



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**DocOmega,
Complete Amino Acid Mix
oraz Paediatric Seravit
we wskazaniu:
deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów
tłuszczowych (VLCAD)
oraz deficyt translokazy karnitynoacylokarnitynowej (CACT)**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na import docelowy

Nr: WS.4211.1.2021

WS.4211.2.2021

WS.4211.3.2021

Data ukończenia: 31 grudnia 2021 r.

Wykaz skrótów

AAF	mieszanka aminokwasów
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CACT	deficyt translokazy karnityny
DHA	kwas dokozaheksaenowy
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EHF	hydrolizaty białek mleka krowiego o wysokim stopniu hydrolizy
FDA	A amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LC-FAOD	niedobór dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych
LCHAD	zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych
LCT	długołańcuchowe kwasy tłuszczowe
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
MCT	średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2020 r., poz. 357)
Ustawa o świadczeniach śsspż	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
VLCAD	deficyt dehydrogenazy acyl-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (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. z 2020 r., 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. z 2020 r., 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 przedsiębiorcy (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., 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. z 2020 r., 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: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., 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: dane osobowe.

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Problem decyzyjny	7
2.3. Problem zdrowotny.....	7
2.4. Liczebność populacji	10
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	11
3.1. Technologia oceniana	11
3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	14
3.3. Alternatywne technologie medyczne.....	14
4. Opinie ekspertów klinicznych	15
5. Rekomendacje kliniczne i finansowe dot. ocenianej technologii medycznych	16
5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	16
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	21
6. Wskazanie dowodów naukowych	22
6.1. Opis metodyki.....	22
6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	23
6.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	25
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 26	
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	26
7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	26
8. Kluczowe informacje i wnioski	28
9. Źródła.....	32
10. Spis tabel.....	33

1. Podstawowe informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)</i>	17.11.2021
<i>i znak pism zlecających</i>	PLD.45341.1112.2021.1.AB PLD.45341.1114.2021.1.AB PLD.45341.1116.2021.1.AB

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- DocOmega, Complete Amino Acid Mix, Paediatric Seravit, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 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

Analizowane technologie medyczne:

- DocOmega
- Complete Amino Acid Mix
- Paediatric Seravit

Do finansowania we wskazaniu:

- VLCAD, CACT, alergia na mleko krowie
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 17.11.2021 r., znak PLD.45341.1112.2021.1.AB, PLD.45341.1114.2021.1.AB, PLD.45341.1116.2021.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 17.11.2021 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 środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego DocOmega, Complete Amino Acid Mix oraz Paediatric Seravit (postać farmaceutyczna trzech produktów to proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) we wskazaniu: zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych.

Pismami z dnia 17.12.2021 r. znak PLD.45341.1116.2021.3.SG (data wpływu do AOTMiT: 17.12.2021 r.), Minister Zdrowia prosi o priorytetowe potraktowanie zleceń i wydanie rekomendacji w trybie pilnym. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego DocOmega, Complete Amino Acid Mix oraz Paediatric Seravit są przeznaczone dla jednego pacjenta, który ma bardzo ciężką postać choroby - od 5 m. ż. ma rozpoznaną kardiomiopatię przerostową i cały czas prezentuje cechy niewydolności serca, z powodu której wymaga intensywnego leczenia kardiologicznego. W związku z niewystarczającą realizacją podaży kalorycznej (z eliminacją tłuszczów długołańcuchowych) pacjent jest obecnie żywiony przez gastrostomię. Tak więc odraczenie leczenia, które na ten moment jest najbardziej optymalne i może zapobiec ciężkim powikłaniom, jest bardzo niekorzystne dla pacjenta i stanowi stan zagrożenia życia.

Pismem z dnia 20.12.2021 r., znak OT.4311.39.2021.AKJ.6, AOTMiT zwróciła się do Ministerstwa Zdrowia o doprecyzowanie wskazania, gdyż z korespondencji z Konsultantem Krajowym wynika, iż wskazanie, którego dotyczy wniosek jest inne od wskazanego w piśmie zlecającym.

Pismem z dnia 20.12.2021 r., znak PLD.45341.1116.2021.5.AK (data wpływu do AOTMiT: 20.12.2021 r.), Minister Zdrowia zmienia wskazania w poszczególnych zleceniach: (1) w zleceniu PLD.45341.1112.2021.1.AB – na deficyt translokazy karnitynoacylokarnitynowej (CACT) oraz deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD); (2) w zleceniu PLD.45341.1114.2021.1.AB – na deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD); (3) w zleceniu PLD.45341.1116.2021.1.AB – na deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD).

Do pisma zlecenia dołączono mail, w który umieszczono informację od lekarza prowadzącego dotyczące pacjenta „W związku z niewystarczającą realizacją podaży kalorycznej (z eliminacją tłuszczów długołańcuchowych) pacjent jest obecnie żywiony przez gastrostomię. W mojej opinii jedyną aktualnie opcją terapeutyczną, która ma szansę zahamować postęp choroby, jest zastosowanie triheptanoiny (preparat zarejestrowany w FDA w 2019 r.). Uzyskaliśmy zgodę producenta na takie charytatywne leczenie, a także zgodę z MZ na import docelowy dla tego pacjenta. Włączenie triheptanoiny wymaga dużych zmian w diecie dziecka. Jednak obecnie przekazanie sprawy do AOTMiTu odracza bardzo czas rozpoczęcia leczenia, bo wnioskowane preparaty są niezbędne, aby dieta tego 32-miesięcznego pacjenta (bardzo trudna do skomponowania, bo pacjent ma też cechy alergii na białko mleka krowiego, nawracające wymioty i częste dekomensacje metaboliczne) była zbilansowana i bezpieczna. Tak więc odraczenie leczenia, które na ten moment jest najbardziej optymalne i może zapobiec ciężkim powikłaniom, jest bardzo niekorzystne dla pacjenta, który nie może czekać.”

Początkowo ww. zleceniem zajmował się Wydziału Oceny Technologii AOTMiT, z dniem 27.12.2021 r. dekreteccja została zmieniona na Wydział Świadczeń AOTMiT.

Ponadto uzyskano dodatkowe informacje w drodze kontaktu z Konsultantem Krajowym w dziedzinie pediatrii metabolicznej, będącym również lekarzem prowadzącym pacjentów, które przedstawiono poniżej:

Pacjent z rozpoznaniem zaburzenia spalania tłuszczów pod postacią deficytu CACT (choroba uznawana za letalną), rozpoznaną poprzez badania przesiewowe noworodków (już objawowy), obecny wiek 3 lata, masa ciała 18 kg, ciężka kardiomiopatia od okresu noworodkowego, obecnie karmiony przez PEG, częste dekomensacje metaboliczne.

Pacjent z rozpoznaniem zaburzenia spalania tłuszczów pod postacią deficytu VLCAD rozpoznaną poprzez badania przesiewowe noworodków, obecny wiek 2 lata 8 miesięcy, masa ciała 18 kg, ciężka postać choroby:

kardiomiopatia od 5. miesiąca życia, obecnie karmiony przez PEG, wymagał portu naczyniowego powikłanego skrzepliną, nawracające wymioty, częste dekompensacje metaboliczne.

Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej, będącym również lekarzem prowadzącym pacjentów podał następujące informacje „Brak jest dowodów naukowych związanych z przedmiotem zlecenia np. wytycznych klinicznych lub innych dowodów, ponieważ deficyt CACT i deficyt VLCAD to ultrazadkie choroby, w których dla obu pacjentów zaprojektowano indywidualne diety tj. spersonalizowane terapie jako optymalne, które mają szansę zahamować progresję ich chorób. Podstawą zaplanowanego aktualnie leczenia u obu pacjentów jest zamiana parzystych średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) na nieparzyste MCT tj. C7- triheptanoinę (DojolviR). Są opublikowane dowody naukowe potwierdzające skuteczność tej technologii u pacjentów z LC-FAOD (a więc w deficytach CACT i VLCAD). Zastosowanie triheptanoiny (dostępnej dla obu pacjentów dzięki procedurze Charity Early Access) wiąże się z koniecznością zmian w diecie pacjentów i wykluczenia dotychczasowych źródeł MCT, a tym samym znacznego zmniejszenia podaży witamin i składników mineralnych w nich zawartych. Pacjenci muszą pozostawać na bardzo restrykcyjnej diecie ze znacznym ograniczeniem tłuszczów długołańcuchowych przy wysokim udziale MCT. Zbilansowanie ich diety jest utrudnione ze względu na ich stan kliniczny, a u pacjenta z deficytem VLCAD dodatkowo ze względu na żywienie przez PEG, częste wymioty i ulewania oraz cechy alergii na białko mleka krowiego. Jego dieta będzie realizowana w oparciu o naturalne produkty dozwolone i uzupełniająco przez: Complete AminoAcid Mix - dostarczy 11% normy na białko, Paediatric Seravit - dostarczy 34% normy na Mg, 63% normy na Ca, 60% normy na P, 63% na J, 90% na Se itd., DocOmega - dostarczy 200 mg DHA.”

„Aktualnie refundowane technologie medyczne (Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) nie stanowią alternatywy dla opiniowanych preparatów, jako że mają inny skład lub profil wskazań do zastosowania, a więc nie mogą być użyte w leczeniu obu pacjentów.”

Import docelowy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: DocOmega, Complete Amino Acid Mix, Paediatric Seravit nie był przedmiotem oceny Agencji w przedmiotowym wskazaniu.

Zgoda na import docelowy była rozpatrywana w postaci postępowania Dojolvi (triheptanoina) we wskazaniu: deficyt białka trójfunkcyjnego. Stanowisko Rady Przejrzystości było negatywne. Główne argumenty decyzji przedstawiono poniżej:

„Konsultant Krajowa w dz. pediatrii metabolicznej jako obecnie stosowane technologie medyczne wskazuje ŚSSPŻ zawierające MCT takie jak: Monogen, Lipistart i olej MCT czy MCT Procal, Bebilon pepti MCT. Wg tej opinii, triheptanoina w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zastępować będzie wszystkie preparaty zawierające MCT o parzystej liczbie węgla w łańcuchu kwasów tłuszczowych. Olej MCT (MCT Oil) był wcześniej przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu i był sprowadzany w ramach importu dla wskazania deficyt MTP. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnie ze środków publicznych refundowany jest, w ramach programu lekowego, jeden preparat we wskazaniu deficyt białka trójfunkcyjnego (TFPD). Dwa ŚSSPŻ zawierające MCT, dostępne są w aptece na receptę m.in. we wskazaniu „zespoły wrodzonych defektów metabolicznych”, do którego można by zaliczyć wnioskowany deficyt TFP. Zgodnie z obwieszczeniem MZ Bebilon pepti MCT jest refundowany.”

2.2. Problem decyzyjny

Ocena zasadności zgody na import docelowy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego DocOmega, Complete Amino Acid Mix, Paediatric Seravit dla dwóch pacjentów z rozpoznaniem zaburzenia spalania tłuszczów pod postacią deficytu VLCAD i CACT w kontekście planowanego rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Dojovi (triheptanoina) i potrzeby klinicznej dostarczenia zbilansowanej diety właściwej dla przedmiotowego stanu choroby.

2.3. Problem zdrowotny

Problem zdrowotny dotyczy dwóch pacjentów, którzy mają ultrazadkie choroby VLCAD i CACT.

