



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Dojolvi (triheptanoin)

we wskazaniu:

deficyt białka trójfunkcyjnego

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.35.2021

Data ukończenia: 02 grudnia 2021 r.

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. 2020 poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913 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 (nie dotyczy) 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. 2020 poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913 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. 2020 poz. 2176 z późn. zm.) 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: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIMDG	British Inherited Metabolic Diseases Group
bpm	uderzenia na minutę (ang. beats per minute)
CPT2	niedobór palmitoilotransferazy karnityny 2
DCI	dzienne spożycie kalorii (ang. daily caloric intake)
DP	podwójny iloczyn (ang. double product)
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EGE	europańska grupa ekspertów
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FAOD	zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych (ang. fatty acid oxidation disorders)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FPI	ang. full prescribing information
GKS	glikokortykosteroidy
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LCEH	hydrataza enoilo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. long-chain enoyl-CoA hydratase)
LC-FAOD	zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. long-chain fatty acids oxidation disorders)
LCHAD	dehydrogenaza 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase)
LCT	długołańcuchowe triglicerydy (ang. long-chain triglycerides)
LCTH	tiolaza długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. long-chain thiolase)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 974, z późn. zm.)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction)
MCADD	deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency)
MCT	średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. medium-chain triglycerides)
MTP/TFP	mitochondrialne białko trójfunkcyjne / białko trójfunkcyjne (ang. mitochondrial trifunctional protein)
MZ	Minister Zdrowia
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 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523 z późn. zm.)
TEE	całkowity wydatek energetyczny (ang. total energy expenditure)
TFPD	deficyt białka trójfunkcyjnego (ang. trifunctional protein deficiency)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
VLCADD	deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Deficyt białka trójfunkcyjnego.....	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	7
4. Interwencja oceniana	9
4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z interwencją ocenianą	10
5. Opinie ekspertów klinicznych	11
6. Rekomendacje	14
6.1. Rekomendacje kliniczne	14
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	15
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	15
7. Wskazanie dowodów naukowych	17
7.1. Opis metodyki.....	17
7.2. Opis włączonych badań	17
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	17
7.3. Wyniki.....	18
7.3.1. Analiza skuteczności	18
7.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	21
7.3.3. Ograniczenia analizy klinicznej.....	22
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 23	
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	23
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	23
9. Kluczowe informacje i wnioski	25
10. Źródła.....	27
11. Załączniki.....	28
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	28
11.2. Skład środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i dostępnych alternatyw sprowadzanych w ramach importu docelowego	28

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT	2021-10-15
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.2093.2021.1.KB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy **Dojolvi (triheptanoin), roztwór doustny, 100% w/w**, we wskazaniu: **deficyt białka trójfunkcyjnego**, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 974, z późn. zm.).

Typ zlecenia: 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.)

- 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:

- Dojolvi (triheptanoin), roztwór doustny, 100% w/w
-

Do finansowania we wskazaniu:

- deficyt białka trójfunkcyjnego
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 15.10.2021 r., znak: PLD.45341.2093.2021.1.KB (data wpływu do AOTMiT 15.10.2021 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. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego **Dojolvi, (triheptanoin), roztwór doustny, 100% w/w**, we wskazaniu: **deficyt białka trójfunkcyjnego**.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, z późn. zm.). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Według informacji podanej w zleceniu, zlecenie dotyczy pacjentów pediatrycznych.

3. Problem zdrowotny

3.1. Deficyt białka trójfunkcyjnego

Definicja

Niedobór mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (mitochondrial trifunctional protein deficiency, TFPD) jest zaburzeniem beta-oksydacji kwasów tłuszczowych charakteryzującym się szerokim spektrum klinicznym od ciężkich objawów występujących już w okresie noworodkowym, obejmujących m.in. kardiomiopatię, hipoglikemię, kwasicę metaboliczną, miopatię mięśni szkieletowych, neuropatię, choroby wątroby i zgon, do łagodnego fenotypu z polineuropatią obwodową, epizodami rhabdomyolizy i zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki.

[Źródło: Orphanet 2014]

Epidemiologia i obciążenie chorobą

W literaturze opisano mniej niż 100 przypadków TFPD.

[Źródło: Orphanet 2014]

Etiologia

Białko trójfunkcyjne (TFP) składa się z 4 podjednostek alfa i 4 podjednostek beta i katalizuje trzy etapy procesu beta-oksydacji kwasów tłuszczowych zachodzącego w mitochondriach, tj. etapów katalizowanych przez dehydrogenazę 3-hydroksyacetyl-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, LCHAD), hydratazę enoilo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (long-chain enoyl-CoA hydratase, LCEH) i tiolazę długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (long-chain thiolase, LCTH). Gen *HADHA* koduje enzymy LCEH i LCHAD, a gen *HADHB* koduje enzym LCTH. Obecność dwóch mutacji w którymkolwiek z tych dwóch genów powoduje TFPD.

[Źródło: Orphanet 2014]

Objawy kliniczne

Postać ciężka noworodkowa objawia się stłuszczeniem wątroby, kardiomiopatią, miopatią mięśni szkieletowych oraz neuropatią i jest zazwyczaj śmiertelna. W postaci umiarkowanej ciężkiej, rozpoczynającej się zwykle od okresu noworodkowego do wieku 18 miesięcy, pierwszymi objawami są na ogół hipoglikemia hipoketotyczna i kwasica metaboliczna, które wyzwolone są często dłuższym okresem przebywania na czczo i/lub inną chorobą. W obu postaciach mogą wystąpić neuropatia z lub bez kardiomiopatii i mogą być śmiertelne. Objawy postaci łagodnej pokrywają się częściowo z objawami postaci umiarkowanej ciężkiej niemowlęcej. Postać łagodna może dać pierwsze objawy w wieku od kilku miesięcy do okresu młodzieńczego w postaci polineuropatii obwodowej z epizodami rhabdomyolizy wywołane dłuższym przebywaniem na czczo (głodówką), chorobą, wysiłkiem fizycznym lub ekspozycją na zimno lub gorąco. Występuje niewydolność oddechowa w powiązaniu z epizodami rhabdomyolizy. Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki może się rozwinąć w późniejszym wieku. Bardzo rzadko opisywane są osoby dorosłe zgłaszające się po raz pierwszy, u których wcześniej nie rozpoznano choroby.

[Źródło: Orphanet 2014]

Leczenie

Leczenie obejmuje przestrzeganie diety niskotłuszczowej z ograniczeniem spożywania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i ich zastąpienie średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi. Należy ściśle przestrzegać unikania okresów przebywania na czczo (głodówki) i narażenia na skrajne warunki otoczenia. Należy też ograniczyć wysiłek fizyczny.

[Źródło: Orphanet 2014]

Rokowanie

Rokowanie w ciężkiej postaci noworodkowej TFPD jest bardzo niepomyślne. Rokowanie w postaci o późniejszym początku z łagodniejszymi objawami jest znacznie bardziej pomyślne.

[Źródło: Orphanet 2014]

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej. Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dokonane przez ekspertów klinicznych oraz źródła informacji.

Tabela 1. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów wg ekspertów klinicznych oraz innych źródeł

Ekspert/ Źródło danych	Oszacowanie
Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dz. Pediatrii metabolicznej	„Wg mojej wiedzy obecnie w Polsce rozpoznano deficyt białka trójfunkcyjnego u trzech pacjentów, z których jeden zmarł w wieku noworodkowym. Choroba jest ultraradka; wg bazy ORPHANET częstość występowania szacowana jest na ok. 1 : 100 tys. osób. Należy przewidywać, że wszyscy pacjenci z rozpoznaniem deficytu białka trójfunkcyjnego skorzystaliby z przedmiotowej technologii po objęciu jej refundacją.”
Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzb Konsultant Wojewódzki w dz. pediatrii metabolicznej	Oceńm ze maksymalnie kilku pacjentów w Polsce (dane z przesiewu noworodkowego na to wskazują, wyłącznie z lat 2017 do 21 wskazują na częstość 1 na 276000).

