



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Liquigen
we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy
pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt
transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt
VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.17.2023

Data ukończenia: 18.10.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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 (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

Wykaz skrótów

ACTH	hormon adrenokortykotropowy
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse effects)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BDA	British Dietetic Association
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EBM	Evidence Based Medicine
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
FAODs	zaburzenia b-oksydacji kwasów tłuszczowych (ang. fatty acid oxidation disorders)
GLUT-1	transporter glukozy typu 1 (ang. glucose transporter 1)
GMDI	Genetic Metabolic Dietitians International
IKDSG	International Ketogenic Diet Study Group
ILAE	International League Against Epilepsy
KD	dieta ketogeniczna (ang. ketogenic diet)
LCHAD	deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długłańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency)
LCT	długłańcuchowe kwasy tłuszczowe
MCT	średniolańcuchowe kwasy tłuszczowe
Me	mediana
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PDCD	deficyt dehydrogenazy pirogronianowej (ang. pyruvate dehydrogenase complex deficiency)
PO	poziom odpłatności
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
SUDEP	nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (ang. sudden unexpected death in epilepsy)
śsspż	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
UCZ	urzędowa cena zbytu
UHL	University Hospitals of Leicesters NHS Trust
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373 z późn. zm.)
VLCAD	deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniodawcy
WLF	wysokość limitu finansowania
WZNLJ / IL	wrodzony zespół naczyniakowatości jelita cienkiego

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.1.1. Deficyt dehydrogenazy pirogronianowej.....	8
3.1.2. Padaczka lekooporna	9
3.1.3. Deficyt transportera glukozy GLUT-1	12
3.1.4. Deficyt LCHAD.....	12
3.1.5. Deficyt VLCAD	14
3.1.6. Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego	15
3.2. Liczebność populacji	16
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	17
4.1. Technologia oceniana	17
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	18
5. Opinie ekspertów klinicznych	29
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	32
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	36
8. Alternatywne technologie medyczne	37
9. Wskazanie dowodów naukowych.....	38
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	38
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	39
9.2.1. Deficyt dehydrogenazy pirogronianu	39
9.2.2. Padaczka lekooporna	39
9.2.3. Deficyt transportera glukozy GLUT-1	41
9.2.4. Deficyt VLCAD i LCHAD	42
9.2.5. Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego	43
9.3. Ograniczenia badań i analizy	43
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 45	45
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	45
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	45
11. Kluczowe informacje i wnioski	47
12. Źródła.....	52
13. Załączniki.....	56
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	56

13.1.1.	Strategie wyszukiwania – deficyty LCHAD i VLCAD	56
13.1.2.	Strategie wyszukiwania – padaczka lekooporna	60
13.1.3.	Strategie wyszukiwania – naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego	61
13.2.	Refundowane technologie alternatywne	63
13.3.	Skład ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i dostępnych alternatyw sprowadzanych w ramach importu docelowego	63

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	13.09.2023
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.555.2023.1.KSz

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Liquigen, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. 2022 poz. 2561, 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. 2023 poz. 863, 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:

- Liquigen, emulsja, butelka á 250 ml
-

Do finansowania we wskazaniach:

- deficyt dehydrogenazy pirogronianowej
 - padaczka lekooporna
 - deficyt transportera glukozy GLUT-1
 - deficyt LCHAD
 - deficyt VLCAD
 - naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.09.2023 r., znak PLD.45340.555.2023.1.KSz, data wpływu do AOTMiT: 13.09.2023 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. 2023 poz. 863, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Liquigen, płyn, butelka á 250 ml, we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. Deficyt dehydrogenazy pirogronianowej

ICD-10: E74.4 Zaburzenia przemian pirogronianu i glukoneogenezy

Definicja

PDCD to rzadkie, genetyczne zaburzenie metabolizmu węglowodanów, spowodowane niedoborem jednej z trzech podjednostek enzymu dehydrogenazy pirogronianowej (PDC), które biorą udział w przekształcaniu pirogronianu w acetylo-CoA.

Źródło: Raport nr: OT.4311.10.2017 Keyo; Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Epidemiologia

Częstość występowania PDCD nie jest znana, ale zgłoszono kilkaset przypadków tej choroby. Więcej chłopców niż dziewcząt ma ciężką postać choroby i wcześniej umiera. U dziewcząt częściej występują progresywne objawy neurologiczne, ale również obserwowano u nich przypadki ciężkiej choroby.

Źródło: Raport nr: OT.4311.10.2017 Keyo; Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Etiologia i patogenez

Dehydrogenaza pirogronianu to enzym zbudowany z trzech podjednostek. Najczęściej PDCD jest spowodowany mutacją genu PDHA1 na chromosomie X, który koduje podjednostkę E1 α dehydrogenazy pirogronianu. Znane są również przypadki osób, które odziedziczyły PDCD autosomalnie recesywnie, na skutek mutacji jednego z genów: PDHX (położony na 11 chromosomie), PDHB (położony na 3 chromosomie), DLAT (położony na 11 chromosomie), PDP1 (położony na 8 chromosomie) lub DLD (położony na 7 chromosomie).

