

Rekomendacja nr 65/2021

z dnia 2 czerwca 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:**

MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml,

we wskazaniach:

**deficyt LCHAD; deficyt VLCAD; deficyt dehydrogenazy pirogronianu;
zespół jelitowej ucieczki białka; wada serca - stan po zabiegach
kardiochirurgicznych; deficyt CPT1; deficyt MTP;
hipertrójglicerydemia; acyduria malonowa; acyduria
metylomalonowa; zespół Alagille'a; wrodzone zaburzenie
glikozylacji typu 1a - PMM2-CDG; chłonkotok; niedobór lipazy
lipoproteinowej; cytrulinemia typu II; deficyt CACT.**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil, we wskazaniach: deficyt LCHAD; deficyt VLCAD; deficyt dehydrogenazy pirogronianu; zespół jelitowej ucieczki białka; wada serca - stan po zabiegach kardiochirurgicznych; deficyt CPT1; deficyt MTP; hipertrójglicerydemia; acyduria malonowa; acyduria metylomalonowa; zespół Alagille'a; wrodzone zaburzenie glikozylacji typu 1a - PMM2-CDG; chłonkotok; niedobór lipazy lipoproteinowej; cytrulinemia typu II; deficyt CACT.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil we wnioskowanych wskazaniach.

W Rekomendacji nr 27/2018 Prezes Agencji rekomendował wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil, we wskazaniach zbieżnych z aktualnie wnioskowanymi (deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, zespół jelitowej ucieczki białka, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt CACT, deficyt CPT1, deficyt MTP, hipertrójglicerydemia, niedobór lipazy lipoproteinowej, acyduria malonowa, zespół Alagille'a, powikłania po zabiegach kardiochirurgicznych).

Pod uwagę wzięto wytyczne kliniczne wskazujące, iż podstawowa terapia żywieniowa pacjentów z zaburzeniami utleniania kwasów tłuszczowych obejmuje: ograniczenie spożycia tłuszczów, szczególnie tłuszczów długołańcuchowych oraz tłuszczów nasyconych; dostarczanie odpowiedniej ilości węglowodanów, regularne przyjmowanie posiłków oraz uzupełnianie składników odżywczych,

aby zapobiec ich niedoborom, np. suplementacja MCT, nienasyconych kwasów tłuszczowych. W przypadku dyslipidemii i acydurii metylomalonowej rekomendacje nie odnoszą się do ocenianej interwencji.

W ocenie klinicznej uwzględniono badania dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii dla części chorób. Większość dowodów naukowych wskazywała na zasadność stosowania MCT podczas leczenia tych schorzeń. W niektórych badaniach sugerowano potrzebę przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych, aby ocenić długoterminowe skutki terapii, np. na rozwój fizyczny niemowląt z chłonnokotkiem leczonych niskotłuszczowym mlekiem kobiecym z dodatkiem oleju MCT. Nie znaleziono doniesień naukowych dla stosowania ocenianej technologii we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, deficyt MTP, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, zespół jelitowej ucieczki białka, acyduria malonowa, zespół Alagille'a, acyduria metylomalonowa, wrodzone zaburzenia glikozylacji typu 1a-PMM2-CDG, cytrulinemia typu II. Jednakże istotne jest, że mimo braku wysokiej jakości dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność MCT Oil, preparat jest stosowany w leczeniu pacjentów, aby umożliwić utrzymanie zbilansowanej diety. Płynna postać ocenianego produktu wpływa również na łatwość jego podania, co ma szczególne znaczenie dla populacji pediatrycznej, gdyż np. można go dodać do mleka podawanego chorym niemowlętom.