4. Interwencja oceniana

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Dojolvi (triheptanoin)

Nazwa handlowa, postać i dawka	Dojolvi, roztwór doustny, 100% w/w,
Kod ATC	A16AX17, grupa farmakoterapeutyczna: Różne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm
Substancja czynna	triheptanoin
Mechanizm działania	Triheptanoina to średniołańcuchowy trigliceryd składający się z trzech nieparzystych kwasów tłuszczowych o długości 7 atomów węgla (heptanian), które zapewniają źródło kalorii i kwasów tłuszczowych w celu ominięcia niedoborów długołańcuchowych enzymów FAOD w celu produkcji energii.
Wskazanie oceniane wg zlecenia MZ	Deficyt białka trójfunkcyjnego (MTPD, TFPD)
Wskazania zarejestrowane	DOJOLVI jest wskazany jako źródło kalorii i kwasów tłuszczowych w leczeniu pacjentów pediatrycznych i dorosłych z potwierdzonymi molekularnie zaburzeniami utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LC-FAOD).
Dawkowanie we wskazaniu zarejestrowanym	<p>Należy ocenić wymagania metaboliczne pacjenta, określając jego dzienne spożycie kalorii (DCI) przed obliczeniem dawki DOJOLVI.</p> <p>W przypadku pacjentów otrzymujących inny produkt trójglicerydów o średniej długości łańcucha (MCT) należy przerwać przed podaniem pierwszej dawki DOJOLVI.</p> <p>Zalecana docelowa dawka dzienna DOJOLVI wynosi do 35% całkowitej przepisanej pacjentowi dziennego spożycia kalorii (DCI) podzielonej na co najmniej cztery dawki i podawanej podczas posiłków lub z przekąskami.</p> <p>Aby osiągnąć docelową dawkę dzienną, pacjenci mogą wymagać zwiększenia całkowitego spożycia tłuszczu. Wszyscy pacjenci leczeni preparatem DOJOLVI powinni znajdować się pod opieką specjalisty klinicznego posiadającego wiedzę w zakresie odpowiedniego postępowania żywieniowego związanego z chorobą w oparciu o aktualne zalecenia żywieniowe.</p> <p>Populacja noworodków może wymagać większego spożycia tłuszczu, a tym samym zwiększonej ilości DOJOLVI. Przy dawkowaniu populacji noworodków należy wziąć pod uwagę aktualne zalecenia żywieniowe.</p> <p>Całkowitą dawkę dobową przelicza się na objętość DOJOLVI do podania w ml, stosując następujące obliczenie:</p> $\text{Total Daily Dose (___ mL)} = \frac{\text{Patients DCI (___ kcal)} \times \text{Target ___ \% dose of DCI}}{8.3 \frac{\text{kcal}}{\text{mL}} \text{ of DOJOLVI}}$ <p>Gdzie: Wartość kaloryczna DOJOLVI = 8,3 kcal/mL Dawkę dzienną zaokrąglić do liczby całkowitej. Całkowitą dobową dawkę podzielić na co najmniej 4 w przybliżeniu równe dawki.</p>
Przeciwwskazania	brak
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	USA – 30.06.2020
Podmiot odpowiedzialny	Ultragenyx Germany GmbH* (USA - Ultragenyx Pharmaceutical Inc.)
Status leku sierocego (TAK/NIE)	TAK (triheptanoin – EU/3/15/1525 – w leczeniu MTPD)*
* https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151525 (dostęp: 10.11.2021). Ponadto triheptanoina posiada status leku sierocego m.in. w innych zaburzeniach FAOD	

Źródło: zlecenie MZ, FPI Dojolvi

4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z interwencją ocenianą

Produkt leczniczy Dojolvi (triheptanoin) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja wystąpiła do pięciu ekspertów klinicznych o przygotowanie opinii w przedmiotowej sprawie. Otrzymano dwie opinie, które zostały włączone do niniejszego opracowania.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia, oceny technologii medycznych.

Otrzymane odpowiedzi ekspertów prezentują poniższe tabele.

Tabela 3. Opinie ekspertów dotyczące finansowania Dojolvi we wskazaniu deficyt białka trójfunkcyjnego

Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska - Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej		
	„Triheptanoina jako wysoce oczyszczony produkt średniołańcuchowych triglicerydów, składający się z trzech kwasów tłuszczowych, z których każdy zawiera po siedem atomów węgla (C7) stanowi alternatywę do dostępnych preparatów z MCT. Metabolity C7 mogą zastąpić niedobór produktów cyklu Krebsa, poprzez konwersję do bursztynilo-koenzymu A, co prowadzi do produkcji glukozy jako substratu energetycznego. U pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (deficyt białka trójfunkcyjnego należy do tej grupy zaburzeń) wykazano poprawę kliniczną po zastosowaniu triheptanoiny. [Gillingham et al., 2017]”	„Triheptanoina jako wysoce oczyszczony produkt średniołańcuchowych triglicerydów, składający się z trzech kwasów tłuszczowych, z których każdy zawiera po siedem atomów węgla (C7) stanowi alternatywę do dostępnych preparatów z MCT. Metabolity C7 mogą zastąpić niedobór produktów cyklu Krebsa, poprzez konwersję do bursztynilo-koenzymu A, co prowadzi do produkcji glukozy jako substratu energetycznego. U pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (deficyt białka trójfunkcyjnego należy do tej grupy zaburzeń) wykazano poprawę kliniczną po zastosowaniu triheptanoiny, zwłaszcza w zakresie parametrów kardiologicznych, a także poprzez redukcję liczby i czasu trwania koniecznych hospitalizacji [Gillingham et al., 2017]. W deficycie białka trójfunkcyjnego – chorobie z manifestacją kardiologiczną o poważnym rokowaniu, powyższe efekty leczenia triheptanoiną są bardzo korzystne, a więc leczenie to w mojej opinii powinno być finansowane ze środków publicznych.”
Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzbica, Konsultant Wojewódzki w dz. pediatrii metabolicznej		
Z deficytem białka trójfunkcyjnego wynika jednoznacznie korzystne jego działanie w zakresie poprawy czynności serca i zapobieganiu kardiomiopatii.	Niedobór mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (mitochondrial trifunctional protein, TFP, deficyty, TFPD) jest jedną z form zaburzeń beta-oksydacji kwasów tłuszczowych z bardzo zróżnicowanym przebiegiem klinicznym, podobnie jak w zaburzeniach deficytu dehydrogenaz innych długo bądź bardzodługoołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Choroba może mieć ciężki, zagrażający życiu przebieg kliniczny. Dynamika zmian klinicznych zależy od wieku wystąpienia pierwszych objawów u pacjenta, postaci choroby a jej skutki kliniczne były wielokrotnie opisywane w opracowaniach dotyczących zaburzeń beta-oksydacji. Należy do nich kardiomiopatia, często o piorunującym przebiegu, miopatia do rabdomyolizy włącznie, hepatopatia, polineuropatia, postępujące zwyrodnienie siatkówki. U pacjentów z deficytem białka trójfunkcyjnego znacznie częściej obserwuje się kardiomiopatie oraz polineuropatie jak również postępująca szybciej degeneracja siatkówki. Jednak deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego jest znacznie rzadszy niż rozpoznawane w Polsce u przynajmniej kilkanaścioro dzieci rocznie zaburzenia beta oksydacji. kwasów tłuszczowych. W Polsce może dotyczyć kilkorga pacjentów. Jego ciężki przebieg jest uwarunkowany obecnością mutacji w genie HADHA (2p23) i w genie HADH8(2p23). Choroba po raz pierwszy raportowana była w roku 1992 Dojolvi (triheptanoina) jest średniołańcuchowy trójglicerydem, składający się z trzech 7-węglowych kwasów tłuszczowych na szkielet glicerolowym. Preparat jest przeznaczony do dostarczania średniołańcuchowych, dobrze przyswajalnych kwasów	Z przedstawionych publikacji oraz dyskusji która toczy się wokół włączania preparatu pacjentom z niedoborem mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego wydaje się celowe zastosowanie preparatu jako przede wszystkim środka stosowanego w profilaktyce bądź niwelowaniu skutków zmian w mm serca do kardiomiopatii włącznie, jak również jako środka zapobiegającego incydentom rabdomyolizy. Ponieważ potencjalnie każdy pacjent z tą jednostką chorobową może rozwinąć taki obraz kliniczny, zastosowanie preparatu uważam za zasadne.

Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>tłuszczowych pacjentom z zaburzeniami beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, w tym w deficycie mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego.</p> <p>Dotychczasowe zawarte w piśmiennictwie, jak również oparte na doświadczeniu klinicznym wybranych ośrodków w Polsce wskazują na wpływ podawania preparatu na zmiany w mięśniu serca, ewentualne zapobieganie kardiomiopatii. Zamieszczone w piśmiennictwie dane wskazują na korzystny wpływ włączenia preparatu na zmniejszenie incydentów hospitalizacji z powodu kardiomiopatii i rabdomiolizy</p>	

Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia (wg Ustawy o świadczeniach) według opinii ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska - Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzbą, Konsultant Wojewódzki w dz. pediatrii metabolicznej
Przedwczesny zgon	✓	✓
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	✓	✓
Niezdolność do pracy	✓	✓
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	✓	✓
Obniżenie jakości życia	✓	✓
Uzasadnienie	–	–

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu deficyt białka trójfunkcyjnego według opinii ekspertów klinicznych

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska - Konsultant Krajowy w dz. pediatrii metabolicznej				
„Leczeniem z wyboru w deficycie MTP jest dieta ze znacznym ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych z suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych poprzez stosowanie preparatów takich jak: Monogen, Lipistart i olej MCT czy MCT Procal, ew. Bebilon pepti MCT.”	„Wszystkie preparaty zawierające MCT o parzystej liczbie węgla w łańcuchu kwasów tłuszczowych.”	<i>nie przedstawiono</i>	„Dotychczasowe doniesienia w piśmiennictwie oraz własne doświadczenia wskazują na skuteczniejsze działanie triheptanoiny w porównaniu do parzystych średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych w deficycie MTP.”	„Aktualnie brak jest takich opublikowanych w Polsce wytycznych”
Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzbą, Konsultant Wojewódzki w dz. pediatrii metabolicznej				
Leczenie i zapobieganie skutkom choroby polega m in na unikaniu okresów głodzenia, poprzez regularne podawanie posiłków, dążenie do ich izokaloryczności co jest szczególnie ważne w okresach naturalnej dekompensacji spowodowanej przez chorobę (np. biegunka, wymioty), szczepienia, stres, nadmierny wysiłek fizyczny. W leczeniu stosuje się również reżim dietetyczny oparty na ograniczeniu stosowania	Użycie olejów MCT będzie nadal równoległym środkiem dietetycznym. Triheptanoina zapewni określony odsetek kaloryczny.	Oleje MCT stosowane obecnie.	Zastosowanie wymienionych w punkcie „Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce” procedur postępowania nadal będzie miało zastosowanie. Jednak wg danych z piśmiennictwa (...) pacjenci u których włączono preparat triheptanoiny statystycznie rzadziej	Jak w punkcie „Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce”

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistości najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i zastępowania ich śreniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi MCT			wymagali hospitalizacji z powodu incydentów dekompensacji, w trakcie których dochodziło do rhabdomyolizy, kardiomiopatii.	