Źródło: Raport nr: OT.4311.10.2017 Keyo; Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Obraz kliniczny

Początkowo u niemowląt można zaobserwować trudności w karmieniu, letarg i szybkie oddychanie (tachypnoe). Zwykle w niemowlęctwie pojawiają się objawy neurologiczne, takie jak: opóźnienie motoryczne, słabe napięcie mięśniowe, drgawki, brak koordynacji, nieprawidłowe ruchy gałek ocznych, które postępują, ale mogą być zauważone już po urodzeniu. U niemowląt z prenatalną formą choroby można zaobserwować zmiany w mózgu w badaniach obrazowych. Osoby z wczesną, niemowlęcą PDCD mogą normalnie rozwijać się neurologicznie z okresami ataksji, często związanymi z infekcjami górnych dróg oddechowych. Chorobie mogą towarzyszyć różnorodne stopnie deficytów neurologicznych i opóźnień umysłowych.

Źródło: Raport nr: OT.4311.10.2017 Keyo; Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Diagnostyka

Wykonuje się badania biochemiczne, które ujawniają różnego rodzaju zaburzenia od ciężkiej kwasicy (z powodu podwyższonego poziomu kwasu mlekowego) pojawiającej się krótko po urodzeniu do łagodnego podwyższenia poziomu kwasu mlekowego, które zazwyczaj pojawia się po posiłku obfitującym w węglowodany. W ostrych przypadkach można zaobserwować podwyższony poziom mleczanu we krwi i wydalanie zwiększonych ilości aminokwasu – alaniny. W ciężkich przypadkach badania obrazowe (MRI lub MRS) mogą ujawnić zaburzenia strukturalne mózgu. Ostateczne rozpoznanie stawia się na podstawie zaburzonego poziomu PDC lub funkcjonowania leukocytów, fibroblastów lub z biopsji tkanek.

Źródło: Raport nr: OT.4311.10.2017 Keyo; Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Leczenie i rokowanie

Niektóre osoby z PDCD odpowiadają na leczenie tiaminą (witamina B1), karnityną lub kwasem liponowym. Objawy można leczyć dietą ketogeniczną, ale nie zawsze jest ona skuteczna. Kwasica może być leczona doustnie cytrynianem. Początek i ciężkość choroby zależy od poziomu aktywności enzymów PDC. Osoby z PDCD rozpoczynającym się w okresie prenatalnym lub niemowlęcym zazwyczaj umierają we wczesnym dzieciństwie. Osoby, u których PDCD rozwija się później w dzieciństwie mogą mieć upośledzenie umysłowe i inne neurologiczne objawy, jednak zazwyczaj dożywają dorosłości.

Źródło: Raport nr: OT.4311.10.2017 Keyo; Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

3.1.2. Padaczka lekooporna

ICD-10: G.40 Padaczka

Definicja i etiopatogeneza

Padaczka (ICD-10: G40) jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprovokowanych lub odruchowych. Napad padaczkowy jest skutkiem wystąpienia przemijającej, nieprawidłowej, nadmiernej lub synchronicznej czynności komórek mózgu co prowadzi do pojawienia się stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez chorego lub jego otoczenie. Według praktycznej definicji padaczki zaproponowanej w 2014 r. przez International League Against Epilepsy (ILAE) padaczka to choroba mózgu spełniająca 1 z następujących kryteriów:

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

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie, kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Zaproponowano dwa kryteria oceny dla minimalnego czasu remisji: czas 12 miesięcy lub 3-krotność odstępu międzynaapadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia (co odpowiada 95% CI). W konkretnym przypadku, stosując obydwa kryteria, wybiera się dłuższy okres. Zjawisko lekooporności u indywidualnego chorego to proces dynamiczny, który może zmieniać się w czasie, w zależności od naturalnej ewolucji procesu chorobowego (np. zmian strukturalnych mózgu) lub też bliżej nieokreślonych mechanizmów związanych z przemianami farmakodynamicznymi leków przeciwpadaczkowych oraz czynników osobniczych i biologicznych.

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

Źródło: Szczeklik 2017, PTN 2016; Raport nr OT.4311.5.2019 Ospolot (sultiam), Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Obraz kliniczny

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

W czasie napadu o początku ogniskowym w zapisie EEG widoczna jest czynność napadowa zlokalizowana nad jedną okolicą mózgu lub w różnych okolicach obustronnie; w napadach uogólnionych występują uogólnione wyładowania napadowe, obejmujące obie półkule mózgu.

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

U ~50% pacjentów ze świeżo rozpoznaną padaczką napady ustępują całkowicie po zastosowaniu w leczeniu zapobiegawczym pierwszego leku przeciwpadaczkowego. U ~30% chorych występuje jednak **padaczka lekooporna**. Umieralność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej. Przyczyną zgonu może być bezpośrednio napad padaczkowy, zwłaszcza stan padaczkowy (10%), wypadek i obrażenia ciała związane z napadem (5%), samobójstwo (7-22%); w >10% przypadków zgon występuje nagle bez uchwytnej przyczyny (nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę; z ang. sudden unexpected death in epilepsy – SUDEP). Ryzyko zgonu jest największe u chorych z nieopanowanymi napadami.