W związku z niskim kosztem opakowania produktu oraz ograniczoną wielkością dotychczasowej populacji (analizowane schorzenia w większości należą do chorób rzadkich), należy spodziewać się nieznacznego obciążenia budżetu płatnika publicznego związanego z refundacją ocenianego preparatu.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w szczególności istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb pacjentów, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml,

we wskazaniach: deficyt LCHAD; deficyt VLCAD; deficyt dehydrogenazy pirogronianu; zespół jelitowej ucieczki białka; wada serca - stan po zabiegach kardiochirurgicznych; deficyt CPT1; deficyt MTP; hipertrójglicerydemia; acyduria malonowa; acyduria metylomalonowa; zespół Alagille'a; wrodzone zaburzenie glikozylacji typu 1a - PMM2-CDG; chłonnokotek; niedobór lipazy lipoproteinowej; cytrulinemia typu II; deficyt CACT, 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, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Analizowane wskazania obejmują szeroki zakres problemów zdrowotnych należących do zaburzeń metabolicznych oraz chorób układu limfatycznego:

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

oksydacji kwasów tłuszczowych (częstość występowania deficytu LCHAD oceniono na 0,8/10 000 na terenie UE).

- ❖ Deficyt dehydrogenazy pirogronianu (PDH) to rzadka choroba neurometaboliczna, która charakteryzuje się szerokim spektrum objawów klinicznych, w tym metabolicznych i neurologicznych o różnym nasileniu. PDH należy do chorób wymagających leczenia dietą ketogeniczną. Chorobowość wynosi $<1/1\ 000\ 000$.
- ❖ Hipertrójglicerydemia to schorzenie, w którym dochodzi do wtórnych niedoborów średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Hiperlipoproteinemia typu V charakteryzuje się obecnością chylomikronów w osoczu na czczo oraz zwiększonym stężeniem VLDL. Rodzinny zespół chylomikronemii to dyslipidemia polegająca na stałej obecności chylomikronów w osoczu na czczo, bez zwiększonego stężenia VLDL. Na świecie rodzinny zespół chylomikronemii występuje bardzo rzadko (1/1 000 000).
- ❖ Zespół jelitowej ucieczki białka to schorzenie, w którym dochodzi do niedoborów kalorycznych; jest to zespół objawów klinicznych związanych z nadmierną utratą białek osocza do światła jelita w wyniku zmian morfologiczno-czynnościowych naczyń chłonnych lub poprzez chorobowo zmienioną błonę śluzową.
- ❖ Niedobór lipazy lipoproteinowej jest rzadką chorobą genetyczną powodującą gromadzenie tłuszczów we krwi. Jest uwarunkowany genem autosomalnym recesywnym. Częstość bezobjawowych heterozygot wynosi około 1:500, w postaci homozygotycznej natomiast zdarza się u około jednej osoby na milion.
- ❖ Acyduria malonowa jest bardzo rzadką chorobą metaboliczną spowodowaną niedoborem dekarboksylazy malonylo-CoA; opisano mniej niż 20 przypadków na świecie.
- ❖ Acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria, MMA) jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Należy do grupy wrodzonych wad metabolizmu aminokwasów i skutkuje zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu. U dzieci objawy najczęściej pojawiają się już w pierwszych dniach, najpóźniej po kilku tygodniach życia. Zalicza się do nich: wymioty, odwodnienie, brak apetytu, brak przyrostu masy ciała, senność (zdarza się, że zapadają w śpiączkę), zwiotczenie ciała, drgawki. W przypadku długotrwałych powikłań obserwuje się: niepełnosprawność intelektualną, choroby nerek, zapalenie trzustki. Bez leczenia choroba może prowadzić do śpiączki i śmierci. Późne przypadki MMA mogą wystąpić w każdym wieku (okresie niemowlęcym, dzieciństwie lub nawet później) i mają bardzo zróżnicowany obraz kliniczny.
- ❖ Zespół Alagille'a – zespół chorobowy uwarunkowany genetycznie (zmiany w genie JAG1), czego skutkiem jest występowanie objawów ze strony różnych układów i narządów: przewlekła cholestaza (nieprawidłowości w obrębie dróg żółciowych), zwężenie tętnic płucnych, wady kręgosłupa, charakterystyczne wady wrodzone twarzy, zmiany w obrębie gałki ocznej, barwnikowe zwyrodnienie siatkówki, dysplazja nerek. U części pacjentów obserwuje się również nieprawidłową budowę serca (wady przegrody międzykomorowej, tetralogię Fallota). Chorobowość wynosi ok. 1/70 tys. osób. Leczenie obejmuje, m.in. dietę z wysoką zawartością węglowodanów i średniołańcuchowych trójglicerydów oraz suplementację witaminową.
- ❖ PMM2-CDG jest najczęstszą postacią wrodzonych zaburzeń N-glikozylacji i charakteryzuje się dysfunkcją mózdzku, nieprawidłowym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej, odwróceniem brodawek sutkowych, zezem i hipotonią. Niemowlęta zwykle rozwijają ataksję, opóźnienie psychomotoryczne i objawy pozaneurologiczne, w tym zaburzenia rozwoju, enteropatię, zaburzenia czynności wątroby, zaburzenia krzepnięcia. Dochodzi również do zajęcia serca i nerek. Fenotyp jest jednak bardzo zmienny i obejmuje zarówno niemowlęta, które umierają w pierwszym roku życia, jak i osoby dorosłe z łagodnymi objawami. Leczenie ma charakter objawowy.