6. Rekomendacje

6.1. Rekomendacje kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Strony towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne postępowania w zaburzeniach utleniania kwasów tłuszczowych w tym TFPD – polskie zalecenia dietetyczne w chorobach dzieci z 2019 roku, *BIMDG 2020*, *EFNS 2011* oraz *EGE 2009*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach

Organizacja i rok (kraj/rejon)	Rekomendowane interwencje
BIMDG 2020 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne leczenie noworodków historią zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych w rodzinie (w tym zaburzeniach białka trójfunkcyjnego).</p> <p>Leczenie zwykle obejmuje dietę niskotłuszczową, częste karmienie i dostarczanie dużej ilości glukozy podczas ostrej fazy choroby, doustnie lub dożylnie. Triglicerydy o średniej długości łańcucha (MCT) są korzystne w przypadku niedoborów LCHAD i VLCAD.</p> <p>Karmienie piersią jest przeciwwskazane w przypadku m.in. niedoboru białka trójfunkcyjnego. Tłuszcze długołańcuchowe powinny być ograniczone. Zalecane jest karmienie dzieci preparatami dla niemowląt, w których większość długołańcuchowych tłuszczów zastąpiono MCT (np. Monogen lub Lipistart).</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: brak informacji. Konflikt interesów: brak informacji</p>
Zalecenia dietetyczne 2019 (Polska)	<p>Kwasy tłuszczowe i ich potencjalnie toksyczne pochodne są gromadzone z powodu niedoboru jednego z enzymów uczestniczących w mitochondrialnym utlenianiu kwasów tłuszczowych. Oksydacja taka ma miejsce przy długotrwałym głodzeniu i/lub w okresach wzmożonego zapotrzebowania (gorączka, stres), gdy produkowana energia pochodzi ze spalania tłuszczów.</p> <p>Leczenie dietetyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta niskotłuszczowa, wysokowęglowodanowa. • Monitorowanie stężenia niezbędnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi. • Unikanie pozostawiania na czczo. W ciągu dnia regularne spożywanie posiłków i ograniczanie głodu w nocy. U niemowląt w wieku > 9–12 miesięcy można podawać przed snem surową skrobię kukurydzianą (1–1,5 g/kg) w celu prewencji nocnej hipoglikemii. • Z wyjątkiem niedoboru dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych MCADD (w tym zaburzeniu MCT są przeciwwskazane), w pozostałych zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych można stosować trójglicerydy o średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych (MCT), co prowadzi do obniżenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. W tych okolicznościach można sięgnąć po mieszanki bogate w MCT – Lipistart (Vitaflor), Monogen (Nutricia), Portagen (Mead Johnson), Bebilon pepti MCT (Nutricia), Humana MCT (Humana), MCT Peptide (SHS International), a także preparaty w postaci płynu będące czystymi MCT, jak np. Liquigen lub MCT Oil (SHS International). <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano. Konflikt interesów: brak informacji</p>
EFNS 2011 (Europa)	<p>Leczenie w deficycie LCHAD i MCAD polega na unikaniu głodzenia i długich przerw między posiłkami, podawaniu wysokowęglowodanowej i niskotłuszczowej diety, l-karnityna może być użyteczna w celu zapobiegania wtórnemu niedoborowi karnityny (klasa dowodów: IV).</p> <p>W TFPD niskotłuszczowa i wysokowęglowodanowa dieta przyniosła korzyści u jednego pacjenta, zmniejszając częstość występowania rabdomiolizy.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: IV – serie przypadków. Konflikt interesów: brak informacji</p>
EGE 2009 (Europa)	<p>U pacjentów zarówno z objawowym, jak i bez objawowym deficytem kompleksu-TFP przyjmowanie długołańcuchowych tłuszczów (LCT) powinno być tak niskie, jak to możliwe w celu zapobiegania długotrwałym</p>

	objawom neuropatycznym. U niemowląt w wieku 0-4 miesiąca obowiązkowe są specjalne mieszanki które pokrywają wszystkie dietetyczne wymogi z niską zawartością LCT i wysoką – MCT (np. Monogen, SHS lub Basic-f, Milupa z olejem MCT). Ponadto potrzeba jest dodatkowa suplementacja niezbędnych, nienasyconych kwasów tłuszczowych. U pacjentów, którzy mogą przyjmować stałe pożywienie, powyżej 4 miesiąca życia, dieta powinna być ograniczona w tłuszcze (do 25-30% całkowitej energii; 20-25% energii z tłuszczu powinno pochodzić z MCT, a 3-4% energii z niezbędnych, nienasyconych kwasów tłuszczowych). Trzeba uważać, by podaż LCT była tak niska jak to możliwe.
	Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano. Konflikt interesów: w oparciu o wyniki przedstawione na warsztatach, sponsorowanych przez Milupa Metabolics
BIMDG - British Inherited Metabolic Diseases Group; EGE – europejska grupa ekspertów; EFNS – European Federation of Neurological Societies; LCT – długołańcuchowe triglicerydy; LCHADD – deficyt dehydrogenazy acylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. long-chain 3 hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency); MCADD - deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency); MCT – średniołańcuchowe triglicerydy; TFPD – deficyt białka trójfunkcyjnego; VLCADD - deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency)	

Wytyczne kliniczne zalecają, aby w TFPD u niemowląt stosować specjalne mieszanki niskotłuszczowe wzbogacone MCT (*EGE 2009, BIMDG 2020*). Natomiast u starszych rekomenduje się dietę niskotłuszczową z ograniczeniem długołańcuchowych tłuszczu, zmodyfikowaną o MCT (mieszanki lub olej), oraz wskazuje się na unikanie pozostawiania na czczo i unikanie długich przerw między posiłkami.

Żaden z dokumentów nie wymienia triheptanoiny w leczeniu TFPD.

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://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 18.11.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *dojolvi, triheptanoin*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących przedmiotowej technologii medycznej, jedynie w Kanadzie lek znajduje się w trakcie procesu oceny.

6.3. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydania zgody na refundację produktu leczniczego Dojolvi (triheptanoin) we wskazaniu deficyt białka trójfunkcyjnego.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu deficytu TFP/MTP stosuje się dietę niskotłuszczową z ograniczeniem długołańcuchowych tłuszczu, zmodyfikowaną o dodatek średniołańcuchowych tłuszczu (MCT).

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2021.82) aktualnie ze środków publicznych jest jeden preparat refundowany w ramach programu lekowego we wskazaniu deficyt białka trójfunkcyjnego, oraz dwa ŚSSPŻ zawierające MCT dostępne w aptece na receptę m.in. we wskazaniu „zespoły wrodzonych defektów metabolicznych”, do którego można by zaliczyć wnioskowany deficyt TFP.

Tabela 7. Leki i ŚSSPŻ refundowane we wnioskowanych wskazaniach zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ

Lp	Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka i zawartość opakowania	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ
A 2. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym Grupa limitowa: 217.4, Diety eliminacyjne z MCT									
1	Dieta eliminacyjna z MCT	Bebilon pepti MCT, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 2155 kJ/100 g	34,13	35,84	41,24	25,51	Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergię pokarmowe i biegunki przewlekłe	30%	23,38
2	Dieta eliminacyjna z MCT	Humana z MCT, proszek	13,02	13,67	17,90	17,90	Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergię pokarmowe i biegunki przewlekłe	30%	5,37
B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego Grupa limitowa: 1205.0, L-Karnityna									
3	L-carnitine	L-karnityna, proszek, 1 g	2187,87	2297,26	nd	2297,26	B.109. Leczenie uzupełniające L-karnityną w wybranych chorobach metabolicznych (E71.1, E71.3, E72.3)	bezpłatny	0

Konsultant Krajowa w dz. pediatrii metabolicznej, dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska jako obecnie stosowane technologie medyczne wskazuje ŚSSPŻ zawierające MCT takie jak: Monogen, Lipistart i olej MCT czy MCT Procal, Bebilon pepti MCT. Wymienione produkty różnią się od siebie zawartością MCT, postacią, a niekiedy także grupami wiekowymi, dla których są przeznaczone, porównanie ww. przedstawiono jako załącznik w rozdziale 11.2. W opinii ekspert, triheptanoina w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zastępować będzie „wszystkie preparaty zawierające MCT o parzystej liczbie węgli w łańcuchu kwasów tłuszczowych.”. Według opinii prof. dr hab. n. med. Jolanty Wierzby, stosowanie olejów MCT będzie nadal równolegle stosowanym środkiem dietetycznym, a triheptanoina zapewni określony odsetek kaloryczny.