Zdaniem eksperta zastosowanie Dojolvi (triheptanoina) (co jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną, która ma szansę zahamować progresję choroby) wiąże się z koniecznością zmian w diecie pacjentów i wykluczenia dotychczasowych źródeł MCT, a tym samym znacznego zmniejszenia podaży witamin i składników mineralnych w nich zawartych. Pacjenci muszą pozostawać na bardzo restrykcyjnej diecie, której zbilansowanie jest utrudnione ze względu na ich stan kliniczny, a u pacjenta z deficytem VLCAD dodatkowo ze względu na żywienie przez PEG, częste wymioty i ulewania oraz cechy alergii na białko mleka krowiego. W związku z tym dieta tego pacjenta będzie realizowana w oparciu o naturalne produkty dozwolone i uzupełniająco przez: Complete AminoAcid Mix - dostarczy 11% normy na białko, Paediatric Seravit - dostarczy 34% normy na Mg, 63% normy na Ca, 60% normy na P, 63% na J, 90% na Se itd., DocOmega - dostarczy 200 mg DHA. Natomiast dieta drugiego pacjenta będzie uzupełniona przez DocOmega.

Deficyt VLCAD

Definicja

Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency – VLCAD) jest klinicznie podobny do deficytu LCHAD. Również należy do grupy zaburzeń zużytkowania wolnych kwasów tłuszczowych spowodowanych upośledzeniem ich utleniania wewnątrzmitochondrialnego (zaburzenia β -oksydacji kwasów tłuszczowych).

[Źródło: OT.4311.6.2019]

Etiologia i patogeneza

Deficyt VLCAD dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny. Jest on spowodowany mutacją w genie ACADVL (17p13.1). Mutacja w tym genie prowadzi do zaburzenia funkcji mitochondrialnej beta-oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

[Źródło: OT.4311.6.2019]

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny deficytu VLCAD jest zbliżony do obserwowanego w przypadku deficytu LCHAD. Objawy mogą pojawiać się we wczesnym okresie niemowlęcym, w późnym okresie niemowlęcym lub dzieciństwie. U pacjentów mogą wystąpić: hipoglikemia hipoketotyczna, dysfunkcja wątroby, kardiomiopatia, dysfunkcja wątroby bez kardiomiopatii. Objawy zaburzenia β -oksydacji kwasów tłuszczowych ujawniają się w okresach zwiększonego katabolizmu (infekcja, gorączka, stres) oraz niedostatecznego dopływu energii (wymioty, wysiłek fizyczny, nagła operacja).

[Źródło: OT.4311.6.2019]

Epidemiologia

Szacuje się, iż częstość występowania deficytu VLCAD wynosi ok. 1/40 000 do 1/110 000 żywych urodzeń. Na stronie internetowej orpha.net zamieszczono informację, iż na świecie zostało zareportowanych 400 przypadków deficytu VLCAD (nie podano okresu, w jakim zbierano powyższe dane). Częstość występowania deficytu w Niemczech wynosi 1/50 000.

[Źródło: OT.4311.6.2019]

Rokowanie

VLCADD może być śmiertelny, ale dzięki programom przesiewowym noworodków wyniki stają się lepsze dla wszystkich fenotypów. Rokowanie jest dużo korzystniejsze w przypadku łagodniejszych fenotypów pod warunkiem, że przestrzegane są zalecenia.

[Źródło: OT.4311.6.2019]

Deficyt CACT

Definicja

Deficyt translokazy karnityny, nazywany także niedoborem translokazy karnitynoacylokarnitynowej (ang. carnitine-acylcarnitine translocase, CACT, deficiency) ICD10: E71.4, to zagrażające życiu dziedziczne zaburzenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, objawiające się w okresie noworodkowym ciężką hipoglikemią hipoketotyczną, hiperamonemią, kardiomiopatią i zaburzeniem rytmu serca, zaburzeniem funkcji wątroby, osłabieniem mięśni szkieletowych i encefalopatią. Deficyt CACT jest chorobą rzadką.

[Źródło: OT.4311.6.2019]

Etiologia i patogenez

Niedobór CACT jest spowodowany wystąpieniem mutacji w genie SLC25A20 (3p21.31). CACT jest zlokalizowany na wewnętrznej błonie mitochondrialnej i odpowiada za wymianę karnityna/acylokarnityna przez tę błonę. Enzym ten jest kluczowym elementem cyklu karnitynowego, regulującego transport długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do wnętrza mitochondriów, gdzie następnie zachodzi beta-oksydacja tych kwasów. Wystąpienie łagodniejszego fenotypu jest możliwe w przypadku zachowania istotnej aktywności enzymatycznej zmutowanego białka.

[Źródło: OT.4311.6.2019]

Obraz kliniczny

Objawy u większości chorych z niedoborem CACT pojawiają się w pierwszych 48 godzinach życia. Najczęściej występuje wówczas hipoglikemia hipoketotyczna, hiperamonemia, kardiomiopatia wraz z zaburzeniami rytmu serca, uszkodzenie mięśni szkieletowych, zaburzenia czynności wątroby oraz hipotermia. Obserwuje się także objawy neurologiczne wraz z encefalopatią, padaczką i opóźnieniem rozwoju. Czasem choroba objawia się nagłą śmiercią niemowląt. Czasem występuje też rzadszy, ale łagodniejszy fenotyp, który objawia się w okresie niemowlęcym bądź we wczesnym dzieciństwie. Rozpoczyna się epizodami hipoglikemii hipoketotycznej i hiperamonemii, które są często indukowane poprzez okresy pozostawania na czczo lub poprzez przebieg innej choroby. Konieczne jest ścisłe przestrzeganie zakazu dłuższego przebywania na czczo (głodówki) oraz wprowadzenie diety o niskiej zawartości długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i uzupełnionej średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (medium-chain triglycerides, MCT). Jednakże, preparat MCT powinien zawierać jak najmniej kwasów tłuszczowych o długości łańcuch C10 i C12, ponieważ spożywanie znacznych ilości tych kwasów może prowadzić do dekompensacji metabolicznej.

[Źródło: OT.4311.6.2019, ORPHA 159]

Epidemiologia

Częstość występowania niedoboru CACT nie jest znana, do roku 2014 opisano mniej niż 60 przypadków wystąpienia tej choroby na świecie.

[Źródło: OT.4311.6.2019]

Rokowanie

Rokowanie w przypadku ciężkiego niedoboru CACT jest niepomyślne, większość chorych umiera przed osiągnięciem wieku 3 miesięcy. Natomiast pacjenci z łagodnym fenotypem mają zazwyczaj dobre rokowanie pod warunkiem przestrzegania zasad postępowania.

[Źródło: OT.4311.6.2019]

Alergia na białko mleka krowiego

Definicja

Nadwrażliwość pokarmowa definiowana jest przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej jako nieprawidłowa, opaczna, powtarzająca się reakcja na spożyty lub spożywany pokarm, który jest dobrze tolerowany przez osoby zdrowe.

[Źródło: OT.4230.14.2021]

Etiologia i patogenez

Mechanizm nadwrażliwości pokarmowej może mieć charakter immunologiczny (alergia pokarmowa) lub nieimmunologiczny (nietolerancja pokarmowa).

Zaburzenia immunologiczne w przebiegu alergii pokarmowej mogą mieć charakter IgE-zależny, IgE-niezależny oraz mieszany; możliwe są również reakcje krzyżowe. Rozwój alergicznej nadwrażliwości pokarmowej (alergii pokarmowej), podobnie jak innych chorób alergicznych, jest uwarunkowany współdziałaniem czynników genetycznych, środowiskowej ekspozycji na alergeny oraz niespecyficznych czynników, jak na przykład narażenie na dym tytoniowy, zanieczyszczenie powietrza czy infekcje.

Reakcje nadwrażliwości bez związku z mechanizmami immunologicznymi określa się jako niealergiczną nadwrażliwość pokarmową. Objawy kliniczne powstają w organizmie człowieka na drodze następujących

patomechanizmów nieimmunologicznych: defekty metaboliczne, reakcja pseudoalergiczna, farmakologiczna, toksyczna czy czynniki mikrobiologiczne.

[Źródło: OT.4230.14.2021]

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Obraz kliniczny reakcji IgE-zależnych obejmuje objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: wymioty, bóle brzucha, biegunka, świąd jamy ustnej i gardła, reakcje skórne w postaci pokrzywki czy obrzęku naczynioruchowego, objawy z dróg oddechowych, wśród których najczęstsze są objawy alergicznego nieżytu nosa i obturacja drzewa oskrzelowego. Mogą również występować zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego do wstrząsu anafilaktycznego włącznie. W przypadkach, w których objawy alergii nie są zależne od przeciwciał IgE obraz kliniczny jest mniej burzliwy. Objawy mają zwykle charakter podostry lub przewlekły, a ich występowanie jest prawdopodobnie związane z wydzielaniem cytokin zapalnych przez limfocyty T oraz komórki prezentujące antygeny.

Objawy z przewodu pokarmowego alergii pokarmowej poprzedzają często wystąpienie skórnych wyprysku atopowego, a następnie chorób alergicznych układu oddechowego (astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa). W większości przypadków objawy ustępują wraz z wiekiem, co wynika z rozwoju tolerancji immunologicznej. Ryzyko utrzymania alergii oraz ryzyko rozwoju uczulenia na kolejne alergeny jest wyższe w grupie dzieci, u których w okresie niemowlęcym rozpoznano IgE-zależną alergię na białka mleka krowiego.

Większość dzieci z nadwrażliwością pokarmową rozpoznaną i leczone w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym „wyrasta” z tej choroby (ok. 80% do 4.–5. roku życia). Nabywanie tolerancji pierwotnie szkodliwego pokarmu następuje szybciej i u większego odsetka chorych z nadwrażliwością pokarmową IgE niezależną niż u chorych, u których objawy chorobowe są wyzwalane z udziałem mechanizmu patogenetycznego IgE-zależnego (atopowego).

[Źródło: OT.4230.14.2021]

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Szacuje się, że odsetek niemowląt i dzieci z objawami alergii pokarmowej wynosi 6-8%, natomiast częstość alergii na białka mleka krowiego, potwierdzonych oceną immunologiczną i próbami eliminacyjnymi, wynosi 2-3%.

[Źródło: OT.4230.14.2021]

2.4. Liczebność populacji

Liczebność pacjentów jest trudna do oszacowania, ponieważ dwóch ekspertów wskazuje dwie różne liczby pacjentów z deficytem VLCAD i CACT.

Agencja przygotowując opracowanie analityczne dotyczące objęcia refundacją *Dojolvi (triheptanoina)* we wskazaniu: *deficyt białka trójfunkcyjnego* zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej. Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dokonane przez ekspertów klinicznych oraz źródła informacji. Dane zaczerpnięto z raportu [OT.4211.35.2021].

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

Ekspert/ Źródło danych	Oszacowanie
[Redacted]	Wg mojej wiedzy obecnie w Polsce rozpoznano deficyt białka trójfunkcyjnego u trzech pacjentów, z których jeden zmarł w wieku noworodkowym. Choroba jest ultrazadka; 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."
[Redacted]	Oceniam że maksymalnie kilku pacjentów w Polsce (dane z przesiewu noworodkowego na to wskazują, wyłącznie z lat 2017 do 21 wskazują na częstość 1 na 276000).

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Technologia oceniana

Produkty DocOmega, Complete Amino Acid Mix i Paediatric Seravit nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

W tabelach poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanych środkach spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego na podstawie informacji dostępnych na stronach internetowych producentów.