- ❖ **Chłonkotok** (wysięk opłucnowy utworzony przez chłonkę) jest rzadkim powikłaniem rozległych zabiegów operacyjnych w obrębie klatki piersiowej, jak również wrodzonym schorzeniem noworodków lub konsekwencją procesów rozrostowych w obrębie klatki piersiowej.
- ❖ **Cytrulinemia** wynika z deficytu syntazy kwasu argininobursztynowego, w której dochodzi do gromadzenia się cytruliny. Jest autosomalnym recesywnie dziedzicznym zaburzeniem metabolizmu cyklu mocznikowego i detoksykacji amoniaku charakteryzującym się podwyższonym stężeniem cytruliny i amoniaku w surowicy. Choroba ma wiele objawów, w tym noworodkową encefalopatię hiperamonemiczną z letargiem, napadami padaczkowymi i śpiączką; zaburzenia czynności wątroby we wszystkich grupach wiekowych; epizody hiperamonemii i objawów neuropsychiatrycznych u dzieci lub dorosłych.

W hiperamonemiach wrodzonych skuteczność leczenia warunkowana jest jego wczesnym wdrożeniem, koniecznie przed wystąpieniem śpiączki. Terapia ma na celu jak najszybszą eliminację amoniaku z organizmu, co warunkuje zminimalizowanie ryzyka uszkodzeń OUN i zgonu.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne w analizowanych problemach zdrowotnych zalecają stosowanie diety niskotłuszczowej.

Dla części wskazań (deficyty LCHAD, MTP, VLCAD, CACT, CPT1, enteropatia z utratą białka) wytyczne zalecają stosowanie różnych preparatów MCT (średniołańcuchowe trójglicerydy, ang. medium chain triglycerides) jako uzupełnienie diety.

Wymieniane preparaty to m. in.: Lipistart (VitaFlo), Monogen (Nutricia), Portagen (Mead Johnson), Bebilonepti MCT (Nutricia), Humana MCT (Humana), MCT Peptide (SHS International), a także preparaty MCT w postaci płynu, jak np. Liquigen, MCT Oil.

W przypadku pacjentów z dyslipidemią, oprócz leczenia żywieniowego, należy zastosować statyny (również w połączeniu z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi omega-3 lub z fenofibratem/bezafibratem w zależności od ciężkości choroby).

Podstawową terapią żywieniową pacjentów z acydurią metylomalonową jest dieta o ograniczonej ilości białka, uzupełniana przez suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę.

Zbliżone do MCT Oil (100% MCT) pod względem składu są inne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierające MCT: Liquigen (emulsja 50% MCT i 50% woda), preparat złożony MCT Procal (96% MCT) oraz Betaquik (20% emulsja MCT). Wymienione produkty różnią się od siebie zawartością MCT, postacią, wskazaniami.