Monogen, Lipistart, MCT Procal nie były oceniane dotychczas przez Agencję we wskazaniu deficyt TFP/MTP, a ŚSSPŻ Bebilon pepti MCT jest refundowany zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (tabela powyżej). Natomiast olej MCT (MCT Oil) był wcześniej przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu i był sprowadzany w ramach importu dla wskazania deficyt MTP (rozdział 8.1., OT.4211.13.2021, OT.4311.6.2018).

Wydaje się, że spośród wymienionych preparatów za najbliższy postacią i składem do leku Dojolvi jest ŚSSPŻ zawierający czysty MCT: MCT Oil.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.11.2021 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 8. Kryteria włączenia badań

Element PICOS	Kryteria włączenia
Populacja	Pacjenci z deficytem białka trójfunkcyjnego
Interwencja	Triheptanoina
Komparator	Dowolny
Punkty końcowe	Dowolne istotne klinicznie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa
Rodzaj badania	Badania skuteczności klinicznej z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności
Inne	Publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim

7.2. Opis włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie spełniające wymogi włączenia do raportu, tj.:

- *Gillingham 2017* (badanie RCT, triheptanoina vs trioktanoina).

Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono badanie *Vockley 2020* (badanie bez grupy kontrolnej).

7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 9. Opis badania włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Gillingham 2017 (NCT01379625, FDA 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Food & Drug Administration, Orphan Drug Development Program, Grant FD038950; National Center for Advancing Translational Sciences of the National Institutes of Health under award numbers UL1TR000128 and UL1TR001857; NIH grant R01 DK78775; Oregon Health and</p>	<p>- dwuosódkowe, - dwuramienne - randomizowane, - podwójnie zaslepione, - typ hipotezy – superiority,* - okres obserwacji – 4 miesiące, - interwencje – w dawce zapewniającej 20% dziennego zapotrzebowania energetycznego Grupa C7: triheptanoina Grupa C8: trioktanoina**</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - Potwierdzona diagnoza niedoboru VLCAD, niedoboru palmitoilotransferazy karnityny 2 (CPT2), niedoboru TFP lub niedoboru LCHAD*** - wiek: ≥7 rż. - możliwość przestrzegania protokołu badania i dojazdów do ośrodka badawczego <u>Kryteria wykluczenia:</u> - hemoglobina <10 g/l - neuropatia obwodowa, ograniczająca możliwość chodzenia - włączenie do innego badania, które zmienia spożycie makroskładników - ciąża lub karmienie piersią - przebyty zawał mięśnia sercowego lub choroba sercowo-naczyniowa</p> <p><u>Liczba pacjentów****</u> - Grupa C7: 16 pacjentów (w tym 7 pacj z TFP/LCHAD)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - całkowity wydatek energetyczny – TEE (zmiana w stosunku do wartości wyjściowych po 4 miesiącach leczenia) - czynność serca (mierzona echocardiografią) - tolerancja wysiłku - odzysk fosfokreatyny po ostrym wysiłku <u>Pozostałe:</u> - skład ciała (ang. body composition) - biomarkery we krwi - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs)</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Science University		- Grupa C8: 16 pacjentów (w tym 5 pacj. z TFP/LCHAD)	
<p>* Celem badania było sprawdzenie hipotezy, że trójgliceryd o łańcuchu nieparzystym (C7) ma przewagę terapeutyczną nad trójglicerydem o łańcuchu parzystym (C8) w leczeniu LC-FAOD.</p> <p>** w badaniu użyto trioktanoiny zsyntetyzowaną tak, aby wyeliminować zmienność kwasów tłuszczowych w składzie komercyjnego MCT. Jak podano w publikacji komercyjny MCT składa się z mieszaniny oktanianu (C8:0), dekanianu (C10:0) i niektórych kwasów tłuszczowych dodekanianowych (C12:0) zestryfikowanych do szkieletu glicerolowego, przy czym proporcje tych kwasów tłuszczowych różnią się w zależności od partii.</p> <p>*** potwierdzone dokumentacją medyczną co najmniej jeden znaczący epizod rabdomiolizy i co najmniej dwa z następujących kryteriów diagnostycznych: 1) specyficzne dla choroby podwyższenie acylokarnityny w płasce krwi noworodka lub w osoczu, 2) niska aktywność enzymatyczna w hodowli fibroblastów lub 3) jedna lub więcej znanych patogennych mutacji w genach CPT2, ACADVL, HADHA lub HADHB</p> <p>**** Uczestnicy włączeni do badania na początku stosowali już dietę ubogą w tłuszcze długołańcuchowe, uzupełnianą dostępnym na rynku MCT. Jak wskazano w raporcie FDA 2019, pacjenci w tym badaniu znajdowali się w stabilnym na dotychczasowej diecie z suplementacją MCT.</p> <p>Skróty: deficyt LCHAD – deficyt dehydrogenazyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. long-chain 3 hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency); MCT – średniołańcuchowe triglicerydy; deficyt TFP – deficyt białka trójfunkcyjnego; deficyt VLCAD - deficyt dehydrogenazyacylo-CoA kwasówwłuszczowych o bardzodługim łańcuchu (ang. very long- chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency); TEE - całkowity wydatek energetyczny (ang. total energy expenditure)</p>			

7.3. Wyniki

7.3.1. Analiza skuteczności

Gillingham 2017

Pierwszorzędowe punkty końcowe

Echokardiografia

Dane z echokardiografii były dostępne jedynie dla 10 pacjentów z grupy C7 oraz 11 pacjentów z grupy C8 (w związku ze zmianą protokołu badania echokardiogram zaczęto wykonywać po włączeniu pierwszych 7 pacjentów, ponadto dla 4 pacjentów wyniki tego badania były nieinterpretowalne).

Względna zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) po 4 miesiącach względem wartości początkowej różniła się istotnie między grupami (tabela poniżej, rysunek 1 A; $p = 0,046$), przy czym względna LVEF była o 7,4% większa u pacjentów stosujących triheptanoinę w porównaniu do względnej LVEF dla pacjentów z grupy C8. Różnica średniej wartości końcowej objętości skurczowej lewej komory nie była istotna statystycznie między grupami ($p=0,11$), choć raportowano 7% spadek średniej wartości tego parametru w grupie C7 oraz 12% wzrost w grupie C8 (tabela 10, rysunek 1 B).

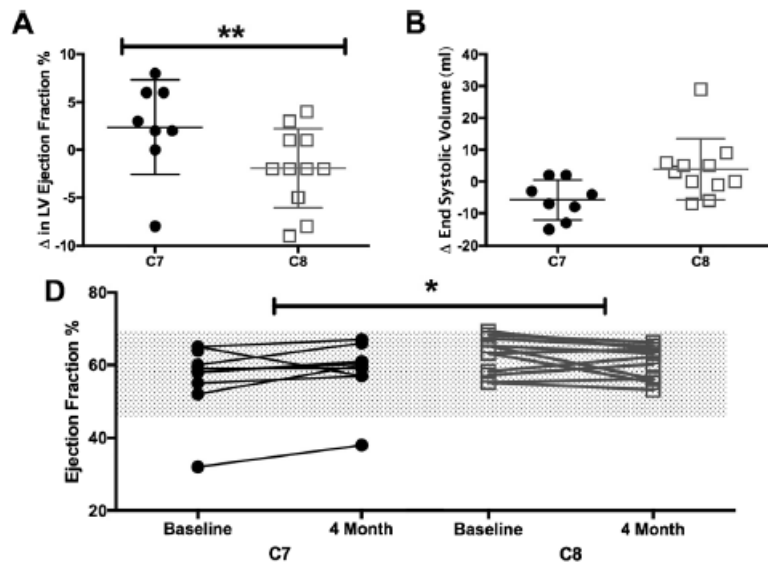
Średnia zmiana masy ściany lewej komory po 4 miesiącach leczenia zmniejszyła się o 8% w grupie C7, natomiast wzrosła w grupie C8 (wzrost o 15%), różnica między grupami była istotna statystycznie ($p = 0,041$; tabela 10, rysunek 2).