Należy zauważyć, iż produkt DocOmega zawiera mieszankę kwasu dokozaheksaenowego z węglowodanami, produkt Complete Amino Acid Mix stanowi dietę cząstkową zawierającą aminokwasy. Produkt Paediatric Seravit stanowi natomiast mieszankę witamin, minerałów i pierwiastków śladowych na bazie węglowodanów zawierającą śladowe ilości sodu, potasu i chlorku. Produkty przeznaczone są do żywienia dojelitowego.

Tabela 2. Informacje dotyczące ocenianej technologii – DocOmega

Nazwa produktu (substancja czynna)	DocOmega		
Skład jakościowy i ilościowy	Opakowanie DocOmega 120 g zawiera 30 saszetek, każda saszетка zawiera 250 mg sproszkowanej mieszanki DHA (kwas dokozaheksaenowy) na bazie węglowodanów.		
Postać farmaceutyczna	Proszek		
Producent	Vitaflor		
Zarejestrowane wskazania	Produkt DocOmega jest przeznaczony do postępowania dietetycznego w przypadku wrodzonych wad metabolizmu		
Dawkowanie	Dawkowanie jest zależne od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta i należy ustalić je z lekarzem lub dietetykiem.		
Wytyczne dotyczące stosowania	DocOmega może być stosowany na kilka sposobów: - zmieszany z substytutem białka, - dodany do diet modułowych - rozpuszczony w wodzie - dodany do innej dozwolonej żywności lub napojów		
Zawartość	Makroskładniki	Zawartość w 100 g	Zawartość w 1 saszetce (4g)
	Kaloryczność (kJ/kcal)	1858/441	74/18
	Tłuszcze (g)	12	0,5
	w tym nasycone	4,3	0,17
	DHA (mg)	5 000	200
	Węglowodany (g)	79	3,2
	w tym cukry (g)	7,3	0,3
	Białka	3,1	0,1
	Sól	0,5	0,02
	Witaminy i minerały		
	Witamina C (mg)	700	28
	Sód (mg/mmol)	180/7,7	7,2/0,3
	Chlorki (mg/mmol)	100/2,8	4,0/0,1
	Potas (mg/mmol)	270/6,8	10,8/0,3
	Wapń (mg/mmol)	70/1,8	2,8/0,1
Fosfor (mg/mmol)	160/5,1	6,4/0,2	
Ważne informacje	Produkt może być podawany jedynie pacjentom z udowodnioną wrodzoną wadą metabolizmu pod ścisłym nadzorem medycznym.		

	<p>Odpowiedni do stosowania od urodzenia.</p> <p>Niemowlęta poniżej 12 miesięcy: po sporządzeniu roztworu lub dodaniu produktu do mieszanki dla niemowląt, zużyć natychmiast i wrzucić resztki w ciągu 1 godziny.</p> <p>Produkt nie może stanowić jedyne źródła pożywienia.</p> <p>Wyłącznie do stosowania dojelitowego.</p> <p>Zawiera białka mleka.</p>
--	--

Tabela 3. Informacje dotyczące ocenianej technologii – Complete Amino Acid Mix

Nazwa produktu (substancja czynna)	Complete Amino Acid Mix		
Skład jakościowy i ilościowy	Sproszkowana mieszanka aminokwasów, puszka 200 g		
Postać farmaceutyczna	Proszek		
Producent	Nutricia		
Zarejestrowane wskazania	Do postępowania dietetycznego w stanach wymagających suplementacji białka w postaci aminokwasów m.in. w ciężkich przypadkach nieprawidłowego wchłaniania lub alergii		
Dawkowanie	Dawkowanie jest zależne od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta i należy ustalić je z lekarzem lub dietetykiem.		
Wytyczne dotyczące stosowania	Mieszankę można podawać jako napój lub papkę. Sugerowane rozcieńczenie to 1 do 20 tj. 5 g proszku na 100 ml wody. Przepisaną ilość produktu należy wymieszać z zimną wodą do uzyskania papki i uzupełnić do wymaganej objętości wodą. Jeśli produkt podawany jest w postaci papki należy w tym czasie podawać wodę lub rozcieńczone napoje. Do produktu Complete Amino Acid Mix można dodać aromatyzowane produkty firmy Nutricia w celu nadania smaku. Nie zaleca się aromatyzowania produktów u dzieci poniżej 6. m.ż. Po rozpuszczeniu produkt powinien być przechowywany w lodówce nie dłużej niż 24 godz. od momentu przygotowania. Należy zamieszać lub wstrząsnąć bezpośrednio przed podaniem.		
Zawartość	Makroskładniki	Zawartość w 100 g	Zawartość w 5 g
	Kaloryczność (kJ/kcal)	1394/328	697/164
	Białko (g)	82	4,1
	w tym azot (g)	13,9	0,7
	Białko (% całkowitej kaloryczności)	100	100
	Aminokwasy		
	L-alanina (g)	35	0,18
	L-arginina (g)	7,66	0,38
	Kwas L-asparaginowy	6,39	0,32
	L-cystyna	2,4	0,12
	Glicyna	6	0,3
	L-glutamina	0,7	0,04
	L-histydyna	4,38	0,22
	L-izoleucyna	5,95	,3
	L-leucyna	10,22	0,51
	L-lizyna	7,55	0,38
	L-metionina	1,65	0,08
	L-feniloalanina	4,5	0,23
	L-prolina	7	0,35
	L-seryna	4,29	0,21
	L-treonina	5	0,25
	L-tryptofan	2	0,1
	L-tyrozyna	4,3	0,22
L-walina	6,5	0,33	

	Inne informacje		
	Osmolalność w roztworze (1:200) (mOsm/kg H ₂ O)	-	360
Ważne informacje	Zdrowie niemowlęta zależy od należytego przestrzegania instrukcji przygotowania i stosowania. Niewłaściwe przygotowanie może skutkować chorobą dziecka. Przygotowując pokarm należy postępować zgodnie z instrukcją.		

Tabela 4. Informacje dotyczące ocenianej technologii – Paediatric Seravit

Nazwa produktu (substancja czynna)	Paediatric Seravit		
Skład jakościowy i ilościowy	Sproszkowana mieszanka witamin, minerałów i pierwiastków śladowych na bazie węglowodanów zawierająca śladowe ilości sodu, potasu i chlorku, puszcza 200 g. Produkt dostępny jest w dwóch wariantach: bez smaku i o smaku ananasowym		
Postać farmaceutyczna	Proszek		
Producent	Nutricia		
Zarejestrowane wskazania	Do postępowania dietetycznego u niemowląt i dzieci na ograniczonych dietach terapeutycznych wymagających suplementacji witamin, minerałów i pierwiastków śladowych.		
Przeciwwskazania	Produkt nie powinien stanowić jedyne źródła żywienia. Nie nadaje się do stosowania u niemowląt i dzieci poniżej 3 roku życia ze względu na substancje słodzące (dot. smaku ananasowego).		
Dawkowanie	Dawkowanie jest zależne od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta i należy ustalić je z lekarzem lub dietetykiem. Dzienna porcja produktu powinna być podzielona na równe porcje i rozłożona na w ciągu dnia. Sugerowane spożycie w przypadku, gdy produkt jest głównym źródłem żywienia (g/dzień): 0-6 mies. 10,6 12 mies.: 15,1 3 lata: 15,4 10 lat: 25,11 Do 18 lat: 35-50. Sugerowane spożycie może wymagać zmniejszenia, jeśli witaminy, minerały czy pierwiastki dostarczane są w diecie z innych źródeł.		
Wytyczne dotyczące stosowania	Każda płaska miarka zawiera ok. 5 g proszku. Sugerowane rozcieńczenie to 1 do 5 (tj. 15g proszku + 75 ml wody)		
Zawartość	Makroskładniki	Zawartość w 100 g	Zawartość w 15 g
	Kaloryczność (kJ/kcal)	1246/293	187/44
	Białko (g)	0	0
	Węglowodany (g)	75	11,3
	Cukry (g)	5,9	0,88
	Tłuszcze	0	0
	Błonnik	0	0
	Witaminy		
	Witamina A (µg)	3200	480
	Witamina D (µg)	100	15
	Witamina E (µg)	54,2	8,13
	Witamina K (µg)	108	16,2
	Tiamina (mg)	3,20	0,48
	Ryboflawina (mg)	4,4	0,66
	Niacyna (mg)	41	6,15
	Kwas pantotenowy (mg)	24,0	-
Witamina B6 (mg)	3,6	0,54	
Kwas foliowy (µg)	600	90	

	Folian (µg)	1000	150
	Witamina B12 (µg)	9	1,35
	Biotyna (µg)	120	18,0
	Witamina C (mg)	400	60,0
	Minerały		
	Sód (mg/mmol)	<40 / <1,7	<6,0 / <0,26
	Potas (mg/mmol)	<30 / <0,8	<4,5 / <0,12
	Chlorki (mg/mmol)	<30 / <0,8	<4,5 / <0,12
	Wapń (mg/mmol)	2750 /68,6	413 /10,3
	Fosfor (mg/mmol PO ₄)	1850 / 59,7	278 / 8,96
	Magnez (mg/mmol)	500 /20,6	75 / 3,09
	Żelazo (mg)	50	7,5
	Cynk (mg)	36	5,4
	Miedź (mg)	4,2	0,63
	Mangan (mg)	1,6	0,24
	Mol bden (µg)	108	16,2
	Selen (µg)	137	20,5
	Chrom (µg)	90	13,5
	Inne informacje żywieniowe		
	Potencjalne obciążenie nerek substancją rozpuszczoną (mOsmol/l)	106	106
	Osmolalność (mOsmol/l)	450	450
	Cholina (mg)	1250	188
	Inozytol (mg)	700	105
	Osmolalność (mOsmol/kg H ₂ O)	510	510
Ważne informacje	<p>Produkt może być podawany jedynie pod ścisłym nadzorem medycznym.</p> <p>Produkt nie nadaje się do użytku pozajelitowego.</p> <p>Produkt nie może stanowić jedyne źródła pożywienia.</p> <p>Odpowiedni do stosowania u niemowląt i dzieci.</p>		

3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ na potrzeby niniejszego opracowania, do Ministerstwa Zdrowia nie wpłynęły dotychczas żadne wnioski z prośbą o sprowadzenie analizowanych produktów, tym samym produkty te nie były sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach.

3.3. Alternatywne technologie medyczne

Zdaniem eksperta, aktualnie refundowane technologie medyczne (Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) nie stanowią alternatywy dla opiniowanych preparatów, jako że mają inny skład lub profil wskazań do zastosowania, a więc nie mogą być użyte w leczeniu obu pacjentów.

4. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad analizą dnia 10 grudnia 2021 r. wysłano prośbę do czterech ekspertów o przedstawienie stanowisk w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych przedmiotowych śsspż. Do dnia 30 grudnia 2021 r. nie otrzymano opinii eksperckich. W toku wymiany korespondencji mailowej z Konsultantem Krajowym w dziedzinie pediatrii metabolicznej, który jest również lekarzem prowadzącym, uzyskano dodatkowe informacje dotyczące przebiegu leczenia wnioskowanych pacjentów wraz z wyjaśnieniem zasadności stosowania u nich: DocOmega, Complete Amino Acid Mix i Paediatric Seravit. Szczegóły zamieszczono w podrozdziale 2.1.Korespondencja w sprawie.

5. Rekomendacje kliniczne i finansowe dot. ocenianej technologii medycznych

5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniu 20.12.2021 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>).
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>).
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>).
- 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/>).
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search).
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>).
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov).
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com. Wyszukiwanie wytycznych ograniczono do ostatnich 5 lat (2017-2021).