Opis wnioskowanego świadczenia

MCT Oil zawiera średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (frakcjonowany olej kokosowy, olej z ziaren palmowych). Wskazany jest do stosowania u pacjentów w każdym wieku, jako uzupełnienie diety.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono badania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa:

- dla wskazania – chłonkotok:
 - DiLauro 2020 – badanie RCT porównujące mleko kobiece fortyfikowane z mlekiem modyfikowanym wzbogaconym w MCT i olejem MCT przygotowane według 2 różnych protokołów oraz mleko modyfikowane wzbogacone o MCT (badanie trójramienne). Grupa niemowląt karmionych sztucznie nie była poddana randomizacji.
Liczba pacjentów:
 - Grupa MFBM Target Fortification (n=8)
 - Grupa MFBM Higher Initial Concentration (n = 8)
 - Grupa MM (nie randomizowana) (n = 8)
 - Neumann 2019 – badanie dwuramienne retrospektywne, porównujące odtłuszczone mleko z piersi z dodatkiem MCT Oil (grupa LFBM) z mlekiem modyfikowanym wzbogaconym w MCT
Liczba pacjentów:
 - Grupa LFBM: n=13
 - Grupa MCT-formuła: n=10
 - Densupsoontorn 2005 - seria przypadków, w której pacjenci przyjmowali dietę bogatą w MCT (z beztłuszczowym mlekiem lub żywieniem wzbogaconym w MCT Oil oraz witaminy i minerały w zależności od wieku). Liczba pacjentów: 16 (15 z chłonkotokiem; 1 dziecko z chylopericardium przebyło wcześniej operację kardiochirurgiczną wady serca).
 - Densupsoontorn 2014 – badanie jednoramienne, w którym pacjenci przyjmowali dietę MCT: beztłuszczowe mleko, półstałe lub stałe posiłki suplementowane olejem MCT w zależności od wieku pacjenta. Liczba pacjentów: 9.
 - Terzi 1994 – seria przypadków, w której pacjenci przyjmowali dietę niskotłuszczową z MCT Oil. Liczba pacjentów: 13.
 - Jensen 1989, Sahoo 2018 – opisy przypadków
- dla wskazania – deficyt CACT
 - Ryder 2021 – seria 23 przypadków
- dla wskazania – niedobór lipazy lipoproteinowej
 - Shah 2018, Behera 2020 – opisy przypadków
- dla wskazania – hipertrójglicydemia
 - Chyzyk 2019 – seria przypadków 5 pacjentów
 - Susheela 2021 – opis przypadku
- dla wskazania – wada serca - stan po zabiegach kardiochirurgicznych
 - Fakhri 2019 – opis przypadku

Nie odnaleziono badań dotyczących ocenianej technologii w przypadku pozostałych wskazań, tj.: deficytu LCHAD, deficytu VLCAD, deficytu CPT1, deficytu MTP, deficytu dehydrogenazy pirogronianu, zespołu jelitowej ucieczki białka, acydurii malonowej, zespołu Alagille'a, acydurii metylomalonowej, wrodzonych zaburzeń glikozylacji typu 1a-PMM2-CDG, cytrulinemii typu II.

Skuteczność

dla wskazania – chłonnokotok

DiLauro 2020

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie wagi, długości ciała i obwodu głowy. Wszystkie niemowlęta przybierały na wadze, wzrosły i obwód głowy.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie czasu trwania interwencji żywieniowej, poboru makroskładników podczas hospitalizacji, okresu prowadzenia lub objętości drenażu w 4 dniu po rozpoczęciu interwencji. 11 niemowląt (46%) wśród wszystkich uczestniczących w badaniu wymagało wsparcia medycznego oprócz dietoterapii (podawanie prednizonu n=10; nic doustnie z żywnością pozajelitową n=2; podawanie oktreotydu n=2).

Neumann 2019

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie punktów końcowych (objętość drenażu klatki piersiowej, czas drenażu klatki piersiowej, czas karmienia przez zgłębnik, czas pobytu w szpitalu, czas na Oddziale Intensywnej Terapii, z-score wagi do wieku, z-score wzrostu do wieku, z-score obwodu głowy do wieku, z-score zmiany wagi względem wieku, z-score zmiany wzrostu do wieku, z-score zmiany obwodu głowy do wieku).

Dzieci w grupie LFBM otrzymywały dietę niskotłuszczową przez istotnie statystycznie krótszy okres czasu w porównaniu do dzieci w grupie MCT-formula.