Tabela 10. Wyniki pierwszorzędowych punktów końcowych po 4 mies. leczenia (Gillingham 2017)

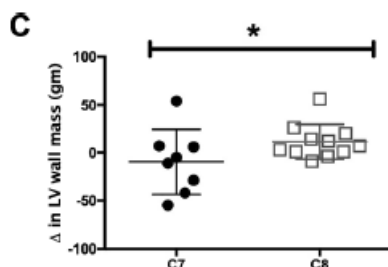
Punkt końcowy	Średnia zmiana względem wartości początkowej (95% CI)		C7 vs C8	
	C7	C8	średnia (95% CI)	p
Echokardiogram				
LVEF, % (krotność-zmiany*)	1,042 (0,9907; 1,0959)	0,9705 (0,9249; 1,0183)	7,4% 1,0736 (1,0013; 1,1511)	0,046
Końcowa objętość skurczowa lewej komory, % (krotność-zmiany*)	-7% 0,9298 (0,7840; 1,026)	12% 1,1182 (0,9579; 1,322)	0,8011 (0,6483; 1,0468)	0,11
Masa ściany lewej komory, % (krotność-zmiany*)	-8% 0,9186 (0,7853; 1,0744)	15% 4,1466 (0,9945; 1,322)	0,8011 (0,6483; 0,99)	0,041
TEE	107,4 (-83,85; 299)	-72,67 (-264; 119)	180 (-90; 451)	0,184
Stała odzysku fosfokreatyny, s	4,2793 (-1,8155; 10,374)	-3,575 (-10,17; 3,0197)	7,8543 (-1,1254; 16,834)	0,081
Test wysiłkowy na bieżni				
Tętno, bpm		-	-6,983 (-13,629; -0,336)	0,04

VO2	-	-0,227 (-1,661; 1,207)	0,746
DP	-	-967 (-2793; 859)	0,286

*ang. fold change
 Skróty: bpm – uderzenia na minutę (ang. beats per minute), DP – podwójny iloczyn (ang. double product), tj. skurczowe ciśnienie krwi pomnożone przez tętno, LVEF- frakcja wyrzutowa lewej komory (left ventricular ejection fraction), TEE - całkowity wydatek energetyczny (ang. total energy expenditure)



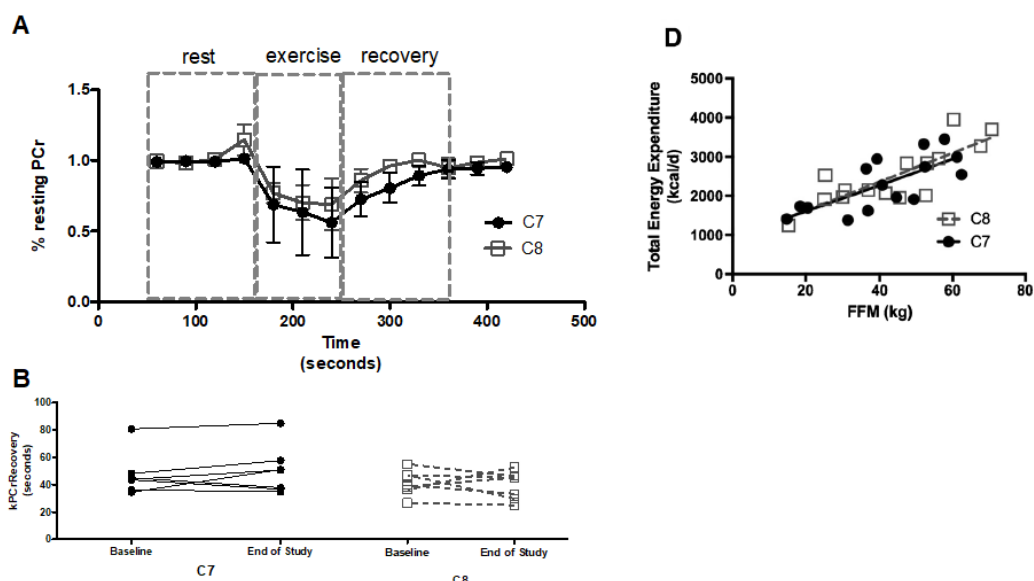
Rysunek 1. Wyniki echokardiogramu prezentowane jako indywidualne zmiany po 4 miesiącach leczenia względem wartości początkowych, średnia i 95% CI (Gillingham 2017). A – zmiana LVEF, %; B – zmiana w zakresie końcowej objętości skurczowej lewej komory; D- frakcja wyrzutowa, %; □ – C8, ● – C7.



Rysunek 2. Wyniki echokardiogramu prezentowane jako indywidualne zmiany po 4 miesiącach leczenia względem wartości początkowych, średnia i 95% CI (Gillingham 2017). C – zmiana masy ściany lewej komory; □ – C8, ● – C7.

TEE, poziom fosfokreatyny

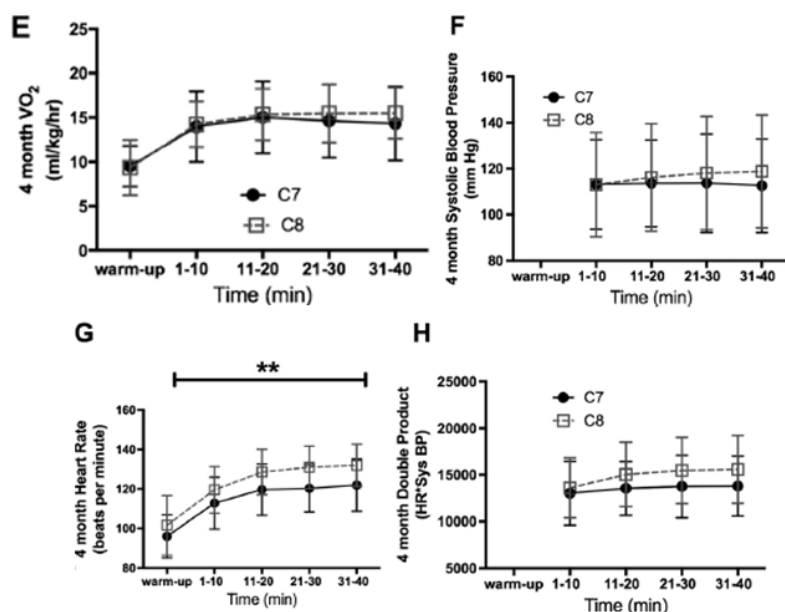
Nie było różnicy w zakresie TEE (całkowity wydatek energetyczny, tabela 10, rysunek 3 D), oraz czasie odzysku fosfokreatyny po wysiłku (tabela 10, rysunek 3 A, B) między badanymi grupami w trakcie leczenia w badaniu.



Rysunek 3. A, B – Regeneracja fosfokreatyny po ostrym wysiłku; D – TEE - całkowity wydatek energetyczny (Gillingham 2017)

Test wysiłkowy na bieżni

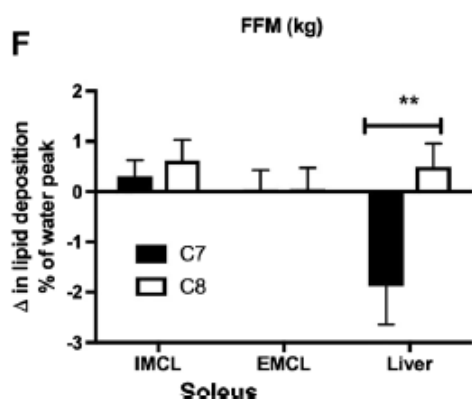
Zużycie tlenu oraz skurczowe ciśnienie krwi nie różniło się istotnie między badanymi grupami (tabela 10, rysunek 4 E, F), natomiast maksymalna częstość pracy serca po 4 miesiącach leczenia była niższa o średnio 6,98 uderzeń na minutę (95% CI: 0,34-13,63 bpm, $p = 0,04$) u osób leczonych triheptanoiną w porównaniu z grupą C8 (tabela 10, rysunek 4 G). Szczytowa wartość podwójnego iloczynu (DP; skurczowe ciśnienie krwi pomnożone przez częstość akcji serca) – wskaźnik obciążenia serca, nie różniła się istotnie między grupami podczas tego testu wysiłkowego (tabela 10, rysunek 4 H).



Rysunek 4. Test wysiłkowy na bieżni, wyniki prezentowane jako średnia i odchylenie standardowe (SD) (Gillingham 2017). E – wentylacja, ml/kg/hr; F – skurczowe ciśnienie krwi, mm Hg; G – tętno, bpm (uderzenia na minutę); H – podwójny iloczyn (ang. double product), tj. skurczowe ciśnienie krwi pomnożone przez tętno; □ – C8, ● – C7.

Pozostałe punkty końcowe

Spośród pozostałych punktów końcowych różnicę między grupami odnotowano jedynie w zakresie odkładania się lipidów w wątrobie, które w grupie C7 było o ok. 1,86% niższe po 4 mies., w porównaniu do grupy C8, gdzie średnio wzrosło o 0,49% w porównaniu do wartości wyjściowej ($p=0,013$, rysunek 5). Nie było różnicy między grupami w masie i składzie ciała czy poziomie biomarkerów metabolizmu we krwi.



Rysunek 5. Zmiana odkładania lipidów po 4 miesiącach leczenia względem wartości początkowych, % (Gillingham 2017). IMCL – wewnątrz-miokomórkowe (ang. intra-myocellular), EMCL – poza-miokomórkowe (ang. extra-myocellular).