Źródło: Szczeklik 2017; Raport nr OT.4311.5.2019 Ospotot (sultiam), Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Epidemiologia

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. Padaczka oporna na leczenie dotyka ok. 20-30% chorych. Częstość padaczki i zespołów padaczkowych wynosi od 5,3 do 8,8 na 1 000 dzieci poniżej 13 roku życia. Choroba dotyka aż 1,0% osób w wieku rozwojowym i należy do najczęstszych schorzeń neurologicznych zwłaszcza w wieku dziecięcym. 50–60% wszystkich padaczek rozpoczyna się przed 16 r.ż. Największa zapadalność przypada na pierwszy rok życia. Współczynniki zapadalności w tym przedziale wiekowym wynoszą 72–250/100 000/rok. U około 25% dzieci napadów padaczkowych nie udaje się opanować jednym lekiem i dochodzi do rozwoju padaczki lekoopornej.

Źródło: Szczeklik 2014, PTN 2016, PGE 2014, Steinborn 2008, Józwiak-Kotulska 2010, Raport nr OT.4311.5.2019 Ospotot (sultiam), Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Diagnostyka

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

Źródło: PTN 2016, Raport nr OT.4311.5.2019 Ospolot (sultiam), Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Rokowanie

Następstwami odpornej padaczki mogą być dysfunkcje i utrata niezależności, zaburzenie funkcji intelektualnych oraz większa możliwość wystąpienia objawów neurotoksycznych. Śmiertelność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej. Przyczyną zgonu może być bezpośrednio napad padaczkowy, zwłaszcza stan padaczkowy (10%), wypadek i obrażenia ciała związane z napadem (5%), samobójstwo (7-22%) lub brak uchwytnej powodu – tzw. nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (ok. 10%). Największe ryzyko zgonu jest u chorych z nieopanowanymi napadami.

Źródło: Pierzchała 2010, Szczeklik 2014, Raport nr OT.4311.5.2019 Ospolot (sultiam), Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Leczenie

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

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

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

Źródło: Szczeklik 2017, Raport nr OT.4311.5.2019 Ospolot (sultiam), Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

3.1.3. Deficyt transportera glukozy GLUT-1

ICD-10: G93.4 Encefalopatia, nieokreślona

Definicja

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

Źródło: Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Epidemiologia

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

Źródło: Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Etiologia i patogenez

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

Źródło: Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Obraz kliniczny

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

Źródło: Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Diagnostyka

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

Źródło: Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Leczenie i rokowanie

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

Źródło: Raport nr: OT.4311.10.2017 Keyo; Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

3.1.4. Deficyt LCHAD

ICD-10: E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych

Definicja

Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (niedobór LCHAD, ang. *long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, LCHAD deficiency*) należy w populacji polskiej do najczęściej ujawniających się klinicznie zaburzeń procesu oksydacji kwasów tłuszczowych. Białko o aktywności 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest częścią

białka trójfunkcyjnego MTP, związanego z wewnętrzną błoną mitochondrialną, które katalizuje trzy kolejne reakcje w procesie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych.

Źródło: Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Epidemiologia

Częstość występowania deficytu LCHAD oceniono na 0,8/10 000 na terenie UE. W Finlandii oszacowano tę częstość na 1/62 000 ciąż. W Stanach Zjednoczonych wskaźnik ten jest prawdopodobnie dużo niższy. Według danych dostępnych na stronie orpha.net przewiduje się, że częstość występowania wynosi 1/120 000 urodzeń w Polsce i 1/20 000 urodzeń na Pomorzu. Zgodnie z przeprowadzonym badaniem pilotażowym i dostępną prezentacją prof. Wierzby częstość występowania LCHAD na Kaszubach wynosi 1:17 000 urodzeń. W latach 1997 – 2011 rozpoznano LCHAD u 16 dzieci, spośród których 5 zmarło.

Źródło: Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Etiologia i patogenez

Deficyt LCHAD dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny. U większości zdiagnozowanych do tej pory pacjentów z deficytem LCHAD, transwersja G1528C w egzonie 15 identyfikowana jest przynajmniej na jednym allelu genu HADHA (65-95% uszkodzonych alleli). Występuje zwykle w okresie niemowlęcym, najczęściej w postaci ataków hipoglikemii wywołanych przedłużonym głodem, wysiłkiem fizycznym bądź infekcją.

Źródło: Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Obraz kliniczny

Choroba ujawnia się w niemowlęctwie lub wczesnym dzieciństwie. Na obraz kliniczny niedoboru LCHAD składają się: niechęć do jedzenia, wymioty, hipoglikemia, hipotonia mięśniowa, niewydolność wątroby, polineuropatia obwodowa i nieprawidłowości siatkówki. Choroba wiąże się z występowaniem kardiomiopatii przerostowej i rzadziej rozstrzeniowej. Niewydolność oddechowa może wymagać zastosowania respiratora. Deficyt LCHAD jako jedyny defekt beta-oksydacji wywołuje zmiany na dnie oka w postaci postępującego zwyrodnienia barwnikowego siatkówki. Patomechanizm zmian w narządzie wzroku, które rozwijają się niezależnie od leczenia i prowadzą ostatecznie do utraty wzroku, nie jest poznany.