Densupsoontorn 2014

Średnia długość diety MCT wynosiła 28,33 dni, wszyscy pacjenci po zastosowaniu diety MCT zostali uznani za wyleczonych.

Densupsoontorn 2005

14 pacjentów (87,5%) z chłonnokotokiem lub chylopericardium wyzdrowiało po leczeniu zachowawczym i mogło później stosować normalną dietę bez ponownego gromadzenia się chłonki.

Drenaż trwał ok. 12,1 dnia (zakres 3-29), a leczenie zachowawcze (u pacjentów u których leczenie się powiodło) ok. 29,8 dnia (zakres 18-47).

Terzi 1994

Na próbę leczenia konserwatywnego (zastosowanie drenażu i diety niskotłuszczowej z MCT Oil lub żywienia pozajelitowego) odpowiedziało 5 pacjentów (średni czas leczenia 14,6 (10-20) dnia).

Grupa 7 pacjentów po ok. 11 (8-17) dniach została ponownie operowana w związku z uporczywą utratą chłonki. Uznano, że nie powiodło się u nich leczenie konserwatywne.

Jensen 1989

Po operacji usunięcia tętniaka w klatce piersiowej u pacjentki pojawił się chłonnokotok.

Początkowo pacjentka była na diecie niskotłuszczowej. Następnie podjęto próbę żywienia dojelitowego zawierającego MCT Oil (10-13 dzień po operacji). Obserwowano zmianę produkcji chłonki z mlecznej na surowiczo-krwistą i dalsze zmniejszenie objętości chłonki. W 14 dniu po operacji drenaż chłonki się utrzymywał, zdecydowano się na żywienie pozajelitowe, a następnie na leczenie

operacyjne. Po operacji zakończono żywienie pozajelitowe. W związku z zakończeniem wycieku chłonki pacjentka wróciła do normalnego żywienia.

Sahoo 2018

U noworodka z wrodzonym chłonnokotkiem leczenie rozpoczęto od żywienia parenteralnego i stopniowo wprowadzano mleko modyfikowane z MCT. W 15 dniu życia rozpoczęto leczenie oktreotydem, które wiązało się z wyleczeniem chłonnokotoku.

Po 6 dniach nastąpił nawrót chłonnokotoku, więc zwiększono dawkę oktreotydu i kontynuowano karmienie mlekiem modyfikowanym z MCT. Jednak odpowiedź na leczenie była niezadowalająca. Rozpoczęto podawanie niskotłuszczowego mleka wzbogaconego o MCT Oil. Uzyskano odpowiedź na leczenie i poprawę stanu pacjenta. Dziecko zakończyło hospitalizację w 50 dniu życia.

dla wskazania – deficyt CACT

Ryder 2021

MCT Oil podawano 3 pacjentom.

dla wskazania – niedobór lipazy lipoproteinowej

Shah 2018

U chorego niemowlęcia zastosowano Gemfibrozil, obniżono zawartość tłuszczu w diecie oraz podawano MCT Oil i multiwitaminy. Parametry lipidowe uległy obniżeniu, a parametry dotyczące wagi, wzrostu i obwodu głowy znajdowały się między 3 a 15 percentylem wg siatek WHO.

Behera 2020

U chorego niemowlęcia zastosowano Fenofibrat, obniżono zawartość tłuszczu w diecie oraz podawano olej zawierający MCT. Badanie po 15 dniach terapii wykazało poprawę profilu lipidowego.

dla wskazania – hipertrójglicerydemia

Susheela 2021

U niemowlęcia z rodzinną hipertrójglicerydemią zastosowano Fenofibrat, Protein-Vitamin-Mineral Module With Iron (ProViMin) (dieta bez trójglicerydów) oraz suplementowano MCT Oil. Zaobserwowano spadek stężenia trójglicerydów we krwi.

Chyzchik 2019

MCT Oil przepisano dwóm pacjentkom (siostry).

U niemowlęcia zaprzestano karmienia piersią i podawano mleko modyfikowane (50% kalorii pochodziło z MCT Oil). Pomimo zastosowanego leczenia żywieniowego, nie zaobserwowano korzystnej zmiany w stężeniu trójglicerydów.