7.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Gillingham 2017

Autorzy publikacji podają, że nie było istotnych różnic pomiędzy leczonymi grupami w liczbie pacjentów zgłaszających zdarzenia niepożądane (AEs) ze strony układu pokarmowego, lub w liczbie raportowanych zdarzeń (w publikacji nie podano wyników analizy statystycznej). Wymioty zgłaszało 6 pacjentów przyjmujących triheptanoinę, podczas gdy w grupie przyjmującej trioktanoinę wymiotów nie zgłosił żaden pacjent. Uczestnicy zgłaszali również epizody bólu mięśniowo-szkieletowego (u 11 vs 10 pacjentów w grupach C7 i C8 odpowiednio), zmęczenia (3 vs 2 pacjentów) i hospitalizacje z powodu rabdomiolizy (u 5 vs 4 pacjentów, po 7 zdarzeń w każdej grupie). Autorzy opisują, że są to powikłania spodziewane, zgodne z profilem chorób LC-FAOD, oraz zaznaczają, że częstość występowania tych AEs nie różniła się między dwiema grupami leczenia.

Szczegółowe dane podano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Ocena bezpieczeństwa w badaniu Gillingham 2017

Punkt końcowy	C7		C8	
	I. zdarzeń	I. pacjentów doświadczających AE	I. zdarzeń	I. pacjentów doświadczających AE
Spodziewane AEs				
Biegunka/luźne stolce/stolce tłuszczowe	9	5	12	6
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	24	11	38	12
Wymioty	7	6	0	0
Ból/skurcze mięśniowo-szkieletowe/podwyższone CPK	16	11	18	10
Rabdomioliza	7	5	7	4
Zmęczenie/ospałość	3	3	2	2
Niespodziewane AEs				
Ból głowy	17	5	7	3
Choroby wirusowe	22	15	17	11
Zlokalizowany ból niezwiązany z rabdomiolizą	5	4	2	2
Zapalenie skóry	1	1	4	4
Hemoroidy	1	1	0	0
Depresja	1	1	0	0
Zaparcia	1	1	0	0
Oderwanie łożyska paznokcia na lewym kciuku	1	1	0	0
Zawroty głowy	1	1	0	0

Punkt końcowy	C7		C8	
	I. zdarzeń	I. pacjentów doświadczających AE	I. zdarzeń	I. pacjentów doświadczających AE
Złamany przedni ząb	1	1	0	0

Vockley 2020

W badaniu *Vockley 2020* uczestniczyło 10 pacjentów (13,3%) z TFPD, dane przedstawiono zbiorczo dla całej populacji badania pacjentów z FAOD. Najczęściej zgłaszane AEs były charakterystyczne dla choroby podstawowej: rabdomioliza (61% pacjentów), zakażenie górnych dróg oddechowych (51%), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (37%), wymioty (35%) i biegunka (31%). Trzydziestu czterech (47%) pacjentów doświadczyło działań niepożądanych, które badacz uznał za co najmniej prawdopodobnie związane z triheptanoiną; większość stanowiły zdarzenia żołądkowo-jelitowe. Około 49% pacjentów doświadczyło ciężkiej rabdomiolizy, wszystkie przypadki z wyjątkiem jednego uznano za niezwiązane z triheptanoiną. Dawkę określoną w protokole zmniejszono u 9 pacjentów w celu opanowania objawów żołądkowo-jelitowych.

Poważnego AE doświadczyło 57 (76%) pacjentów. Większość z nich stanowiły hospitalizacje z powodu rabdomiolizy (56,0%, powikłanie choroby podstawowej) lub ostra choroba zakaźna (46,7%). Trzech pacjentów miało poważne AE, które badacz uznał za co najmniej prawdopodobnie związane z triheptanoiną: zapalenie uchyłków (ciężkie), niedrożność jelit (umiarkowana) i rabdomioliza (ciężka). Jeden pacjent przerwał leczenie z powodu łagodnego zdarzenia niepożądanego rabdomiolizy, które wystąpiło w pierwszym dniu leczenia triheptanoiną.

Raportowano dwa zgony, uznane za niezwiązane z leczeniem, u pacjentów TFPD: u 4-letniego pacjenta z grupy z nasilenie kardiomiopatii, oraz zatrzymanie krążenia u 9-miesięcznego pacjenta.

Tabela 12. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa w *Vockley 2020*

Punkt końcowy	L. pacjentów u których wystąpiło AEs, n (%) (N=75)
AEs	74 (98,7)
AEs związane z leczeniem	35 (46,7)
AEs związane z układem pokarmowym	31 (41,3)
AEs w stopniu 3/4	49 (65,3)
Poważne AEs	57 (76)
Poważne AEs rozważane za co najmniej prawdopodobnie związane z lekiem	3 (4)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	1 (1,3)
AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu	0 (0)
Zgony	2 (2,7)

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

Do działań niepożądanych wymienionych w charakterystyce produktu Dojolvi (*FPI Dojolvi*) na podstawie badań należą: ból brzucha (dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha, wzdęcie brzucha, ból w nadbrzuszu, ból przewodu pokarmowego), biegunka, wymioty i nudności.

7.3.3. Ograniczenia analizy klinicznej

W badaniu *Gillingham 2017* nie rozróżniano jednostek chorobowych deficyt TFP oraz deficyt LCHAD od siebie (białko LCHAD stanowi podjednostkę TFP; patrz: rozdział 3.1.), a pacjentów włączano z diagnozą „LCHAD/TFP”. Pacjenci z takim rozpoznaniem stanowili nieco ponad 1/3 uczestników badania. Ponadto czas leczenia i obserwacji w badaniu wynosił 4 miesiące, a wyniki podano dla wszystkich pacjentów łącznie, bez względu na zdiagnozowaną chorobę, co stanowi dodatkowe ograniczenie. W związku ze zmianą protokołu badania po jego rozpoczęciu, dane z echokardiografii były dostępne jedynie dla części uczestników badania (21 z 32 pacj.).

Jak zauważono w raporcie *FDA 2019*, stan pacjentów włączonych do badania *Gillingham 2017* był stabilny, dodatkowo, badanie to nie dostarczyło danych na poparcie stosowania triheptanoiny w celu zapobiegania lub zmniejszenia zdarzeń klinicznych, ponieważ w tym badaniu nie mierzono takich wyników.

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Według danych podanych przez MZ, dla produktu leczniczego Dojolvi nie wydano zgody na refundację we wskazaniu: deficyt białka trójfunkcyjnego w 2020 roku.

W piśmie zlecającym zawarto informację, że cena produktu leczniczego Dojolvi, triheptanoin, roztwór doustny, 100% w/w wynosi 24 000,00 zł za 500 ml. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z hurtowni farmaceutycznej Komtur z 10/2021).

Poniżej przedstawiono dane przekazane pismem zlecającym.

Tabela 13. Zestawienie - refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Dojolvi, triheptanoin, roztwór doustny, 100% w/w w roku 2020 we wskazaniu deficyt białka trójfunkcyjnego

Produkt leczniczy	Liczebność populacji	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgody na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze lub śsspż sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Dojolvi, triheptanoin, roztwór doustny, 100% w/w	<ul style="list-style-type: none"> Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 0 Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 0 	0	0	X

Ponadto, w piśmie nie zawarto informacji o innych produktach leczniczych lub ŚSSPŻ sprowadzanych do Polski w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu.

Jednakże, jak podano w opracowaniu OT.4211.13.2021 (aneks do opracowania nr: OT.4311.6.2018) dla wskazania deficyt MTP w 2020 roku w ramach importu docelowego refundowano ŚSSPŻ MCT Oil (płyn, butelka à 500 ml) w ilości 18 opakowań o wartości 1 034,82 zł (liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 2; liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 1; szacunkowa cena netto sprzedaży do apteki zawierająca marżę hurtową za opakowanie: 57,49 zł).

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W celu oszacowania wpływu refundacji produktu leczniczego Dojolvi (triheptanoin) na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, przyjęto następujące założenia:

- Cena za opakowanie produktu leczniczego przyjęto w wysokości podanej w zleceniu MZ, tj. 24 000 zł netto za opakowanie 500 ml (cena sprzedaży do apteki, zawiera marżę hurtową);
- Całkowitą dzienną dawkę leku obliczono za pomocą wzoru podanego w *FPI Dojolvi* (patrz: rozdział 4., tabela 2.);
- Z uwagi na brak danych potrzebnych do wyznaczenia dziennego zapotrzebowania kalorycznego (DCI) pacjenta którego dotyczy wniosek, nie jest możliwe dokładne określenie potencjalnego zużycia wnioskowanego produktu leczniczego. W wariantie podstawowym średnie miesięczne zużycie leku przyjęto na poziomie oszacowanego średniego miesięcznego zużycia leku (w ml) wśród pacjentów z deficytem TFP/LCHAD z badania *Gillingham 2017*. Jako warianty minimalny i maksymalny przyjęto zużycie leku pojedynczych pacjentów o skrajnych wartościach zużycia leku;
- DCI pacjentów z badania *Gillingham 2017* obliczono przy użyciu kalkulatora dostępnego na stronie <https://www.nal.usda.gov/legacy/fnic/dri-calculator/> (jako aktywność podawano "tryb siedzący" [ang. sedentary]). Pozostałe obliczenia wykonano w programie *Excel*;
- W obliczeniach przyjęto, że rok 12 ma miesięcy, a każdy miesiąc ma 30 dni;

- Na podstawie opinii eksperta - dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska przyjęto liczebność populacji docelowej na 2 pacjentów.