- Zaburzenia metabolizmu kwasów tłuszczowych – VLCAD, CACT

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty wytycznych odnoszących się do zaburzeń metabolizmu kwasów tłuszczowych (polskie Zalecenia dietetyczne z 2020 r., brytyjskie BIMDG 2020, światowe SERN I GMDI 2019). Wytyczne zalecają, aby w deficycie VLCAD u niemowląt stosować specjalne mieszanki niskotłuszczowe wzbogacone MCT. Natomiast u starszych dzieci rekomenduje się dietę z ograniczeniem długołańcuchowych tłuszczów, zmodyfikowaną o MCT (mieszanki lub olej). W przypadku deficytu CACT, konieczne jest przestrzeganie zakazu dłuższego przebywania na czczo (głodówki) oraz wprowadzenie diety o niskiej zawartości długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, uzupełnionej średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (ang. medium-chain triglycerides, MCT). W wytycznych, wskazano, iż aby uniknąć deficytów niezbędnych kwasów tłuszczowych u dzieci ograniczających spożycie LCT i suplementujących MCT wskazane jest przyjmowanie środków spożywczych zawierających kwas arachidonowy (ARA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA). W przypadku gdy suplementacja DHA jest niezbędna, zalecane dawki dla dzieci wynoszą 60 mg/dzień lub 100 mg/dzień w zależności od wieku.

- Alergia na białka mleka krowiego

Wszystkie wytyczne dotyczące stosowania mieszanek mlekozastępczych u dzieci z alergią na białko mleka krowiego potwierdzają zasadność stosowania preparatów mlekozastępczych opartych na mieszaninie aminokwasów (AAF).

Zgodnie z informacjami zawartymi we wszystkich odnalezionych rekomendacjach, produkty mlekozastępcze o wysokim stopniu hydrolizy (EHF) są dobrze tolerowane przez większość niemowląt i dzieci (90%). Natomiast u dzieci z ciężkimi objawami alergii lub u których stosowanie EHF jest nieskuteczne, zaleca się przejście na produkty mlekozastępcze oparte na mieszaninie aminokwasów (AAF). W wytycznych nie odniesiono się do produktów cząstkowych stosowanych w przypadku konieczności dodatkowego wykluczenia niektórych składników diety.

Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zaburzenia metabolizmu kwasów tłuszczowych	
Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska)	<p>Zalecenia dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych</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 (Vitafo), Monogen (Nutricia), Portagen (Mead Johnson), Bebilonpepti 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><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>
BIMDG 2020 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne leczenie noworodków z rodzinną historią zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych (w tym LCHAD, VLCAD, CPT I, CACT)</p> <p>Leczenie zwykle obejmuje dietę niskotłuszczową, częste karmienie i dostarczanie dużej ilości glukozy podczas ostrej fazy choroby, doustnie lub dożylnie. Trójglicerydy o średniej długości łańcucha (MCT) są korzystne w przypadku niedoborów LCHAD i VLCAD. Karmienie piersią jest przeciwwskazane w przypadku niedoborów białka trójfunkcyjnego m.in. w CACT. 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><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>
SERN i GMDI 2020 (ogólnoświatowe)	<p>VLCAD – wytyczne żywieniowe</p> <p>Terapia niedoboru VLCAD zależy od stopnia niedoboru enzymu i zazwyczaj opiera się na ograniczeniu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w diecie, suplementacji średniołańcuchowych triglicerydów oraz un kaniu zbyt długich przerw w jedzeniu.</p> <p>Wszyscy chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem VLCAD powinni unikać długotrwałych przerw w jedzeniu, bez względu na ciężkość choroby. Sugerowana przerwa pomiędzy posiłkami jest różna w zależności od wieku pacjenta. Noworodki powinny być karmione w odstępach 3-4 godzinnych. Przerwa nocna w żywieniu niemowląt w wieku 9-12 miesięcy powinna mieścić się w zakresie 8-10 godzin. Maksymalna przerwa nocna u dzieci powyżej 12 miesięcy powinna mieścić się w zakresie 10-12 godzin. Dorośli powinni przed snem spożywać przekąskę zawierającą węglowodany złożone. Zalecana jest suplementacja średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT).</p> <p>W przypadku podejrzenia deficytu VLCAD u niemowląt należy zachować środki ostrożności do czasu potwierdzenia diagnozy. Niemowlęta asymptomatyczne mogą być karmione piersią lub mlekiem modyfikowanym bez jednoczesnej suplementacji MCT, jeśli są przestrzegane odpowiednie środki ostrożności. Dzielne spożycie białka u osób z deficytem VLCAD powinno być wyższe niż to zalecane dla wieku. Przy ustalaniu zaleceń żywieniowych dotyczących składu tłuszczu w diecie należy wziąć pod uwagę wiek, ciężkość choroby i historię kliniczną pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przy ustalaniu diety należy dążyć do osiągnięcia odpowiedniego do wieku dziennego spożycia tłuszczów, jednak go nie przekraczać. • U osób z łagodną postacią deficytu VLCAD, nie ma potrzeby zamiany w diecie LCT na MCT, dopóki pacjent pozostaje asymptomatyczny. • U osób z umiarkowaną postacią deficytu VLCAD, spożycie LCT powinno wynosić 15-30% dziennego zapotrzebowania energetycznego w zależności od wieku, stopnia ciężkości choroby oraz historii klinicznej pacjenta. • U osób z ciężką postacią deficytu VLCAD, spożycie LCT powinno być ograniczone do 10-15% dziennego zapotrzebowania energetycznego w zależności od wieku, stopnia ciężkości choroby oraz historii klinicznej pacjenta. • Ograniczenie dziennego spożycia LCT poniżej 10% może nie przynieść dodatkowej korzyści klinicznej, nawet u osób z ciężkim fenotypem. • Po określeniu zapotrzebowania pacjenta na LCF należy dodać do diety suplementację MCT by pokryć całkowite zapotrzebowanie na tłuszcze.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Karmienie piersią powinno być podtrzymywane u dzieci z deficytem VLCAD z uwzględnieniem następujących wskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U asymptomatycznych dzieci z łagodną postacią deficytu VLCAD dozwolone jest karmienie piersią bez suplementacji MCT, tak długo, dopóki mleko kobiece pokrywa zapotrzebowanie energetyczne oraz przybieranie dziecka na masie jest prawidłowe. • Dzieci z umiarkowaną postacią deficytu VLCAD, bez objawów choroby mogą być karmione mlekiem kobiecym. Warto rozważyć suplementację środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia żywieniowego ubogimi w LCT i bogatymi w MCT. • U dzieci z ostrym deficytem VLCAD, u których nie występują objawy, podstawowym źródłem pożywienia powinny być preparaty medyczne ubogie w LCT i bogate w MCT. • U dzieci z objawami deficytu VLCAD w zależności od nasilenia objawów można rozważyć częściowe karmienie mlekiem kobiecym w połączeniu z suplementacją środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego ubogich w LCT i jednocześnie bogatych w MCT. • Jeśli karmienie piersią zostało przerwane podczas dekompensacji metabolicznej, należy rozważyć ponowne wprowadzenie karmienia piersią po ustabilizowaniu stanu dziecka oraz gdy mleko matki pokrywa zapotrzebowanie energetyczne dziecka. • Należy rozważyć, dostosowane do wieku i stopnia ciężkości choroby ograniczenie LCF w diecie z jednoczesną suplementacją niezbędnych kwasów tłuszczowych. Należy zwracać uwagę na źródła tłuszczu, aby umożliwić dostarczenie właściwej ilości niezbędnych, nienasyconych kwasów tłuszczowych w diecie. • Aby uniknąć deficytów niezbędnych kwasów tłuszczowych u dzieci ograniczających spożycie LCT i suplementujących MCT wskazane jest przyjmowanie środków spożywczych zawierających kwas arachidonowy (ARA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA). • Dla osób wymagających dodatkowych źródeł niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych w celu normalizacji profili kwasów tłuszczowych, do diety należy dodać źródła pokarmu, w tym oleje o wyższych stężeniach kwasu linolowego (LA) i kwasu α-linolenowego (ALA). • Spożycie kwasu linolowego powinno stanowić 3–6% całkowitego zapotrzebowania energetycznego, a kwasu α-linolenowego 0,5–1,2% całkowitej energii dla normalizacji profili niezbędnych kwasów tłuszczowych w osoczu lub czerwonych krwinkach. • Jeśli stężenie DHA w osoczu jest nieprawidłowe mimo modyfikacji diety, należy rozważyć suplementację DHA. • Jeśli suplementacja DHA jest niezbędna, zalecane dawki dla dzieci wynoszą 60 mg/dzień lub 100 mg/dzień w zależności od wieku. <p>Suplementacja niegotowaną skrobią kukurydzianą w nocy nie jest wskazana w leczeniu deficytu VLCAD, ponieważ hipoglikemia nie rozwija się u asymptomatycznych pacjentów, jeśli unika się wysiłku fizycznego i głodówek oraz pokrywane jest dzienne zapotrzebowanie energetyczne. Aby zapobiec długiemu okresowi głodu zalecane są złożone węglowodanowe przekąski. U osób z ciężkim fenotypem choroby, nietolerujących długiego głodzenia w nocy zalecane jest wdrożenie nocnego karmienia dojelitowego, w sytuacji, gdy węglowodanowa przekąska nie jest wystarczająca.</p> <p><i>Sila zaleceń: brak informacji</i> Konflikt interesów: brak informacji</p>
Alergia na białka mleka krowiego	
HCPMSEMO 2021	<p><u>Rekomendacje dotyczące przepisywania formuł specjalistycznych dla niemowląt – alergia na białko mleka krowiego (BMK)</u></p> <p><u>Postępowanie – niemowlęta karmione piersią</u></p> <p>Zaleca się kontynuowanie karmienia piersią. Mleko matki pozostaje optymalnym wyborem dla większości niemowląt z alergią na BMK. W przypadku utrzymywania się objawów alergii zaleca się odstawienie mleka matki na okres 4 tyg. (minimum 2 tyg.) oraz wizytę u dietetyka w celu ustalenia diety eliminacyjnej u matki, aby całkowicie wykluczyć z diety wszystkie źródła białka mleka krowiego.</p> <p>Zaleca się, aby matki karmiące piersią, będące na diecie bezmlecznej stosowały suplementację wapniem w dawce 700-1000 mg dziennie zgodnie z zaleceniami dietetyka, a także witaminą D w dawce 10 mcg (400 jednostek).</p> <p>W przypadku gdy kobieta karmiąca piersią nie chce lub nie może stosować diety bezmlecznej zaleca się przepisanie niemowlętom mieszanki o znacznym stopniu hydrolizy EHF (ang. <i>extensively hydrolysed</i>). Jeżeli mieszanki EHF nie są tolerowane lub nie nastąpi poprawa po okresie próbnym stosowania EHF trwającym 4 tygodnie, należy przepisać preparat aminokwasowy (AAF – ang. amino acid formula).</p> <p><u>Postępowanie – niemowlęta karmione mieszanką</u></p> <p>Pierwszym wyborem powinny być mieszanki o wysokim stopniu hydrolizy (EHF). Mieszanki elementarne (AAF) nie są zalecane jako mieszanki pierwszego wyboru. U pacjentów, u których w przeszłości występowała reakcja anafilaktyczna na mleko krowie, AAF należy rozpocząć w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, z natychmiastowym skierowaniem do opieki specjalistycznej. Tylko 10% niemowląt z alergią na BMK powinno wymagać leczenia z AAF.</p> <p>Jeśli objawy nie ustąpią w ciągu pierwszych 4 tygodni oraz jeśli podejrzewa się krzyżową alergię pokarmową</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>lub jeśli występuje spowolnienie wzrostu, zaleca się skierowanie do specjalistycznej opieki medycznej celem konsultacji.</p> <p>Produkty wymieniane w rekomendacji:</p> <p>EHF – Alimentum, Aptamil Pepti 1, Aptamil Pepti 2, SMA Althera (zielony)</p> <p>EHF w opiece wtórnej (przy zaburzonej wchłanianiu i objawami żołądkowo-jelitowymi) – Aptamil Pepti Syneo, Nutramigen 1 with LGG, Nutramigen 2 with LGG, Pepti – Junior, Pregestimil Lipil (żółty)</p> <p>AAF – EleCare, Neocate LCP, Nutramigen Puramino, SMA Alfamino, Neocate Syneo (żółty)</p> <p>Preparatów sojowych (SMA Wysoy) nie należy stosować u dzieci poniżej 6. miesiąca życia ze względu na wysoką zawartość fitoestrogenów i ryzyko, że niemowlęta z alergią na BMK mogą rozwinąć krzyżową alergię na soję.</p> <p><u>Rodzaj zaleceń:</u> zielony – produkt odpowiedni do przepisania i stosowania w podstawowej lub specjalistycznej opiece zdrowotnej i kontynuacji w podstawowej opiece zdrowotnej; żółty – produkt odpowiedni do przepisania tylko przez specjalistów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
GGC NHS 2020	<p>Preparaty hypoalergiczne do stosowania u dzieci z alergią na białko mleka krowiego</p> <ul style="list-style-type: none"> Mieszanki o wysokim stopniu hydrolizy (EHF) są zalecanym wyborem terapeutycznym i są tolerowane przez większość niemowląt i dzieci (90%) z alergią na białka mleka krowiego (Aptamil Pepti1 (preferowana), Similac Powder dla niemowląt wymagających mieszanek bezlaktozowych). EHF dla niemowląt w wieku > 6 miesięcy: Aptamil Pepti 2 Mieszanki AAF zamiast EHF powinny być przepisywane wyłącznie biorąc pod uwagę historię choroby oraz rodzaj i kombinację objawów alergii w wywiadzie. AAF powinny być przepisywane w przypadkach niepowodzenia terapii mieszkankami EHF, u dzieci z zaburzeniami wzrostu, w szczególności z objawami wielonarządowymi (ze strony przewodu pokarmowego i/lub skóry) i anafilaksją (Neocate LCP Powder (preferowana), SMA Alfamino, Nutramigen Puramino) <p>Mieszanki sojowe nie są rekomendowane u dzieci poniżej 6 miesiąca życia ze względu na wysoką zawartość fitoestrogenów. Sojowe mleko modyfikowane można stosować w przypadku podejrzenia alergii na BMK u dzieci w wieku > 6 miesięcy, jeśli w wywiadzie nie stwierdzono reakcji na produkty sojowe.</p> <p><u>Rodzaj zaleceń:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
ASCIA 2020 (Australia i Nowa Zelandia)	<p>Zalecenia dotyczące stosowania substytutów mleka w alergii na mleko krowie</p> <p>Preparaty EHF wskazane jako preparaty pierwszego wyboru w postępowaniu dietetycznym u dzieci z alergią na białko mleka krowiego. Wymieniane preparaty dostępne w Australii i Nowej Zelandii: Aptamil Allerpro SYNEO 1, 2 i 3, Aptamil Gold+ Pepti-Junior, Alfare (< 6 mies. życia).</p> <p>Preparaty AAF zalecane są w przypadku wystąpienia anafilaksji w wywiadzie, eozynofilowego zapalenia przełyku oraz gdzie podczas stosowania preparatów EHF objawy alergii nie ustępują. Wymieniane preparaty dostępne w Australii i Nowej Zelandii: Neocate Gold, LCP i SYNEO, Elecare, Elecare LCP, Alfamino (dzieci poniżej 12 miesiąca życia); Neocate Junior, Neocate Junior Vanilla, Elecare Vanilla, Alfamino Junior (dzieci powyżej 12 miesiąca życia).</p> <p>Zalecenia w przypadku alergii IgE-niezależnej i IgE-zależnej</p> <p>Preparaty w pierwszej linii: preparaty EHF (u dzieci poniżej 6 miesiąca), preparaty sojowe (u dzieci powyżej 6 miesiąca, prawidłowo przybierających na masie i nieuczulonych na soję), preparaty na bazie ryżu (jeżeli dziecko nie jest uczulone na ryż); w drugiej linii: preparaty EHF lub AAF; w trzeciej linii: preparaty AAF;</p> <p>Zalecenia w przypadku alergii z epizodem anafilaksji w wywiadzie</p> <p>Preparaty AAF, preparaty sojowe (u dzieci powyżej 6 miesiąca) lub preparaty na bazie ryżu w przypadku braku alergii na soję lub ryż;</p> <p>Zalecenia w zespole zapalenia jelita wywołany białkami pokarmowymi</p> <p>W pierwszej linii: preparaty EHF (u dzieci poniżej 6 miesiąca), preparaty sojowe (u dzieci powyżej 6 miesiąca) lub preparaty na bazie ryżu w przypadku braku alergii na soję lub ryż; w drugiej linii: preparaty AAF lub EHF; w trzeciej linii: AAF;</p> <p>Zalecenia w eozynofilowym zapaleniu przełyku – preparaty AAF.</p> <p><u>Siła dowodów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
Greater Manchester 2020 / Pan-Mersey NHS 2020	<p>Rekomendacje dotyczące przepisywania formuł specjalistycznych dla niemowląt – alergii na mleko krowie (CMA) w podstawowej opiece zdrowotnej</p> <p>Mieszanki EHF są odpowiednie do stosowania u około 90% dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Preparatów EHF nie należy stosować w przypadku epizodu anafilaksji w wywiadzie lub u chorych z ciężką postacią alergii. Wśród preparatów EHF wymieniono: Aptamil Pepti 1, Aptamil Pepti 2, Nutramigen LGG 1, Nutramigen LGG 2, Similac Alimentum, SMA Althera.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zastosowania produktów AAF może wymagać około 10% dzieci. Zalecane są one wyłącznie w przypadku wystąpienia epizodu anafilaksji w przeszłości i/lub objawów alergii o bardzo ciężkim nasileniu oraz przy braku ustąpienia objawów alergii po zastosowaniu EHF. Wymienione preparaty AAF: Neocate LCP, Nutramigen PURAMINO, SMA Alfamino.</p> <p>Nie zaleca się stosowania m.in. mleka koziego, owczego ze względu na ryzyko alergii krzyżowej z BMK. U dzieci z alergią na BMK nie należy stosować mieszanek mlekozastępczych o częściowym stopniu hydrolizy białek mleka krowiego.</p> <p><u>Siła dowodów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
IAP 2020	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia alergii na białka mleka krowiego</u></p> <p>Dzieci karmione piersią</p> <p>Alergia na białka mleka krowiego u niemowląt karmionych wyłącznie piersią zazwyczaj jest łagodna. U większości dzieci nie stwierdza się anemii i zaburzeń rozwoju. Zaleca się kontynuowanie karmienia piersią do co najmniej 6 miesięcy życia, a matce zaleca się unikanie w swojej diecie mleka krowiego i wszelkich produktów mlecznych (ser, jogurt, paneer, masło, ghee) oraz pokarmów zawierających mleko. Dieta eliminacyjna matki jest utrzymywana przez 3 do 6 dni u dzieci z alergią IgE-zależną. W przypadku mechanizmu niezależnego od IgE-dieta eliminacyjna powinna trwać 2 tygodnie u dzieci bez atopii i 4 tygodnie u dzieci z atopowym zapaleniem skóry lub alergicznym zapaleniem jelita grubego. W czasie stosowania diety eliminacyjnej niezbędna jest suplementacja wapniem (1000 mg dziennie w dawkach podzielonych).</p> <p>Dzieci karmione częściowo sztucznie</p> <p>U dzieci <6 mies. życia z łagodnymi lub umiarkowanymi objawami zalecane jest stosowanie EHF. U dzieci > 6 mies. życia mogą być stosowane produkty sojowe.</p> <p>Postępowanie przy alergii IgE-zależnej</p> <ul style="list-style-type: none"> – w łagodnej lub umiarkowanej postaci alergii – preparaty EHF (pierwsza linia), preparaty AAF (druga linia – w przypadku braku odpowiedzi na EHF); – w ciężkiej postaci alergii – preparaty AAF. <p>Dietę eliminacyjną należy kontynuować przez co najmniej rok.</p> <p>Postępowanie przy alergii IgE-niezależnej</p> <ul style="list-style-type: none"> – w łagodnej lub umiarkowanej postaci alergii u dzieci < 6 miesięcy – preparaty EHF (pierwsza linia), preparaty AAF (druga linia); – w ciężkiej postaci alergii < 6 mies. życia – preparaty AAF; <p>w łagodnej lub umiarkowanej postaci alergii u dzieci > 6 miesięcy – preparaty sojowe (pierwsza linia), preparaty EHF (druga linia).</p> <p><u>Siła dowodów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
South East London NHS 2019	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku alergii na białka mleka krowiego w podstawowej opiece zdrowotnej</u></p> <p>Preparaty EHF wskazane są jako preparaty pierwszego wyboru w postępowaniu dietetycznym u dzieci i niemowląt z alergią na BMK. W przypadku braku poprawy po zastosowaniu co najmniej dwóch mieszanek EHF zaleca się przejście na mieszanki AAF.</p> <p>AAF powinien być przepisywany tylko w przypadku ciężkiej alergii IgE-zależnej, zapalenia jelit, zaburzenia wzrostu, alergii wielopokarmowych, ciężkiego wyprysku alergicznego o wczesnym początku podczas okresu karmienia piersią, u niemowląt karmionych piersią z objawami alergii pomimo diety eliminacyjnej matki lub w przypadku braku poprawy po 4 tygodniach stosowania mieszanek EHF. Tylko 10% niemowląt z CMPA wymaga leczenia AAF.</p> <p>Mieszanki sojowe nie powinny być stosowane u dzieci poniżej 6 miesięcy życia ze względu na wysoką zawartość fitoestrogenów.</p> <p>Produkty wymieniane w rekomendacji:</p> <p>Mieszanki EHF: Similac Alimentum, Aptamil Pepti 1, Aptamil Pepti 2, Nutramigen 1 LGG, Nutramigen 2 LGG, Althera, Nutramigen 3 LGG (dzieci >1 r. ż.)</p> <p>Mieszanki AAF: SMA Alfamino, Neocate LCP, Nutramigen Puramino, Neocate Syneo, Neocate Junior (mieszanka AAF o wysokiej kaloryczności)</p> <p><u>Klasa rekomendacji:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
Lancashire NHS 2017	<p><u>Zalecenia dotyczące przepisywania mieszanek specjalistycznych dla niemowląt – alergii na białko mleka krowiego</u></p> <p>Karmienie piersią stanowi najlepszą formę żywienia niemowląt.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Preparaty EHF uznaje się jako właściwy wybór w przypadku większości niemowląt z alergią na BMK (90%). Wymieniane preparaty dostępne w Wielkiej Brytanii: Similac Alimentum, Aptamil Pepti 1, Aptamil Pepti 2, SMA Althera.</p> <p>Preparaty AAF zalecane są wyłącznie w przypadku wystąpienia epizodu anafilaksji w wywiadzie i/lub objawów alergii o bardzo ciężkim nasileniu oraz w przypadku braku poprawy po zastosowaniu preparatów EHF. Wymieniane preparaty dostępne w Wielkiej Brytanii: SMA Alfamino, Neocate LCP, Nutramigen PURAMINO.</p> <p>Preparaty rekomendowane w zależności od odpowiedzi organizmu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – łagodne lub umiarkowane objawy IgE-niezależne – preparaty EHF; – ciężkie objawy IgE-niezależne – preparaty AAF; – łagodne lub umiarkowane objawy IgE-zależne – preparaty EHF (pierwszy wybór), ewentualnie preparaty AAF, jeśli preparat EHF nie jest akceptowany; – ciężkie objawy IgE-zależne – preparaty AAF. <p><u>Klasa rekomendacji:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>

