka á 400 g, cena za opakowanie jednostkowe: 180 zł netto;
- w zaburzeniach gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia), chłonkotoku (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych) i deficycie lipazy lipoproteinowej:
 - MCT Oil, płyn, butelka, cena za opakowanie jednostkowe: 57,49 zł netto.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Milupa Basic F dla 9-14 pacjentów, wydatki płatnika wyniosą od ok. 7,4 tys. zł do ok. 11,4 tys. zł rocznie.

Należy mieć na uwadze ograniczenia powyższych oszacowań, polegające przede wszystkim na przyjęciu liczby opakowań produktu Milupa Basic F sprowadzanych dla 1 pacjenta w ocenianych

wskazaniach na podstawie danych z 2013 - 2014 r. dotyczących rozpoznania hipertriglicydemia (raport AOTM-OT-431-20/2014). Niepewnością cechują się również założenia w zakresie uwzględnionej liczebności populacji docelowej oszacowanej na podstawie opinii eksperta i danych ze zlecenia MZ.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Leczenie niedoboru CACT (wg wytycznych brytyjskich BIMDG 2020 oraz japońskich Yamada 2018) obejmuje zwykle dietę niskotłuszczową, częste dostarczanie posiłków oraz ograniczenie tłuszczów długołańcuchowych. Wg japońskich ekspertów zalecane jest karmienie dzieci preparatami dla niemowląt, w których długołańcuchowe kwasy tłuszczowe zastąpiono średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT).

Zgodnie z rekomendacjami (amerykańskie ACR 2016, AGE 2010 i polskie Romanowicz 2018) opcjami terapeutycznymi w leczeniu zachowawczym chłonnokotoku są: drenaż opłucnowy oraz całkowite żywienie pozajelitowe, dieta ubogotłuszczowa i somatostatyna lub jej analogi. W ramach diety rekomendowane jest stosowanie pokarmów ubogotłuszczowych z suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

Nie odnaleziono dokumentów wytycznych klinicznych dotyczących leczenia abetalipoproteinemii. Biorąc pod uwagę fakt, iż abetalipoproteinemia stanowi rzadką chorobę genetyczną przedstawiono zalecenia opublikowane w ramach publikacji eksperckich (Burnett 2018, Lee 2014). Odnalezione opracowania wskazują, iż obecnym standardem leczenia jest ścisłe przestrzeganie specjalistycznej diety i doustna suplementacja witaminami. Zalecane jest zastosowanie diety niskotłuszczowej, doustnej suplementacji niezbędnymi kwasami tłuszczowymi oraz suplementacji witaminami A, D, E i K (Burnett 2018). Wg autorów publikacji Lee 2014 całkowite spożycie tłuszczu powinno być ograniczone do mniej niż 30% całkowitego spożycia kalorii, a najlepiej do 20%. W szczególności odradza się spożywanie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Natomiast u niemowląt spożycie średniołańcuchowych trójglicerydów może pomóc w szybszym korygowaniu niedożywienia.

Według odnalezionych rekomendacji dotyczących hipercholesterolemii i hipertriglicydemii (polskie PTK 2018 i europejskie ESC/EAS 2019), leczenie obejmuje przede wszystkim zdrowy tryb życia wspomagany dietą oraz stosowanie statyn. U dzieci zdrowa dieta powinna być wdrożona we wczesnym okresie życia. W zaleceniach opracowanych przez Forum Ekspertów Lipidowych (SFEL 2013) wskazuje

się, że w leczeniu rodzinnej hipercholesterolemii niskotłuszczowa dieta może być bezpiecznie włączona u dzieci już od 7. miesiąca życia, jeśli jest prowadzona pod kontrolą lekarską.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45341.1636.2020.1.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Milupa Basic F we wskazaniach: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hiepercholesterolemia i hipertriglicerydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej), na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 47/2021 z dnia 26 kwietnia 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu Milupa Basic F we wskazaniach: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hiepercholesterolemia i hipertriglicerydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2021 z dnia 26 kwietnia 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu Milupa Basic F we wskazaniach: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hiepercholesterolemia i hipertriglicerydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej).
2. Raport nr OT.4211.9.2021, Milupa Basic F we wskazaniach: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hiepercholesterolemia i hipertriglicerydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej), data ukończenia: 21 kwietnia 2021 r.