Tabela 14. Oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

	1 pacjent Średnia (min – max)	2 pacjentów Średnia (min – max)
miesięczne zużycie [ml na 30 dni]	1 123,53 (568,55 – 1 837,06)	-
zużycie butelek na miesiąc [szt.]	2,25 (1,14 – 3,67)	-
koszt na 30 dni [zł]	53 929,42 (27 290,60 – 88 179,01)	-
I. pełnych butelek na mies.	3 (2 – 4)	6 (4 – 8)
koszt zakupu pełnych butelek na 30 dni [zł]	72 000 (48 000 – 96 000)	144 000 (96 000 – 192 000)
koszt wg zużycia na 1 rok [zł]	647 153,00 (327 487,23 – 1 058 148,09)	-
I. pełnych butelek na rok [szt.]	27 (14 – 45)	54 (28 – 90)
koszt zakupu pełnych butelek na 1 rok [zł]	648 000 (336 000 – 1 080 000)	1 296 000 (672 000 – 2 160 000)

Przyjmując wyżej opisane założenia, średni koszt refundacji Dojolvi dla jednego pacjenta na miesiąc (3 opakowania leku) wyniósłby 72 000 zł netto, natomiast w skali roku przy oszacowanym zużyciu (2,25 butelki / 30 dni, tj. 27 butelek w roku) koszt ten wyniósłby 648 000 zł netto.

Przy przyjęciu liczebności populacji na poziomie 2 pacjentów, średni miesięczny koszt leku wyniósłby 144 000 zł netto (oszacowany zakres min – max: 96 000 – 192 000 zł), a w skali roku 1 296 000 zł netto (zakres: 672 000 – 2 160 000 zł).

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 15.10.2021 r., znak: PLD.45341.2093.2021.1.KB (data wpływu do AOTMiT 15.10.2021 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. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Dojolvi, (triheptanoin), roztwór doustny, 100% w/w, we wskazaniu: deficyt białka trójfunkcyjnego.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, z późn. zm.). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Według informacji podanej w zleceniu, zlecenie dotyczy pacjentów pediatrycznych.

Problem zdrowotny

Niedobór mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (mitochondrial trifunctional protein deficiency, TFPD) jest zaburzeniem beta-oksydacji kwasów tłuszczowych charakteryzującym się szerokim spektrum klinicznym od ciężkich objawów występujących już w okresie noworodkowym, obejmujących m.in. kardiomiopatię, hipoglikemię, kwasicę metaboliczną, miopatię mięśni szkieletowych, neuropatię, choroby wątroby i zgon, do łagodnego fenotypu z polineuropatią obwodową, epizodami rhabdmiolizy i zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki.

W literaturze opisano mniej niż 100 przypadków TFPD, jest chorobą rzadką.

Leczenie obejmuje przestrzeganie diety niskotłuszczowej z ograniczeniem spożywania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i ich zastąpienie średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi. Należy ściśle przestrzegać unikania okresów przebywania na czczo (głodówki) i narażenia na skrajne warunki otoczenia. Należy też ograniczyć wysiłek fizyczny. Rokowanie w ciężkiej postaci noworodkowej TFPD jest bardzo niepomyślne. Rokowanie w postaci o późniejszym początku z łagodniejszymi objawami jest znacznie bardziej pomyślne.

Rekomendacje kliniczne i alternatywne technologie medyczne

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne postępowania w zaburzeniach utleniania kwasów tłuszczowych w tym TFPD – polskie zalecenia dietetyczne w chorobach dzieci z 2019 roku, BIMDG 2020, EFNS 2011 oraz EGE 2009. Wytyczne kliniczne zalecają, aby w TFPD u niemowląt stosować specjalne mieszanki niskotłuszczowe wzbogacone MCT (EGE 2009, BIMDG 2020). Natomiast u starszych rekomenduje się dietę niskotłuszczową z ograniczeniem długołańcuchowych tłuszczów, zmodyfikowaną o MCT (mieszanki lub olej), oraz wskazuje się na unikanie pozostawiania na czczo i unikanie długich przerw między posiłkami.

Konsultant Krajowa w dz. pediatrii metabolicznej, dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska jako obecnie stosowane technologie medyczne wskazuje ŚSSPŻ zawierające MCT takie jak: Monogen, Lipistart i olej MCT czy MCT Procal, Bebilon pepti MCT. Wymienione produkty różnią się od siebie zawartością MCT, postacią, a niekiedy także grupami wiekowymi, dla których są przeznaczone. W opinii eksperta, triheptanoina w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zastępować będzie „wszystkie preparaty zawierające MCT o parzystej liczbie węgli w łańcuchu kwasów tłuszczowych.”

Monogen, Lipistart, MCT Procal nie były oceniane dotychczas przez Agencję we wskazaniu deficyt TFP/MTP, a ŚSSPŻ Bebilon pepti MCT jest refundowany zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ. Natomiast olej MCT (MCT Oil) był wcześniej przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu i był sprowadzany w ramach importu dla wskazania deficyt MTP. Wydaje się, że spośród wymienionych preparatów za najbliższy postacią i składem do leku Dojolvi jest ŚSSPŻ zawierający czysty MCT: MCT Oil.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii medycznej.

Analiza skuteczności klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu włączono 1 publikację spełniającą wymogi włączenia do raportu – *Gillingham 2017*, badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo triheptanoiny w porównaniu do trioktanoiny. Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono badanie *Vockley 2020*.

Gillingham 2017

Pierwszorzędowe punkty końcowe

Względna zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) po 4 miesiącach względem wartości początkowej różniła się istotnie między grupami ($p = 0,046$), przy czym względna LVEF była o 7,4% większa u pacjentów stosujących triheptanoinę w porównaniu do względnej LVEF dla pacjentów z grupy C8. Różnica średniej wartości końcowej objętości skurczowej lewej komory nie była istotna statystycznie między grupami ($p=0,11$), choć raportowano 7% spadek średniej wartości tego parametru w grupie C7 oraz 12% wzrost w grupie C8.

Średnia zmiana masy ściany lewej komory po 4 miesiącach leczenia zmniejszyła się o 8% w grupie C7, natomiast wzrosła w grupie C8 (wzrost o 15%), różnica między grupami była istotna statystycznie ($p = 0,041$).

Nie było różnicy w zakresie TEE (całkowity wydatek energetyczny), oraz w czasie odzysku fosfokreatyny po wysiłku między badanymi grupami w trakcie leczenia w badaniu.

Zużycie tlenu oraz skurczowe ciśnienie krwi nie różniło się istotnie między badanymi grupami, natomiast maksymalna częstość pracy serca po 4 miesiącach leczenia była istotnie niższa o średnio 6,98 uderzeń na minutę (95% CI: 0,34-13,63 bpm, $p = 0,04$) u osób leczonych triheptanoiną w porównaniu z grupą C8.

Pozostałe punkty końcowe

Spośród pozostałych punktów końcowych różnicę między grupami odnotowano jedynie w zakresie odkładania się lipidów w wątrobie, które w grupie C7 było o ok. 1,86% niższe po 4 mies., w porównaniu do grupy C8, gdzie średnio wzrosło o 0,49% w porównaniu do wartości wyjściowej ($p=0,013$). Nie było różnicy między grupami w masie i składzie ciała czy poziomie biomarkerów metabolizmu we krwi.

Analiza bezpieczeństwa

Gillingham 2017

Nie było istotnych różnic pomiędzy leczonymi grupami w liczbie pacjentów zgłaszających zdarzenia niepożądane (AEs) ze strony układu pokarmowego, lub w liczbie raportowanych zdarzeń. Wymioty zgłaszało 6 pacjentów przyjmujących triheptanoinę, podczas gdy w grupie przyjmującej trioktanoinę wymiotów nie zgłosił żaden pacjent. Uczestnicy zgłaszali również epizody bólu mięśniowo-szkieletowego (u 11 vs 10 pacjentów w grupach C7 i C8 odpowiednio), zmęczenia (3 vs 2 pacjentów) i hospitalizacje z powodu rhabdmiolizy (u 5 vs 4 pacjentów, po 7 zdarzeń w każdej grupie). Autorzy opisują, że są to powikłania spodziewane, zgodne z profilem chorób LC-FAOD, oraz zaznaczają, że częstość występowania tych AEs nie różniła się między dwiema grupami leczenia.

Vockley 2020

Najczęściej zgłaszane AEs były charakterystyczne dla choroby podstawowej: rhabdmioliza (61% pacjentów), zakażenie górnych dróg oddechowych (51%), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (37%), wymioty (35%) i biegunka (31%). Trzydziestu czterech (47%) pacjentów doświadczyło działań niepożądanych, które badacz uznał za co najmniej prawdopodobnie związane z triheptanoiną; większość stanowiły zdarzenia żołądkowo-jelitowe. Około 49% pacjentów doświadczyło ciężkiej rhabdmiolizy, wszystkie przypadki z wyjątkiem jednego uznano za niezwiązane z triheptanoiną. Dawkę określoną w protokole zmniejszono u 9 pacjentów w celu opanowania objawów żołądkowo-jelitowych.