Źródło: Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Diagnostyka

Stężenie całkowitej i wolnej karnityny we krwi i moczu jest wyraźnie zmniejszone, a odsetek karnityny związanej estrowo – zwiększony. Wysoki poziom wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy wskazuje na zaburzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. Analiza profilu acylokarnityn w suchej kropli krwi metodą MS/MS jest typowa dla deficytu LCHAD. W moczu obecne są 3-hydroksypochodne kwasów dwukarboksyłowych. Zlokalizowanie bloku enzymatycznego wymaga oznaczenia aktywności enzymu w leukocytach lub w hodowli fibroblastów. Poza diagnostyką enzymatyczną w fibroblastach skóry dostępna jest diagnostyka molekularna, gdyż u większości zdiagnozowanych do tej pory pacjentów z deficytem LCHAD, transwersja G1528C w egzonie 15 identyfikowana jest przynajmniej na jednym allelu genu HADHA (65-95% uszkodzonych alleli).

Źródło: Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Leczenie i rokowanie

Podstawą leczenia jest unikanie przedłużonego głodu oraz odpowiednia dieta. Postępowanie lecznicze w okresach zaostrzeń jest podobne do stosowanego w innych zaburzeniach beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. Podaje się 10% roztwór glukozy dożylnie, aby utrzymać stężenie glukozy powyżej 100mg% (5,55 mmol/l). To postępowanie zwiększa wyrzut insuliny i w ten sposób przerywa lipolizę (uwalnianie triglicerydów) z tkanek. Drugim efektem stosowania glukozy jest zablokowanie spirali betaoksydacji w mitochondriach mięśni i wątroby. U pacjentów z ustalonym rozpoznaniem stosuje się także suplementację L-karnityną. Wymagane jest ograniczenie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w diecie. Średnio-łańcuchowe trójglicerydy (MCT) są podstawowym źródłem energii pochodzącej z tłuszczów w niedoborach LCHAD.

Źródło: Raport nr: OT.431.2.2017 MCT Procal, orpha.net, Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

3.1.5. Deficyt VLCAD

ICD-10: E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych

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: Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

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: orpha.net, Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Etiologia i patogenez

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

Źródło: orpha.net, Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

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: Raport nr: OT.431.2.2017 MCT Procal; Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Diagnostyka

Podstawą wstępnego rozpoznania zaburzeń beta-oksydacji kwasów tłuszczowych jest stwierdzenie:

1. hipoglikemii na czczo z nieproporcjonalnie niskim stężeniem ketonów (hipoglikemia hipoketotyczna) i podwyższonym stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy,
2. nieprawidłowego profilu acylokarnityn w suchej kropli krwi w bibule metodą MS/MS (tandemowej spektroskopii mas),
3. nieprawidłowego profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC-MS.

Wartościowym testem przesiewowym w celu stwierdzenia zaburzeń beta-oksydacji jest ocena stopnia uwalniania dwutlenku węgla lub wody ze znakowanego palmitynianu we krwi obwodowej. Dalsze postępowanie diagnostyczne ma na celu potwierdzenie pierwotnego charakteru zaburzenia beta-oksydacji i lokalizację defektu enzymatycznego. Badania te najlepiej wykonywać w okresie między napadami. Polegają one na oznaczeniu aktywności poszczególnych enzymów w limfocytach lub hodowanych fibroblastach skóry.

Źródło: Raport nr: OT.431.2.2017 MCT Procal; Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Leczenie i rokowanie

Postępowanie polega na zapobieganiu hipoglikemii poprzez unikanie przedłużającego się okresu głodu (> 8 - 12 godz.). Obejmuje ono zapewnienie przekąsek węglowodanowych przed snem i intensywne leczenie związanych z infekcjami stanów zmniejszonego przyjmowania pożywienia. Wymagane jest ograniczenie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w diecie. Średnio-łańcuchowe trójglicerydy (MCT) są podstawowym źródłem energii w niedoborach VLCAD. Pacjenci z początkiem objawów występującym we wczesnym okresie niemowlęcym – najczęściej umierają w 1 r.ż. Pacjenci, u których objawy ujawniają się w późnym okresie niemowlęcym, dzieciństwie lub okresie dojrzewania mają dobre rokowanie, pod warunkiem wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Źródło: Raport nr: OT.431.2.2017 MCT Procal; Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

3.1.6. Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego

ICD-10: I89.0 Obrzęk chłonny niesklasyfikowany gdzie indziej (Limfangiektazja)

Definicja

Wrodzony zespół naczyniakowatości jelita cienkiego (WZNLJ, in. choroba Waldmanna) jest to zlokalizowana lub uogólniona choroba naczyń limfatycznych, często związana z patologią układu chłonnego w dowolnej lokalizacji w organizmie. W zespole utrudniony jest przepływ chłonki przez pierwotnie uszkodzone naczynia limfatyczne, co prowadzi do zaburzeń wchłaniania pochodzących z pożywienia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz lipidów zawierających długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, a z powodu utraty białka pojawiają się obrzęki. Etiologia choroby pozostaje nieznana, rodzinne występowanie jest rzadkie, prawdopodobny jest udział czynników genetycznych.