Skróty: AAF – preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów (ang. amino acid formula); BMK – białka mleka krowiego; EHF – preparat mlekozastępczy o wysokim stopniu hydrolizy (ang. extensively hydrolysed formula); ACR - American College of Radiology, AGE – amerykańska grupa ekspertów, BDA – British Dietetic Association, EMID – European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases, MCT – medium chain triglycerides – triglicerydy o średniej długości łańcucha

5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów DocOmega, Complete Amino Acid Mix, Paediatric Seravit przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.12.2021 r. przy wykorzystaniu pełnych lub skróconych nazw analizowanych produktów. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dla analizowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu w dniu 30.12.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie publikacji w bazie Medline via PubMed. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie spełniające wymogi włączenia do raportu: Norris 2021.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy z VLCAD i CACT	Inne jednostki chorobowe.
Interwencja	DocOmega lub inne produkty zawierające kwas dokozaheksaenowy	-
Komparatory	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w analizowanych wskazaniach.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki leku.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne badań RCT, • Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, • Badania kliniczne bez randomizacji, • Przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych, • Badania obserwacyjne, • Serie przypadków • Opisy przypadków <p>W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy będą kwalifikowane badania o najwyższej jakości.</p>	Publikacje poglądowe, opisy przypadków.
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	Abstrakty konferencyjne, publikacje w językach innych niż polski i angielski.

Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy z alergią na białka mleka krowiego wymagający ograniczenia długołańcuchowych kwasów tłuszczowych	Inne jednostki chorobowe.
Interwencja	Complete Amino Acid Mix	-
Komparatory	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w analizowanych wskazaniach.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki leku.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne badań RCT, • Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, • Badania kliniczne bez randomizacji, • Przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych, • Badania obserwacyjne, • Serie przypadków • Opisy przypadków <p>W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy będą kwalifikowane badania o najwyższej jakości.</p>	Publikacje poglądowe, opisy przypadków.
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	Abstrakty konferencyjne, publikacje w językach innych niż polski i angielski.

6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do analizy jedną publikację Norris 2021 będącą opisem trzech przypadków z ciężkimi zaburzeniami utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LC-FAOD), u których zastosowano terapię triheptanoiną rozpoczętą w trybie pilnym oraz odpowiednie postępowanie dietetyczne.

Poniżej przedstawiono charakterystykę i kluczowe wyniki badania Norris 2021.

Tabela 7. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania Norris 2021 dotyczącego stosowania triheptanoiny w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami metabolicznymi kwasów tłuszczowych

Źródło	Metodyka	Wyniki
<p>Norris 2021 USA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institutes of Health, O'Malley Family Foundation, Horizon Pharma, Cytonet, Sanofi Genzyme, Aeglea Biotherapeutics, Inc, Moderna Therapeutics, Ultragenyx Pharmaceutical, Shire Pharmaceuticals, BioMarin Pharmaceutical, Inc., Kaleido Biosciences, TranslateBIO.</p>	<p>Cel opracowania: Opis złożonego postępowania medycznego i żywieniowego w przypadku terapii triheptanoiną rozpoczętej w trybie pilnym u trzech pacjentów z LC-FAOD</p> <p>Informacje o badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - retrospektywne; - wielośrodkowe. 	<p>Populacja: trzech pacjentów z ciężkimi zaburzeniami utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LC-FAOD).</p> <p>Opis badania: Triheptanoina (Ultragenyx Pharmaceutical, Inc., Novato, CA USA) podawano trzem pacjentom z LC-FAOD. Triheptanoina została zmieszana z niskotłuszczową formułą niezawierającą MCT. Pacjenci byli ściśle obserwowani i regularnie monitorowani kardiologicznie i laboratoryjnie.</p> <p>Wszyscy trzej pacjenci wykazywali objawy jeszcze przed wykryciem ich w badaniach przesiewowych noworodków i potwierdzono u nich występowanie wariantów patogenetycznych biallelicznych związanych z ciężką chorobą.</p> <p>U pacjenta 1 rozpoczęto podawanie triheptanoiny w ciągu jednego dnia po urodzeniu, podczas gdy pacjentowi 2 i 3 rozpoczęto podawanie triheptanoiny po wystąpieniu klinicznych objawów kardiomiopatii i niewydolności serca.</p> <p>Wyniki skuteczności: W trakcie przyjmowania triheptanoiny obserwowano niższe wskaźniki hospitalizacji z powodu osłabienia dekompensacji metabolicznej (np. hipoglikemii, kwasicy mleczanowej, hiperamonemii). Odsetek hospitalizacji z powodu rhabdomyolizy był niższy, ale obserwowane szczytowe podwyższenia poziomu kinazy kreatynowej były podobne przed i po rozpoczęciu leczenia triheptanoiną u wszystkich trzech pacjentów. Wartości diagnostyczne acylkarnityny nie uległy znaczącej poprawie u żadnego z pacjentów po rozpoczęciu stosowania triheptanoiny; pacjenci 1 i 2 nadal mieli podwyższone stężenie C14:1, a pacjent 3 nadal miał podwyższone stężenie C16 i C18:1U pacjenta 3 występował chronicznie podwyższony poziom C10-acylokarnityny podczas suplementacji MCT. U pacjentów z CACTD po podaniu MCT zauważono zmniejszone utlenianie C10- do C24-acylokarnityny w porównaniu z pacjentami zdrowymi, którzy wykazywali prawidłową oksydację. Autorzy wysunęli hipotezę, że CACT jest niezbędny do translokacji C10-24 acylkarnityn przez błonę mitochondrialną. Po zaprzestaniu suplementacji MCT rozpoczęto podawanie triheptanoiny, wówczas poziom C10-acylokarnityny u pacjenta 3 prawie się unormował. Dane te sugerują, że MCT jest niekompletnie metabolizowane u pacjentów z CACTD w porównaniu z pacjentami z LC-FAODs i dlatego może nie być idealnym podstawowym źródłem energii. Źródłem energii. Toksyczność C10-acylokarnityn i związanych z nimi kwasów dikarboksylowych wymaga dalszych badań.</p> <p>Wyniki bezpieczeństwa: Wszyscy trzej pacjenci mieli prawidłową lub prawie prawidłową czynność serca podczas otrzymywania triheptanoiny, ale pacjenci 2 i 3 nadal wymagali podawania leków kardiologicznych. Frakcja wyrzutowa serca (EF) normalizowała się po rozpoczęciu leczenia triheptanoiną. Pacjenci doświadczyli mniejszej liczby hospitalizacji związanych z kryzysami metabolicznymi podczas stosowania triheptanoiny. Pacjent 1 od urodzenia bez problemu tolerował podawanie doustne. U pacjentów 2 i 3 wystąpiła nasilona biegunka. U pacjenta 3 wystąpiło nawracające pęknięcie silikonowej rurki gastrostomijnej (olej rozkłada silikon), podczas gdy poliuretanowa rurka nosowo-żołądkowa u pacjenta 2 pozostała nienaruszona. Pacjent 3 doświadczył nawracających epizodów podwyższonego poziomu kinazy kreatynowej i osłabienia mięśni związanego z chorobą. Pacjent 3 miał chronicznie podwyższony poziom C10-acylokarnityny podczas suplementacji MCT, który unormował się po rozpoczęciu stosowania triheptanoiny i odstawieniu oleju MCT.</p> <p>Z uwagi na pojawiające się powikłania po terapii triheptanoiną stwierdzono, iż triheptanoina powinna być podawana z preparatami/żywnością nie zawierającą MCT. Takie rozwiązanie miało szczególne znaczenie dla pacjenta 1, ponieważ wszystkie niskotłuszczowe preparaty dla niemowląt zawierają olej MCT. W przypadku tego pacjenta całe jego zapotrzebowanie na składniki odżywcze zostało zaspokajane poprzez częste zmiany receptury i dodawanie witamin/minerałów do czasu przejścia na pokarmy stałe. Pacjenci 2 i 3 nadal wymagali częstych zmian receptury i suplementacji witaminami/minerałami, ponieważ byli na niskotłuszczowej formule bez MCT, która nie spełnia wszystkich ich wymagań odżywczych.</p> <p>Postępowanie żywieniowe u pacjentów leczonych triheptanoiną może być złożone, zwłaszcza jeśli pacjent wymaga zastosowania dojelitowej rurki do karmienia, ponieważ olej rozkłada silikon. Pęknięcie silikonowej rurki G było wyzwaniem dla pacjenta 3 i zostało rozwiązane tylko przez zmieszanie dawek triheptanoiny w stosunku 1:2 z formułą. Silikonowa</p>

Źródło	Metodyka	Wyniki
		<p> rurka gastrostomijna pacjentki 2 pozostała nienaruszona, ale otrzymywała ona triheptanoinę zmieszaną w stosunku 1:2 z preparatem od momentu rozpoczęcia leczenia. U pacjentów 2 i 3 również doświadczyli nasilenia biegunki po rozpoczęciu stosowania triheptanoiny. Podawanie preparatu i triheptanoiny przez rurkę G w porównaniu z rurką J zmniejszyło biegunkę, co prawdopodobnie było związane z lepszym wchłanianiem</p> <p>Wniosek autorów badania: Stosowanie triheptanoiny może złagodzić ostrą kardiomiopatię u pacjentów i zwiększyć przeżywalność pacjentów z ciężką postacią LC-FAOD. Zastąpienie triheptanoiną tradycyjnego leczenia opartego na MCT poprawia wyniki kliniczne, ale wymaga szczególnej uwagi dotyczącej drogi podania. Olej MCT może być mniej skuteczny u pacjentów z CACTD w porównaniu z innymi FAOD i wymaga dalszych badań.</p>

6.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ulotek informacyjnych dla wnioskowanych preparatów

DocOmega:

W ulotce produktu DocOmega wskazano, że produkt może być podawany jedynie pacjentom z udowodnioną wrodzoną wadą metabolizmu pod ścisłym nadzorem medycznym. Ponadto produkt nie może stanowić jedyne źródła pożywienia. W ulotce wskazano również, że:

- produkt jest odpowiedni do stosowania od urodzenia.
- po sporządzeniu roztworu lub dodaniu produktu do mieszanki dla niemowląt, zużyć natychmiast i wrzucić resztki w ciągu 1 godziny.
- produkt nadaje się wyłącznie do stosowania dojelitowego.
- zawiera białka mleka.

Complete Amino Acid Mix

W ulotce Complete Amino Acid Mix wskazano, że zdrowie niemowlęta zależy od należytego przestrzegania instrukcji przygotowania i stosowania. Niewłaściwe przygotowanie może skutkować chorobą dziecka. Przygotowując pokarm należy postępować zgodnie z instrukcją.