Poważnych AEs doświadczyło 57 (76%) pacjentów. Większość z nich stanowiły hospitalizacje z powodu rhabdmiolizy (56,0%, powikłanie choroby podstawowej) lub ostra choroba zakaźna (46,7%). Trzech pacjentów doświadczyło poważnych AEs, które badacz uznał za co najmniej prawdopodobnie związane z triheptanoiną: zapalenie uchyłków (ciężkie), niedrożność jelit (umiarkowana) i rhabdmioliza (ciężka). Jeden pacjent przerwał leczenie z powodu łagodnego zdarzenia niepożądanego rhabdmiolizy, które wystąpiło w pierwszym dniu leczenia triheptanoiną. Raportowano dwa zgony, uznane za niezwiązane z leczeniem, u pacjentów TFPD: u 4-letniego pacjenta z grupy z nasilenie kardiomiopatii, oraz zatrzymanie krążenia u 9-miesięcznego pacjenta.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Oszacowany średni koszt refundacji Dojolvi dla jednego pacjenta na miesiąc (3 opakowania leku) wyniósłby 72 000 zł netto, natomiast w skali roku przy oszacowanym zużyciu (2,25 butelki / 30 dni, tj. 27 butelek w roku) koszt ten wyniósłby 648 000 zł netto.

Przy przyjęciu liczebności populacji na poziomie 2 pacjentów, średni miesięczny koszt leku wyniósłby 144 000 zł netto (oszacowany zakres min – max: 96 000 – 192 000 zł), a w skali roku 1 296 000 zł netto (zakres: 672 000 – 2 160 000 zł).

10. Źródła

Badania	
Gillingham 2017	Gillingham MB, et al. Triheptanoin versus trioctanoin for long-chain fatty acid oxidation disorders: a double blinded, randomized controlled trial. <i>J Inherit Metab Dis</i> 2017; 40(6): 831-843. DOI: 10.1007/s10545-017-0085-8
Raport FDA 2019	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213687Orig1s000IntegratedR.pdf (dostęp: 17.11.2021)
Vockley 2020	Vockley J, et al. Effects of triheptanoin (UX007) in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders: Results from an open-label, long-term extension study. <i>J Inherit Metab Dis</i> . 2020; 1–11. DOI: 10.1002/jimd.12313
NCT01379625	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01379625 (dostęp: 30.11.2021)
Rekomendacje kliniczne	
Zalecenia dietetyczne 2019	Albrecht P, Pituch-Zdanowska A, Bandura A. Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenia dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych. 2019 https://e-forum.pl/uploads/files/products/Wybrane%20wrodzone%20wady%20metabolizmu.pdf (dostęp: 19.11.2021)
BIMDG 2020	British inherited Metabolic Disease Group. Management of newborn babies with a family history of a fatty acid oxidation disorder (even if only suspected). 2020 (date of last revision) https://bimdg.org.uk/store/guidelines/FAOneonatev12-522311-22-05-2013.pdf (dostęp: 19.11.2021)
EFNS 2011	Angelini C., et al. Fatty acid mitochondrial disorders. <i>European Handbook of Neurological Management: Volume 1</i> , 2nd edition, 2011
EGE 2009	Spiekerkoetter U., et al., Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defect: consensus from a workshop. <i>J. Inherit Metab Dis</i> (2009) 32: 498-505
Pozostałe źródła	
FPI Dojolvi	Full Prescribing Information Dojolvi https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213687s000lbl.pdf (dostęp: 26.10.2021 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2021.82)
Orphanet 2014	https://www.orpha.net/data/patho/PL/NiedoborMitochondrialnegoBialkaTrojfunkcyjnego-PlplAbs3294.pdf (dostęp: 26.10.2021)
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 kardiochirurgicznych; deficyt CPT1; deficyt MTP; hipertrójglicerydemia; acyduria malonowa; acyduria metylomalonowa; zespół Alagille'a; wrodzone zaburzenie glikozylacji typu 1a - PMM2-CDG; chłonek; niedobór lipazy lipoproteinowej; cytrulinemia typu II; deficyt CACT. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację Nr: OT.4211.13.2021 (Aneks do opracowania nr: OT.4311.6.2018); Data ukończenia: 26 maja 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7384-73-2021-zlc
OT.4311.6.2018	MCT Oil. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Nr: OT.4311.6.2018. Data ukończenia: 21 marca 2018 (https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5387-22-2018-zlc)

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 09.11.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	Search: #4 AND #5	3
#5	Search: (dojolvi) OR (triheptanoin) OR (#1) OR (UX007)	108
#4	Search: (trifunctional protein deficiency) OR (tfp deficiency) OR (#2)	136
#2	Search: "Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	54
#1	Search: "triheptanoin" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	65

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 09.11.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp triheptanoin/	189
2	exp mitochondrial trifunctional protein/	155
3	dojolvi.af.	6
4	triheptanoin.af.	221
5	UX007.af.	18
6	trifunctional protein deficiency.af.	150
7	tfp deficiency.af.	41
8	1 or 3 or 4 or 5	227
9	2 or 6 or 7	271
10	8 and 9	11

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 09.11.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(dojolvi) (Word variations have been searched)	1
#2	(triheptanoin) (Word variations have been searched)	45
#3	(UX007) (Word variations have been searched)	11
#4	MeSH descriptor: [Mitochondrial Trifunctional Protein] explode all trees	2
#5	(trifunctional protein deficiency) (Word variations have been searched)	10
#6	(TFP deficiency) (Word variations have been searched)	6
#7	#1 or #2 or #3	46
#8	#4 or #5 or #6	9
#9	#7 and #8	2

11.2. Skład środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i dostępnych alternatyw sprowadzanych w ramach importu docelowego

Poniżej przedstawiono skład produktów zawierających tłuszcze MCT, wskazanych przez eksperta jako technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanych wskazaniach (rozdział 5.; nie uwzględniono Bebilon pepti MCT, który znajduje się na aktualnym obwieszczeniu MZ, rozdział 6.3.).

Tabela 18. Skład produktów śsspż na podstawie ich ulotek odnalezionych na stronie producenta (źródło: OT.4311.6.2018)

Składnik	Jednostka	MCT Oil /100 ml	MCT Procal /100 g	Lipistart /100 g	Monogen /100g
Wartość energetyczna	kJ	3 515	2 897	1 935	1 769
	kcal	855	700	461	420
Tłuszcze w tym tłuszcze nasycone	g	95	63,1	20,6	11
		95	59,3	17	9,2
MCT	g	100*	62,2	16,50	84*
LCT	g	-	0,90	3,80	16*
Węglowodany w tym cukry	g	0	20,6	55,3	68
			3,1	4,8	6,7
Białko	g	0	12,5	13,7	12,5
Sól	g	-	0,61	0,65	-
Minerały i witaminy					
Sód	mg	-	245	258	200
	mmol		10,5	11,1	8,7
Chlor	mg	-	<60	299	214
	mmol		<1,7	8,4	6
Potas	mg	-	625	503	360
	mmol		15,6	12,6	9,2
Wapń	mg	-	450	491	257
	mmol		11,3	12,3	6,4
Fosfor	mg	-	435	359	200
	mmol		13,9	11,5	6,4
Magnez	mg	-	<10	57	35
	mmol		<0,4	2,3	1,4
Żelazo	mg	-	-	5	4,2
Cynk	mg	-	-	4,7	3,3
Miedź	mg	-	-	0,45	0,34
Jod	µg	-	-	92	40,6
Selen	µg	-	-	16	10,8
Mangan	mg	-	-	0,40	0,33
Chrom	µg	-	-	13	10
Molibden	µg	-	-	25	21,4
Azot	g	-	-	-	-
Witamina A	µg	-	-	466	325
Witamina D	µg	-	-	9,2	6,6
Witamina E	mg	-	-	11	2,75
Witamina K	µg	-	-	31	21
Witamina C	mg	-	-	135	35
Tiamina	mg	-	-	0,60	0,35
Ryboflawina	mg	-	-	0,80	0,52
Witamina B6	mg	-	-	0,70	0,4
Niacyna	mg	-	-	6,0	3,9
Kwas foliowy	µg	-	-	100	47

Składnik	Jednostka	MCT Oil /100 ml	MCT Procal /100 g	Lipistart /100 g	Monogen /100g
Witamina B12	µg	-	-	1,5	0,86
Kwas pantotenowy	mg	-	-	2,9	1,46
Biotyna	µg	-	-	19	22,3
Inne					
Cholina	mg	-	-	-67	56
Inozytol	mg	-	-	60	85,7
Kwas linolowy	mg	-	-	1 728	1,1**
Kwas α-linolenowy	mg	-	-	242	0,17**
DHA	mg	-	-	101	-
AA	mg	-	-	202	-
L-karnityna	mg	-	-	141	-
Tauryna	mg	-	-	54	-

*podano w %. **% energii z danego składnika