Źródło: Buda 2012, Rybak 2009, Raport OT.4311.6.2019 Monogen, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Rozpoznanie

Diagnostyka obejmuje badania laboratoryjne, obrazowe oraz histopatologiczne. Rozpoznanie potwierdza się na podstawie badania endoskopowego i stwierdzenia limfangiektazji w badaniu histologicznym biopsji jelit. Charakterystyczne cechy sugerujące WZNLJ to: hipoalbuminemia, hipoproteinemia, limfocytopenia lub hipogammaglobulinemia. Enteropatię wysiękową stwierdza się na podstawie podwyższonego stężenia alfa-1-antytrypsyny w kale. Ujemny wynik nie wyklucza rozpoznania, zdarza się w postaciach segmentalnych limfangiektazji, pomocne w diagnostyce są wtedy endoskopia kapsułkowa i laparotomia zwiadowcza. Dodatkowo wymienia się: badanie z użyciem tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej, badanie ultrasonograficzne (USG), scyntygrafia albuminowa oraz limfoscyntygrafia, przydatne szczególnie w diagnostyce różnicowej.

Źródło: Buda 2012, orpha.net, Raport OT.4311.6.2019 Monogen, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Obraz kliniczny

Pierwszym i kluczowym objawem WZNLJ są obrzęki o różnym i zmiennym nasileniu. Zazwyczaj są symetryczne ale mogą dotyczyć tylko jednej kończyny, mogą to być także wysięki do jam ciała (wodobrzusze, przesiek do worka osierdziowego, przesiek do opłucnej). Opisywane były także przypadki obrzęku płodu. Przyczyną obrzęków jest spadek ciśnienia onkotycznego we krwi, a także zwiększone ciśnienie w obrębie naczyń limfatycznych, które powoduje przesączenie się chłonki do trzeciej przestrzeni. Częstymi objawami u dzieci z WZNLJ i związaną z tym jelitową ucieczką białka, są biegunki, bóle brzucha, objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, objawy hipokalcemii, a także niedobór masy ciała i wzrostu.

Źródło: orpha.net, Rybak 2009, Raport OT.4311.6.2019 Monogen, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Epidemiologia

Wrodzony zespół naczyniakowatości limfatycznej jelit jest bardzo rzadkim schorzeniem. Choroba dotyczy przede wszystkim dzieci, na ogół diagnozowana jest przed ukończeniem 3 r.ż., ale dotyczy także młodzieży i dorosłych.

Źródło: orpha.net, Raport OT.4311.6.2019 Monogen, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Leczenie

Leczenie jest objawowe, polega przede wszystkim na stosowaniu diety beztłuszczowej z suplementacją olejów MCT, które są wchłaniane bezpośrednio do krążenia wrotnego, nie przeciążając naczyń chłonnych jelit. Pozostałe możliwe do zastosowania terapie obejmują antyplazminę, oktreatyd i kortykosteroidy. W przypadkach segmentalnej choroby lub postaci opornych na leczenie objawowe zastosowanie znajduje leczenie chirurgiczne z resekcją zajętego odcinka jelita.

Źródło: Buda 2012, orpha.net, Raport OT.4311.6.2019 Monogen, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

Rokowanie

WZNLJ jest chronicznym schorzeniem, wymagającym długoterminowej niskotłuszczowej diety z suplementacją MCT. Głównym objawem obniżającym jakość życia jest obrzęk dolnych kończyn, w tym obrzęk limfatyczny mogący powodować komplikację i wymaga specjalnych środków jak użycie bandaży czy stosowanie manualnego drenażu. W przebiegu WZNLJ mogą pojawić się stany zagrażające życiu, jak chłoniak czy wysięk opłucnowy lub osierdziowy.

Źródło: orpha.net, Raport OT.4311.6.2019 Monogen, Raport nr: OT.4311.1.2020 Liquigen

3.2. Liczebność populacji

Poniżej przedstawiono informacje z raportu nr: OT.4311.1.2020 Liquigen.

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

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

Wskazanie	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej			Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”		
	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Deficyt dehydrogenazy pirogronianowej	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	15-20	4-5	większość
Padaczka lekooporna	<i>Brak danych</i>	-	-	<i>Brak danych</i>	-	<i>Brak danych</i>
Deficyt transportera glukozy GLUT-1	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	-	50%
Deficyt LCHAD	<i>Częstość występowania w Polsce ok. 1/120000 urodzeń, a na Kaszubach ok. 1/20000 urodzeń. Aktualnie ok. 100 chorych w Polsce</i>	-	-	Okolo 60	3-4	100%
Deficyt VLCAD	<i>Okolo 35 pacjentów</i>	-	<i>trudno określić, ponieważ główne wskazanie to indywidualny stopień tolerancji oleju MCT</i>	<i>1/30 000 – 100 000 urodzeń U nas dwóch pacjentów. VLCAD wykrywany jest w skriningu. Ośrodek prowadzący skrining (IMiDz) jest zobowiązany do follow-up(u) i gromadzenia danych epidemiologicznych (...)</i>	-	100%
Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych, okolo 50</i>	Ok. 20	50-100%

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Tabela 2. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Liquigen