U dwuletniej pacjentki, przy stosowaniu diety zawierającej 15–20% tłuszczu suplementowanej MCT Oil, również nie zaobserwowano poprawy (wartość stężenia trójglicerydów między 750 a 1838 mg/dL).

dla wskazania – wada serca - stan po zabiegach kardiochirurgicznych

Fakhri 2019

U dziecka z chylopericardium rozpoczęto leczenie żywieniowe polegające na podawaniu diety beztłuszczowej i MCT Oil. Po 4 tygodniach rozpoczęto dietę niskotłuszczową bez MCT. Początkowo drenaż osierdziowy uległ poprawie, po czym znów znacząco się zwiększył. Ostatecznie pacjent został wyleczony po zastosowaniu prednizonu.

Bezpieczeństwo

Densupsoontorn 2005

U dwóch pacjentów wystąpiły infekcje grzybicze i bakteryjne. Obie infekcje ustąpiły po zastosowaniu leków przeciwgrzybiczych i przeciwbakteryjnych. Jeden pacjent wymagał leczenia operacyjnego, a jedna pacjentka zmarła.

Ograniczenia

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Brak jest badań dotyczących ocenianej technologii dla części wnioskowanych wskazań, tj.: deficytu LCHAD, deficytu VLCAD, deficytu CPT1, deficytu MTP, deficytu dehydrogenazy pirogronianu, zespołu jelitowej ucieczki białka, acydurii malonowej, zespołu Alagille'a, acydurii metylomalonowej, wrodzonych zaburzeń glikozylacji typu 1a-PMM2-CDG, cytrulinemii typu II.
- Dla wskazania cytrulinemia typu II odnaleziono 3 serie przypadków (Hayasaka 2014, Hayasaka 2018, Watanabe 2020), jednak nie spełniały one kryteriów włączenia do analizy. Pacjentom podawano Macton Oil (inny skład oleju niż wnioskowany produkt - 85% MCT i 15% LCT) oraz zaobserwowano poprawę po jego zastosowaniu.
- Tylko dla wskazania „chłonkotok” odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa (badanie Densupsoontorn 2005).
- Badania włączone do analizy w znacznej większości charakteryzują się niską jakością (badania jednoramienne, serie i opisy przypadków).
- W badaniu DiLauro 2020, w grupach otrzymujących MCT Oil, przyjmowano go z innymi preparatami (mleko kobiece, Portagen i olej sojowy). Grupa otrzymująca mleko modyfikowane nie była poddana randomizacji.
- W badaniu Neumann 2019, w grupie MCT-formula nie opisano zastosowanego preparatu MCT.
- W badaniach włączonych do analizy użyto określenia „MCT Oil” wobec oleju przyjmowanego przez pacjentów, jednakże nie podano jego dokładnego składu ani producenta.
- Analizowane wskazania należą do chorób rzadkich, a liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka.

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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2020 roku wydano 186 pozytywnych decyzji dotyczących sprowadzenia z zagranicy środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil we wnioskowanych wskazaniach. Sprowadzono 2 250 opakowań dla 122 pacjentów, w tym:

- deficyt LCHAD - 1462 opakowania (68 pacjentów)
- deficyt VLCAD – 407 opakowań (24 pacjentów)
- deficyt dehydrogenazy pirogronianu - 57 opakowań (3 pacjentów)
- zespół jelitowej ucieczki białka - 117 opakowań (6 pacjentów)
- wada serca - stan po zabiegach kardiochirurgicznych -44 opakowań (7 pacjentów)
- deficyt CPT1 - 67 opakowań (2 pacjentów)
- deficyt MTP - 18 opakowań (1 pacjent)
- hipertrójglicerydemia - 43 opakowania (3 pacjentów)
- acyduria malonowa - 7 opakowań (1 pacjent)
- acyduria metylomalonowa - 6 opakowań (1 pacjent)
- zespół Alagille'a - 3 opakowania (1 pacjent)
- wrodzone zaburzenie glikozylacji typu 1a - PMM2-CDG -3 opakowania (1 pacjent)
- chłonnokotok - 2 opakowania (1 pacjent)
- niedobór lipazy lipoproteinowej - 5 opakowań (1 pacjent)
- cytrulinemia typu II - 6 opakowań (1 pacjent)
- deficyt CACT - 3 opakowania (1 pacjent)

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, koszt opakowania MCT Oil wynosi 57,49 zł.