Paediatric Seravit

W ulotce Paediatric Seravit wskazano, że produkt może być podawany jedynie pod ścisłym nadzorem medycznym oraz że produkt nie nadaje się do użytku pozajelitowego. Ponadto wskazano również, że produkt nie może stanowić jedyne źródła pożywienia i jest odpowiedni do stosowania u niemowląt i dzieci.

ADRReports

Na stronie ADRReports nie odnaleziono danych dotyczących zgłoszeń działań niepożądanych, które wystąpiły po zastosowaniu wnioskowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

EMA, FDA, URPL

Na stronie EMA, FDA, URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

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

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego DocOmega, Complete Amino Acid Mix, Paediatric Seravit nie są finansowane w Polsce.

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

W pismach z dnia 17.11.2021 r., znak PLD.45341.1112.2021.1.AB, PLD.45341.1114.2021.1.AB, PLD.45341.1116.2021.1.AB zlecających zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego DocOmega, Complete Amino Acid Mix oraz Paediatric Seravit we wskazaniu: zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych, zostały zawarte ceny ww. produktów przedstawiające się następująco:

- DocOmega, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 4 g w opakowaniu po 30 saszetek: 547,81 zł i jest to szacunkowa cena brutto sprzedaży do apteki zawierająca marżę hurtową,
- Complete Amino Acid Mix, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 200 g: 649,40 zł i jest to szacunkowa cena brutto sprzedaży do apteki zawierająca marżę hurtową,
- Paediatric Seravit, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 200 g: 160,02 zł i jest to szacunkowa cena brutto sprzedaży do apteki zawierająca marżę hurtową.

Poniżej przedstawiono dane przekazane przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej będącego jednocześnie lekarzem prowadzącym pacjentów, dla których wnioskowany jest import docelowy.

Tabela 8. Oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania ze środków publicznych dla dwóch pacjentów w przeliczeniu na jeden dzień

Środek spożywczy	Zawartość opakowania	Szacunkowa cena brutto sprzedaży do apteki zawierająca marżę hurtową (w zł) *	Ilość saszetek/ g proszku na dobę	Liczba pacjentów	Okres leczenia w dniach	Koszt 1 dnia terapii (zł)
DocOmega	4 g w opakowaniu po 30 saszetek	547,81	1 saszetka	1	180	18,26
		547,81	1 saszetka	1	180	18,26
Complete Amino Acid Mix	proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 200 g	649,40	8 g	1	180	25,98
Paediatric Seravit	proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 200 g	160,02	18 g	1	180	14,40
Suma łącznie						76,90

* szacunkowa cena brutto sprzedaży do apteki zawierająca marżę hurtową podana na zleceniu

Pacjent 1 z rozpoznaniem zaburzenia spalania tłuszczów pod postacią deficytu VLCAD dziennie ma przyjmować trzy środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, tj.: DocOmega, Complete Amino Acid Mix, Paediatric Seravit. Koszt dziennego leczenia tego pacjenta wyniesie 58,64 zł.

Pacjent 2 z rozpoznaniem zaburzenia spalania tłuszczów pod postacią deficytu CACT dziennie ma przyjmować środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego DocOmega. Łączny koszt leczenia tego pacjenta wyniesie 18,26 zł.

Tabela 9. Oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania ze środków publicznych dla dwóch pacjentów przez okres 180 dni (6 miesięcy)

Środek spożywczy	Zawartość opakowania	Szacunkowa cena brutto sprzedaży do apteki zawierająca marżę hurtową (w zł) *	Liczba pacjentów	Liczba opakowań na 180 dni	Koszt 6 m-cy terapii (zł)
DocOmega	4 g w opakowaniu po 30 saşetek	547,81	1	6	3 286,86
		547,81	1	6	3 286,86
Complete Amino Acid Mix	proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 200 g	649,40	1	7	4 545,80
Paediatric Seravit	proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 200 g	160,02	1	16	2 560,32
Suma łącznie					13 679,84

* szacunkowa cena brutto sprzedaży do apteki zawierająca marżę hurtową podana na zleceniu

Koszt leczenia pacjenta 1 z rozpoznaniem zaburzenia spalania tłuszczów pod postacią deficytu VLCAD wyniesie **10 392,98 zł**. Koszt leczenia pacjenta 2 z rozpoznaniem zaburzenia spalania tłuszczów pod postacią deficytu CACT wyniesie **3 286,86 zł**. Łączny koszt terapii dwóch pacjentów przez 6 miesięcy wyniesie **13 679,84 zł**.

Kuracja tych dwóch pacjentów jest przewidziana na okres 6-miesięcy. Zdaniem eksperta, obecnie nie jest możliwe określenie całkowitego czasu leczenia. Jeśli zaprojektowana dieta okaże się skuteczna, leczenie to powinno być kontynuowane.

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismami z dnia 17.11.2021 r., znak PLD.45341.1112.2021.1.AB, PLD.45341.1114.2021.1.AB, PLD.45341.1116.2021.1.AB, 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 środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego DocOmega, Complete Amino Acid Mix oraz Paediatric Seravit (postać farmaceutyczna trzech produktów to proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) we wskazaniu: zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych.

Pismem z dnia 20.12.2021 r., znak PLD.45341.1116.2021.5.AK, Minister Zdrowia doprecyzował wskazania w poszczególnych zleceniach: (1) w zleceniu PLD.45341.1112.2021.1.AB – na deficyt translokazy karnitynoacylokarnitynowej (CACT) oraz deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD); (2) w zleceniu PLD.45341.1114.2021.1.AB – na deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD); (3) w zleceniu PLD.45341.1116.2021.1.AB – na deficyt dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD).

Do pisma zlecenia dołączono mail, w który umieszczono informację od lekarza prowadzącego dotyczące pacjenta „W związku z niewystarczającą realizacją podaży kalorycznej (z eliminacją tłuszczów długołańcuchowych) pacjent jest obecnie żywiony przez gastrostomię. W mojej opinii jedyną aktualnie opcją terapeutyczną, która ma szansę zahamować postęp choroby, jest zastosowanie triheptanoiny (preparat zarejestrowany w FDA w 2019 r.). Uzyskaliśmy zgodę producenta na takie charytatywne leczenie, a także zgodę z MZ na import docelowo dla tego pacjenta. Włączenie triheptanoiny wymaga dużych zmian w diecie dziecka. Jednak obecnie przekazanie sprawy do AOTMiT-u odracza bardzo czas rozpoczęcia leczenia, bo wnioskowane preparaty są niezbędne, aby dieta tego 32-miesięcznego pacjenta (bardzo trudna do skomponowania, bo pacjent ma też cechy alergii na białko mleka krowiego, nawracające wymioty i częste dekompensacje metaboliczne) była zbilansowana i bezpieczna. Tak więc odraczanie leczenia, które na ten moment jest najbardziej optymalne i może zapobiec ciężkim powikłaniom, jest bardzo niekorzystne dla pacjenta, który nie może czekać.”

Ponadto uzyskano dodatkowe informacje w drodze kontaktu z Konsultantem Krajowym w dziedzinie pediatrii metabolicznej, będącym również lekarzem prowadzącym pacjentów, które przedstawiono poniżej:

- Pacjent 1 - z rozpoznaniem zaburzenia spalania tłuszczów pod postacią deficytu CACT (choroba uznawana za letalną), rozpoznaną poprzez badania przesiewowe noworodków (już objawowy), obecny wiek 3 lata, masa ciała 18 kg, ciężka kardiomiopatia od okresu noworodkowego, obecnie karmiony przez PEG, częste dekompensacje metaboliczne.
- Pacjent 2 - z rozpoznaniem zaburzenia spalania tłuszczów pod postacią deficytu VLCAD rozpoznaną poprzez badania przesiewowe noworodków, obecny wiek 2 lata 8 miesięcy, masa ciała 18 kg, ciężka postać choroby: kardiomiopatia od 5. miesiąca życia, obecnie karmiony przez PEG, wymagał portu naczyniowego powikłanego skrzepliną, nawracające wymioty, częste dekompensacje metaboliczne.

Import docelowy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: DocOmega, Complete Amino Acid Mix, Paediatric Seravit nie był przedmiotem oceny Agencji w przedmiotowym wskazaniu.

Zgoda na import docelowy była rozpatrywana w postaci postępowania Dojolvi (triheptanoina) we wskazaniu: deficyt białka trójfunkcyjnego. Stanowisko Rady Przejrzystości było negatywne. Główne argumenty decyzji przedstawiono poniżej:

„Konsultant Krajowa w dz. pediatrii metabolicznej jako obecnie stosowane technologie medyczne wskazuje ŚSSPŻ zawierające MCT takie jak: Monogen, Lipistart i olej MCT czy MCT Procal, Babilon pepti MCT. Wg tej opinii, triheptanoina w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zastępować będzie wszystkie preparaty zawierające MCT o parzystej liczbie węgla w łańcuchu kwasów tłuszczowych. Olej MCT (MCT Oil) był wcześniej przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu i był sprowadzany w ramach importu dla wskazania deficyt MTP. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnie ze środków publicznych refundowany jest, w ramach programu lekowego, jeden preparat we wskazaniu deficyt białka trójfunkcyjnego (TFPD). Dwa ŚSSPŻ zawierające MCT, dostępne są w aptece na receptę m.in.

we wskazaniu „zespoły wrodzonych defektów metabolicznych”, do którego można by zaliczyć wnioskowany deficyt TFP. Zgodnie z obwieszczeniem MZ Bebilon pepti MCT jest refundowany.”

Problem decyzyjny

Ocena zasadności zgody na import docelowy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego DocOmega, Complete Amino Acid Mix, Paediatric Seravit dla dwóch pacjentów z rozpoznaniem zaburzenia spalania tłuszczów pod postacią deficytu VLCAD i CACT w kontekście planowanego rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Dojovi (triheptanoina) i potrzeby klinicznej dostarczenia zbilansowanej diety właściwej dla przedmiotowego stanu choroby.

Problem zdrowotny

Problem zdrowotny dotyczy dwóch pacjentów, którzy mają ultraradkie choroby VLCAD i CACT.

Zdaniem eksperta zastosowanie Dojovi (triheptanoina) (co jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną, która ma szansę zahamować progresję choroby) wiąże się z koniecznością zmian w diecie pacjentów i wykluczenia dotychczasowych źródeł MCT, a tym samym znacznego zmniejszenia podaży witamin i składników mineralnych w nich zawartych. Pacjenci muszą pozostawać na bardzo restrykcyjnej diecie, której zbilansowanie jest utrudnione ze względu na ich stan kliniczny, a u pacjenta z deficytem VLCAD dodatkowo ze względu na żywienie przez PEG, częste wymioty i ulewania oraz cechy alergii na białko mleka krowiego. W związku z tym dieta tego pacjenta będzie realizowana w oparciu o naturalne produkty dozwolone i uzupełniająco przez: Complete AminoAcid Mix - dostarczy 11% normy na białko, Paediatric Seravit - dostarczy 34% normy na Mg, 63% normy na Ca, 60% normy na P, 63% na J, 90% na Se itd., DocOmega - dostarczy 200 mg DHA. Natomiast dieta drugiego pacjenta będzie uzupełniona przez DocOmega.

Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency – VLCAD) jest klinicznie podobny do deficytu LCHAD. Również należy do grupy zaburzeń zużytkowania wolnych kwasów tłuszczowych spowodowanych upośledzeniem ich utleniania wewnątrzmitochondrialnego (zaburzenia β -oksydacji kwasów tłuszczowych).