Nazwa produktu	Liquigen
Skład jakościowy i ilościowy	Rafinowany olej roślinny (średniołańcuchowe trójglicerydy (ziarno palmowe i / lub olej kokosowy)), woda, estryfikowane mono- i diglicerydy kwasu cytrynowego (emulgator), mono i diglicerydy (emulgator), kwas cytrynowy
Postać farmaceutyczna	Emulsja 50% MCT i 50% woda
Zalecenia	Wysokoenergetyczna emulsja zawierająca średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT) zalecana do postępowania dietetycznego w stanach, w których MCT są częścią diety, m.in. zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych lub zaburzenia kontrolowane dietą ketogeniczną
Wskazania	<ul style="list-style-type: none"> - chłonekbrzusze - chłonekotok (chylothorax) - zespół złego wchłaniania tłuszczów spowodowany chorobami wątroby - zespół krótkiego jelita - mukowiscydoza i zaburzenia żołądkowo-jelitowe - hiperlipoproteinemia typu 1 - padaczka lekooporna wieku dziecięcego lub wada transportera glukozy w płynie mózgowo-rdzeniowym, wymagająca diety ketogenicznej - zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> - Dawkowanie preparatu Liquigen powinno być ustalone wyłącznie przez lekarza lub dietetyka i dostosowane do wieku, masy ciała oraz stanu zdrowia pacjenta - Preparat należy wprowadzać do diety stopniowo, przez kilka dni, w zależności od indywidualnej tolerancji - Może być konieczne rozcieńczenie preparatu u dzieci poniżej 5. roku życia - Preparat należy dobrze wymieszać z jedzeniem lub pić - Po upływie godziny, niespożytą porcję należy wyrzucić - Po otwarciu przechowywać w lodówce i spożyć w ciągu 14 dni - Do podawania doustnego i dojelitowego (nie stosować dożylnie)
Podmiot odpowiedzialny	Nutricia Advanced Medical Nutrition

Źródło: <https://www.nutricia.co.za/upload/productimages/Liquigen%20Fact%20Sheet%20SA%20-%20FC.pdf> (data dostępu: 16.10.2023 r.)

https://www.nutricialearningcenter.com/globalassets/pdfs/neurology/ketocal-pocket-portfolio_2020.pdf (data dostępu: 16.10.2023 r.)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ śsspz Liquigen był sprowadzany dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego. W latach 2022-obecnie Minister zdrowia wydał 66 zgody dla 30 indywidualnych pacjentów. Łącznie sprowadzono 344 opakowań jednostkowych śsspz Liquigen (emulsja, 250 ml).

Preparat Liquigen był wcześniej przedmiotem oceny Agencji. Została ona przeprowadzona w 2020 r. i zakończyła się wydaniem pozytywnego SRP (nr 26/2020 z dnia 23 marca 2020 r.) oraz pozytywnej Rekomendacji Prezesa AOTMiT (nr 26/2020 z dnia 27 marca 2020 r.)

Dodatkowo oceniane były również inne produkty stosowane u pacjentów wymagających zwiększonej podaży średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych w analizowanych wskazaniach: MCT procal, MCT Peptide, MCT Oil, Monogen, Lipistart, Carb Zero, Keyo, Ketocal. Rekomendacje Prezesa oraz Stanowiska Rady Przejrzystości w zakresie refundacji ww. produktów we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt LCHAD oraz deficyt VLCAD były pozytywne, natomiast nie rekomendowano ich stosowania w przebiegu naczyniakowości limfatycznej jelita cienkiego.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące produktów MCT.

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
Liquigen	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 26/2020 z dnia 27 marca 2020 r.)	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowość limfatyczna jelita cienkiego <u>Uzasadnienie:</u> Głównym ograniczeniem odnalezionych badań była niska jakość dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania Liquigenu oraz brak dowodów na jego skuteczność we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianu oraz naczyniakowość limfatyczna jelita cienkiego. Należy jednak zauważyć, iż oceniane wskazania stanowią przede wszystkim wskazania dotyczące małych dzieci, co w znacznym stopniu utrudnia przeprowadzenie badań klinicznych nad stosowaniem tego typu produktów. Co więcej wnioskowany produkt stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, w związku z czym jego dopuszczenie na rynek nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych. Niemniej odnalezione dowody sugerują, że stosowanie Liquigenu oraz innych produktów zawierających MCT, jako uzupełnienie diety ketogenicznej, pozytywnie wpływa na rozwój pacjentów oraz ograniczenie objawów bądź powikłań choroby. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/002/REK/RP_26_2020_Liquigen.pdf
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2020 z dnia 23 marca 2020 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Liquigen, emulsja, butelka á 250 ml, we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowość limfatyczna jelita cienkiego. <u>Uzasadnienie:</u> Głównym ograniczeniem analizy jest niska jakość dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania Liquigenu oraz brak dowodów na jego skuteczność we wskazaniach deficyt dehydrogenazy pirogronianu oraz naczyniakowość limfatyczna jelita cienkiego. Stosowanie diety ketogenicznej jest zalecanym postępowaniem leczniczym w rozpoznaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, a dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz opinie eksperckie uzasadniają wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierających MCT, w tym Liquigenu. Jedyne dostępne badanie obserwacyjne wskazuje na skuteczność MCT u pacjentów z rozpoznaniem naczyniakowości limfatycznej jelita cienkiego. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/002/SRP/u_12_92_200323_s_26_ssspz_liquigen_import_zacz.pdf