W roku 2020 w ramach importu docelowego sprowadzono produkty:

- dla pacjentów z deficytem LCHAD oraz pacjentów z deficytem VLCAD - Lipistart, Liquigen, MCT Procal, Monogen
- dla pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu – Liquigen, MCT Procal
- dla pacjentów z acydurią metylomalonową - Milupa Basic-p, Isoleucine, Hydroksykobolamina, MMA PA Anamix Junior, MMA PA Cooler 15, MCT Procal, Valine
- dla pacjentów z chłonnokotokiem - Milupa Basic-F

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, z późn. zm.).

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Z powodu braku danych dotyczących zmian liczebności populacji docelowej w kolejnych latach (analizowane wskazania należą do chorób rzadkich, a informacje otrzymane od Ministerstwa Zdrowia podano dla jednego roku (2020 r.)), odstąpiono od szacowania wydatków ponoszonych na refundację ocenianej technologii medycznej w kolejnych latach.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2020 roku dla wszystkich ocenianych wskazań wydano zgodę na refundację 2 250 opakowań dla 122 pacjentów na łączną kwotę 129 352,50 zł.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do 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 w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono 11 rekomendacji odnoszących się do ocenianych wskazań:

- Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska)
- British Inherited Metabolic Diseases Group - BIMDG 2020
- Southeast Regional Genetics Network/Genetic Metabolic Dietitians International – SERN/GMDI 2019
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne - PTK 2018
- European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society (European Atherosclerosis Association) - ESC/EAS 2019
- Zalecenia dietetyczne pediatrii 2019 (Polska)
- Baumgartner 2014
- European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases - EMID 2014
- Clinical Paediatric Dietetics British Dietetic Association - BDA 2015
- American College of Radiology - ACR 2016
- Amerykańska grupa ekspertów - AGE 2010

W wytycznych dotyczących zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych wymienia się MCT jako element leczenia żywieniowego.

W wytycznych dotyczących leczenia dyslipidemii nie zawarto informacji dotyczących włączenia MCT do postępowania dietetycznego.

Odnaleziono także rekomendacje dotyczące leczenia acydurii metylomalonowej i chłonnokotku. Jedynie w rekomendacji AGE 2010 wskazano na zastosowanie MCT w leczeniu chłonnokotku.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.04.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45341.359.2021.1.SG) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml,

we wskazaniach: deficyt LCHAD; deficyt VLCAD; deficyt dehydrogenazy pirogronianu; zespół jelitowej ucieczki białka; wada serca - stan po zabiegach kardiologicznych; deficyt CPT1; deficyt MTP; hipertrójglicerydemia; acyduria malonowa; acyduria metylomalonowa; zespół Alagille'a; wrodzone zaburzenie glikozylacji typu 1a - PMM2-CDG; chłonnokotek; niedobór lipazy lipoproteinowej; cytrulinemia typu II; deficyt CACT, 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, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 65/2021 2021 z dnia 31 maja 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację substancji czynnej MCT Oil w różnych wskazaniach.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2021 z dnia 31 maja 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację substancji czynnej MCT Oil w różnych wskazaniach.
2. Raport nr: OT.4211.13.2021 „MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml, we wskazaniach: deficyt LCHAD; deficyt VLCAD; deficyt dehydrogenazy pirogronianu; zespół jelitowej ucieczki białka; wada serca - stan po zabiegach kardiologicznych; deficyt CPT1; deficyt MTP; hipertrójglicerydemia; acyduria malonowa; acyduria metylomalonowa; zespół Alagille'a; wrodzone zaburzenie glikozylacji typu 1a - PMM2-CDG; chłonnokotek; niedobór lipazy lipoproteinowej; cytrulinemia typu II; deficyt CACT”. Data ukończenia: 26 maja 2021 r.