VLCADD może być śmiertelny, ale dzięki programom przesiewowym noworodków wyniki stają się lepsze dla wszystkich fenotypów. Rokowanie jest dużo korzystniejsze w przypadku łagodniejszych fenotypów pod warunkiem, że przestrzegane są zalecenia.

Alternatywne technologie medyczne

Zdaniem eksperta, aktualnie refundowane technologie medyczne nie stanowią alternatywy dla opiniowanych preparatów, jako że mają inny skład lub profil wskazań do zastosowania, a więc nie mogą być użyte w leczeniu obu pacjentów.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do analizy jedną publikację Norris 2021 będącą opisem trzech przypadków z ciężkimi zaburzeniami utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LC-FAOD), u których zastosowano terapię triheptanoiną rozpoczętą w trybie pilnym oraz odpowiednie postępowanie dietetyczne.

Triheptanoina (Ultragenyx Pharmaceutical, Inc., Novato, CA USA) podawano trzem pacjentom z LC-FAOD. Triheptanoina została zmieszana z niskotłuszczową formułą niezawierającą MCT. Pacjenci byli ściśle obserwowani i regularnie monitorowani kardiologicznie i laboratoryjnie.

Wszyscy trzej pacjenci wykazywali objawy jeszcze przed wykryciem ich w badaniach przesiewowych noworodków i potwierdzono u nich występowanie wariantów patogenetycznych biallelicznych związanych z ciężką chorobą.

U pacjenta 1 rozpoczęto podawanie triheptanoiny w ciągu jednego dnia po urodzeniu, podczas gdy pacjentowi 2 i 3 rozpoczęto podawanie triheptanoiny po wystąpieniu klinicznych objawów kardiomiopatii i niewydolności serca.

Wyniki skuteczności: W trakcie przyjmowania triheptanoiny obserwowano niższe wskaźniki hospitalizacji z powodu osłabienia dekompensacji metabolicznej (np. hipoglikemii, kwasicy mleczanowej, hiperamonemii).

Odsetek hospitalizacji z powodu rabdomiolizy był niższy, ale obserwowane szczytowe podwyższenia poziomu kinazy kreatynowej były podobne przed i po rozpoczęciu leczenia triheptanoiną u wszystkich trzech pacjentów. Wartości diagnostyczne acylkarnityny nie uległy znaczącej poprawie u żadnego z pacjentów po rozpoczęciu stosowania triheptanoiny; pacjenci 1 i 2 nadal mieli podwyższone stężenie C14:1, a pacjent 3 nadal miał podwyższone stężenie C16 i C18:1U pacjenta 3 występował chronicznie podwyższony poziom C10-acylokarnityny podczas suplementacji MCT. U pacjentów z CACTD po podaniu MCT zauważono zmniejszone utlenianie C10- do C24-acylokarnityny w porównaniu z pacjentami zdrowymi, którzy wykazywali prawidłową oksydację. Autorzy wysunęli hipotezę, że CACT jest niezbędny do translokacji C10-24 acylkarnityn przez błonę mitochondrialną. Po zaprzestaniu suplementacji MCT rozpoczęto podawanie triheptanoiny, wówczas poziom C10-acylokarnityn u pacjenta 3 prawie się unormował. Dane te sugerują, że MCT jest niekompletnie metabolizowane u pacjentów z CACTD w porównaniu z pacjentami z LC-FAODs i dlatego może nie być idealnym podstawowym źródłem energii. Źródłem energii. Toksyczność C10-acylokarnityn i związanych z nimi kwasów dikarboksylowych wymaga dalszych badań.

Wyniki bezpieczeństwa: Wszyscy trzej pacjenci mieli prawidłową lub prawie prawidłową czynność serca podczas otrzymywania triheptanoiny, ale pacjenci 2 i 3 nadal wymagali podawania leków kardiologicznych. Frakcja wyrzutowa serca (EF) normalizowała się po rozpoczęciu leczenia triheptanoiną. Pacjenci doświadczyli mniejszej liczby hospitalizacji związanych z kryzysami metabolicznymi podczas stosowania triheptanoiny. Pacjent 1 od urodzenia bez problemu tolerował podawanie doustne. U pacjentów 2 i 3 wystąpiła nasilona biegunka. U pacjenta 3 wystąpiło nawracające pęknięcie silikonowej rurki gastrostomijnej (olej rozkłada silikon), podczas gdy poliuretanowa rurka nosowo-żołądkowa u pacjenta 2 pozostała nienaruszona. Pacjent 3 doświadczył nawracających epizodów podwyższonego poziomu kinazy kreatynowej i osłabienia mięśni związanego z chorobą. Pacjent 3 miał chronicznie podwyższony poziom C10-acylokarnityny podczas suplementacji MCT, który unormował się po rozpoczęciu stosowania triheptanoiny i odstawieniu oleju MCT.

Z uwagi na pojawiające się powikłania po terapii triheptanoiną stwierdzono, iż triheptanoina powinna być podawana z preparatami/żywnością nie zawierającą MCT. Takie rozwiązanie miało szczególne znaczenie dla pacjenta 1, ponieważ wszystkie niskotłuszczowe preparaty dla niemowląt zawierają olej MCT. W przypadku tego pacjenta całe jego zapotrzebowanie na składniki odżywcze zostało zaspokajane poprzez częste zmiany receptury i dodawanie witamin/minerałów do czasu przejścia na pokarmy stałe. Pacjenci 2 i 3 nadal wymagali częstych zmian receptury i suplementacji witaminami/minerałami, ponieważ byli na niskotłuszczowej formule bez MCT, która nie spełnia wszystkich ich wymagań odżywczych.

Postępowanie żywieniowe u pacjentów leczonych triheptanoiną może być złożone, zwłaszcza jeśli pacjent wymaga zastosowania dojelitowej rurki do karmienia, ponieważ olej rozkłada silikon. Pęknięcie silikonowej rurki G było wyzwaniem dla pacjenta 3 i zostało rozwiązane tylko przez zmieszanie dawek triheptanoiny w stosunku 1:2 z formułą. Silikonowa rurka gastrostomijna pacjentki 2 pozostała nienaruszona, ale Otrzymywała ona triheptanoinę zmieszaną w stosunku 1:2 z preparatem od momentu rozpoczęcia leczenia. U pacjentów 2 i 3 również doświadczyli nasilenia biegunki po rozpoczęciu stosowania triheptanoiny. Podawanie preparatu i triheptanoiny przez rurkę G w porównaniu z rurką J zmniejszyło biegunkę, co prawdopodobnie było związane z lepszym wchłanianiem

Wniosek autorów badania: Stosowanie triheptanoiny może złagodzić ostrą kardiomiopatię u pacjentów i zwiększyć przeżywalność pacjentów z ciężką postacią LC-FAOD. Zastąpienie triheptanoiną tradycyjnego leczenia opartego na MCT poprawia wyniki kliniczne, ale wymaga szczególnej uwagi dotyczącej drogi podania. Olej MCT może być mniej skuteczny u pacjentów z CACTD w porównaniu z innymi FAOD i wymaga dalszych badań.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dla analizowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W toku prac nad raportem Agencja uzyskała doprecyzowanie danych dotyczących przewidywanych dawek i okresu leczenia pacjentów niezbędnych do oszacowania kosztów leczenia.

Pacjent 1 z rozpoznaniem zaburzenia spalania tłuszczów pod postacią deficytu VLCAD dziennie ma przyjmować trzy środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, tj.: DocOmega, Complete Amino Acid Mix, Paediatric Seravit. Koszt dziennego leczenia tego pacjenta wyniesie 58,64 zł.

Pacjent 2 z rozpoznaniem zaburzenia spalania tłuszczów pod postacią deficytu CACT dziennie ma przyjmować środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego DocOmega. Łączny koszt leczenia tego pacjenta wyniesie 18,26 zł.

Koszt leczenia pacjenta 1 z rozpoznaniem zaburzenia spalania tłuszczów pod postacią deficytu VLCAD wyniesie **10 392,98 zł**. Koszt leczenia pacjenta 2 z rozpoznaniem zaburzenia spalania tłuszczów pod postacią deficytu CACT wyniesie **3 286,86 zł**. Łączny koszt terapii dwóch pacjentów przez 6 miesięcy wyniesie **13 679,84 zł**.

Kuracja tych dwóch pacjentów jest przewidziana na okres 6-miesięcy. Zdaniem eksperta, obecnie nie jest możliwe określenie całkowitego czasu leczenia. Jeśli zaprojektowana dieta okaże się skuteczna, leczenie to powinno być kontynuowane.

9. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Norris 2021 Marie Norris MS, Anna I. Scott PhD, Sarah Sullivan MS; Triheptanoin and Nutrition Management for Treatment of Long-Chain Fatty Acid Oxidation Disorders; JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2021, Feb;45(2):230-23

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCIA 2020 Guidefor Milk Substitutes in Cow's Milk Allergy, ASIA information for health professionals, 2020

BHR NHS 2016 Dietitians Joanna Padfield, Sue Perry, Ravina Krishan; Guideline on prescribing infant formula for infants with Cows' Milk Protein Allergy (CMPA); 2016

CMPA 2019 South East London Guideline for the Management of cows' milkproteinallergy in Primary Care; 2019

GGC NHS 2020 NHSGGC Paediatric Cow's Milk Allergy Guideline GroupNHSGGC Paediatric Dietitians, Royal Hospital for ChildrenNHS GGC Prescribing Support Dietetic Team; Formulary: Hypoallergenic formula for management of cow's milk allergyin children; 2020

GMMMG-CMPA 2020 Greater Manchester Joint Commissioning Team; Prescribing infant formula for cow's milk protein allergy in primary care; Version 3.0; 2020

HCPMSEMOG 2021 Appropriate prescribing of specialist infant formulae; 2021

IAP 2020 John Matthai, Malathi Sathiassekharan, Ujjal Poddar; Guidelines on Diagnosis and Management of Cow's Milk Protein Allergy; 2020

Lancashire NHS 2017 Prescribing Guidelines for Specialist Infant Formula Feeds; Midlands and Lancashire CSU; December 2017

Pozostałe publikacje

Opha.net Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, Orpha number: ORPHA43393.

OT.4230.14.2021 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Alfamino HMO, proszek, 663 kcal, puszka 400 g, kod GTIN: 7613287234636 Analiza Weryfikacyjna. Raport nr: OT.4500.786.2021. 14 września 2021 r.

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/104/AWA/104_AW_4230_14_2021_Alfamino_HMO_BIP.pdf [data dostępu: 30.12.2021 r.]

OT.4311.6.2019 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Monogen, proszek á 400 g we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT, chłonnokotek (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Raport nr: OT.4311.6.2019. 27 czerwca 2019 r.

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/078/RPT/OT.4311.6.2019_Monogen_BIP.pdf [data dostępu: 30.12.2021 r.]

10. Spis tabel

Tabela 1. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów wg ekspertów klinicznych oraz innych źródeł	10
Tabela 2. Informacje dotyczące ocenianej technologii – DocOmega	11
Tabela 3. Informacje dotyczące ocenianej technologii – Complete Amino Acid Mix	12
Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu	17
Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej	22
Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej	22
Tabela 7. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania Norris 2021 dotyczącego stosowania triheptanoiny w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami metabolicznymi kwasów tłuszczowych	23
Tabela 8. Oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania ze środków publicznych dla dwóch pacjentów w przeliczeniu na jeden dzień	26
Tabela 9. Oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania ze środków publicznych dla dwóch pacjentów przez okres 180 dni (6 miesięcy)	27