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
MCT procal	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 25/2023 z dnia 27 marca 2023 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT), deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem rekomendacji z dnia 18 lipca 2019 roku nr 53/2019 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (...) W zakresie analizy nowego wskazania (deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT)) poszukiwano wytycznych klinicznych oraz badań dotyczących produktu MCT Procal. Zidentyfikowano dwa doniesienia niskiej wiarygodności (opisy przypadków) dla wskazań: deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT), acyduria malonowa. Nie odnaleziono natomiast nowych dowodów naukowych dla pozostałych wskazań.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, suplementacja średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT) jest zalecana u pacjentów z zaburzeniami utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.</p> <p>Według otrzymanych danych, w latach 2021-2022 r. produkt został sprowadzony dla 29 pacjentów, a łączna wartość refundacji produktu MCT Procal wynosiła ok. 197 tys. zł.</p> <p>W związku z ograniczoną wielkością dotychczasowej populacji oraz ceną preparatu należy spodziewać się nieznacznego obciążenia budżetu płatnika publicznego związanego z dalszą refundacją ocenianego produktu.</p> <p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/136/REK/RP_nr_25_2023_MCT_Procal%20BIP.pdf</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2023 z dnia 13 marca 2023 r.	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT), deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rekomendacje: BIMDG 2017 (aktualizacja 2020) (Wielka Brytania); van Calcar 2020 (aktualizacja wytycznych SERN/GMDI 2019) (USA); Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019 (Polska); NICE 2022 (Wielka Brytania); SIGN 2021 (Szkocja; BIMDG 2017 (aktualizacja 2020) (Wielka Brytania) odnoszące się do poszczególnych jednostek chorobowych.</p> <p>Badanie Alsahlawi 2022 wskazuje na zasadność stosowania u pacjentów z deficytem palmitylotransferazy karnityny (CPT) natomiast badanie Lee 2020 przedstawia pozytywne wyniki u pacjenta z acydurią malonową.</p> <p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/136/SRP/U_11_61_13032023_s_26_MCT_Procal_i_mport_docelowy.pdf</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 29/2017 r. z dnia 17 maja 2017 r.	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal (...) we wskazaniach: deficyt LCHAD i deficyt VLCAD.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji (...) uważa, że wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz oszacowanie kosztów związanych z ocenianą technologią nie uzasadniają wydawania zgód na refundację (...). Prezes ma na uwadze, że dostępność dowodów może być ograniczona z uwagi na rzadkie rozpowszechnienie choroby w populacji, jednak dla żadnej z wnioskowanych jednostek chorobowych nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Tym samym niemożliwe jest też jakiegokolwiek odniesienie się do stosunku korzyści i ryzyka stosowania ocenianego środka.</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/017/REK/RP_29_2017_MCT%20Procal_JTM.pdf</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2017 z dnia 15 maja 2017 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację w ramach importu docelowego dla śsspż. MCT procal (...) we wskazaniu: deficyt LCHAD i deficyt VLCAD przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wytyczne zalecają całą klasę produktów nie wspominając o MCT procal. Z uwagi na małą liczbę chorych wpływ finansowania tej technologii na budżet będzie znikomy.</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/017/SRP/U_19_155_170515_stanowisko_47_MCT_PROCAL_import_docelowy.pdf</p>

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 53/2019 z dnia 18 lipca 2019 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal, (...) we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1. (...)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W jednośrodkowym, badaniu otwartym I fazy MacDonald 2018, przeprowadzonym w populacji dzieci z deficytami LCHAD, VLCAD oraz CACT wykazano podobną skuteczność produktu Monogen (o zbliżonym składzie do MCT procal -podwyższonej zawartości MCT i zredukowanej LCT) w wyżej wymienionych wskazaniach w porównaniu z produktem Lipistart.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu deficytów LCHAD i VLCAD zalecają stosowanie diety z ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT), z jednoczesną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT).</p> <p>Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania ocenianego preparatu u pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu i deficytem transportera glukozy GLUT-1, niemniej jednak, zgodnie z opinią eksperta klinicznego zastosowanie środków z MCT może być zasadne w przypadku mniej restrykcyjnych form diety ketogenicznej. Ponadto odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące ww. wskazań zalecają stosowanie diety ketogennej. W żadnej z rekomendacji nie odniesiono się do możliwości suplementacji MCT lub zmiany proporcji LCT/MCT.</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/088/REK/RP_53_2019_MCT_procal.pdf</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2019 z dnia 1 lipca 2019 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego MCT procal, (...) we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1. (...)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania MCT procal. Odnalezione dowody dotyczące innej żywności specjalnego przeznaczenia medycznego stanowią dowody niskiej jakości. Nie odnaleziono dowodów dotyczących stosowania mieszanek wzbogaconych o MCT w populacji pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu i deficytem transportera glukozy GLUT-1.</p> <p>Jednakże zdaniem eksperta klinicznego u pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu i deficytem transportera glukozy GLUT-1 zastosowanie środków z MCT może być zasadne w przypadku mniej restrykcyjnych form tej diety.</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/088/SRP/U_25_253_190701_s_55_MCT%20procal_import_zacz.pdf</p>
<p>MCT Peptide</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 41/2018 z dnia 27 kwietnia 2018 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Peptide, (...) we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne w omawianych wskazaniach zalecają stosowanie diety niskotłuszczowej, która polega na zmniejszonej podaży tłuszczu i zwiększonej podaży węglowodanów. Oceniany środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz), dzięki odpowiednim proporcjom makroskładników, może stanowić uzupełnienie zbilansowanej diety. Istotnym aspektem wpływającym na pozytywną rekomendację Prezesa Agencji jest fakt, że produkt ten stosowany będzie głównie w populacji pediatrycznej, w której utrzymanie zbilansowanej diety może być utrudnione. Oceniany produkt leczniczy może zatem stanowić poszerzenie dostępnych opcji żywieniowych dla wskazanej grupy pacjentów.</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/041/REK/RP_41_2018_MCTPeptide.pdf</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2018 z dnia 23 kwietnia 2018 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Peptide, proszek, opakowanie á 400 g, we wskazaniach: deficyt VLCAD, deficyt LCHAD, dla dzieci, które nie tolerują dostępnych w Polsce preparatów MCT i mają jednocześnie alergię na mleko krowie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dzieci z deficytem LCHAD i VLCAD wymagają suplementacji MCT, co potwierdzają zalecenia wielu towarzystw międzynarodowych. Produkt MCT Peptide znajduje zastosowanie u dzieci nietolerujących dostępnych w Polsce preparatów MCT (obecnie najczęściej stosowany jest Bebilon Pepti MCT) i białek mleka krowiego, jako alternatywa preparatu MCT Oil.</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/041/SRP/U_16_133_180423_stanowisko_42_MCT_Peptide.pdf</p>

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 65/2021 z dnia 2 czerwca 2021 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil, we wskazaniach: deficyt LCHAD; deficyt VLCAD; deficyt dehydrogenazy pirogronianu; zespół jelitowej ucieczki białka; wada serca - stan po zabiegach kardiochirurgicznych; deficyt CPT1; deficyt MTP; hipertrójglicerydemia; acyduria malonowa; acyduria metylomalonowa; zespół Alagille'a; wrodzone zaburzenie glikozylacji typu 1a - PMM2-CDG; chłonnokotok; niedobór lipazy lipoproteinowej; cytrulinemia typu II; deficyt CACT.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...)Pod uwagę wzięto wytyczne kliniczne wskazujące, iż podstawowa terapia żywieniowa pacjentów z zaburzeniami utleniania kwasów tłuszczowych obejmuje: ograniczenie spożycia tłuszczów, szczególnie tłuszczów długołańcuchowych oraz tłuszczów nasyconych; dostarczanie odpowiedniej ilości węglowodanów, regularne przyjmowanie posiłków oraz uzupełnianie składników odżywczych, aby zapobiec ich niedoborom, np. suplementacja MCT, nienasyconych kwasów tłuszczowych. W przypadku dyslipidemii i acydurii metylomalonowej rekomendacje nie odnosiły się do ocenianej interwencji.</p> <p>W ocenie klinicznej uwzględniono badania dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii dla części chorób. Większość dowodów naukowych wskazywała na zasadność stosowania MCT podczas leczenia tych schorzeń. W niektórych badaniach sugerowano potrzebę przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych, aby ocenić długoterminowe skutki terapii, np. na rozwój fizyczny niemowląt z chłonnokotkiem leczonych niskotłuszczowym mlekiem kobiecym z dodatkiem oleju MCT. Nie znaleziono doniesień naukowych dla stosowania ocenianej technologii we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, deficyt MTP, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, zespół jelitowej ucieczki białka, acyduria malonowa, zespół Alagille'a, acyduria metylomalonowa, wrodzone zaburzenia glikozylacji typu 1a-PMM2-CDG, cytrulinemia typu II. Jednakże istotne jest, że mimo braku wysokiej jakości dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność MCT Oil, preparat jest stosowany w leczeniu pacjentów, aby umożliwić utrzymanie zbilansowanej diety. Płynna postać ocenianego produktu wpływa również na łatwość jego podania, co ma szczególne znaczenie dla populacji pediatrycznej, gdyż np. można go dodać do mleka podawanego chorym niemowlętom.</p> <p>W związku z niskim kosztem opakowania produktu oraz ograniczoną wielkością dotychczasowej populacji (analizowane schorzenia w większości należą do chorób rzadkich), należy spodziewać się nieznacznego obciążenia budżetu płatnika publicznego związanego z refundacją ocenianego preparatu.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w szczególności istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb pacjentów, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.</p> <p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/073/REK/RP%2065_2021%20MCT%20Oil%20.pdf</p>
MCT Oil	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2021 z dnia 31 maja 2021 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację substancji czynnej MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml we wskazaniach: deficyt LCHAD; deficyt VLCAD; zespół jelitowej ucieczki białka; deficyt dehydrogenazy pirogronianu; deficyt CACT; deficyt CPT1; deficyt MTP; hipertrójglicerydemia; hipobetalipoproteinemia; niedobór lipazy; acyduria malonowa; zespół Alagille'a; zespół Miloroya; powikłania po zabiegach kardiochirurgicznych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W poprzednio podjętej w 2018 roku decyzji podkreślono, że wszyscy eksperci wyrazili pozytywne opinie odnośnie dofinansowania produktu MCT Oil zwracając uwagę na pozytywny efekt tej terapii. Stosowanie MCT Oil powinno być finansowane w zaburzeniach spalania tłuszczów długołańcuchowych (jak deficyty LCHAD, MTP, VLCAD, CACT i CPT1), w chorobach wymagających leczenia dietą ketogeniczną (jak deficyt dehydrogenazy pirogronianu; PDH) oraz w schorzeniach, w których dochodzi do wtórnych niedoborów średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (jak hipertrójglicerydemia, hipobetalipoproteinemia) i niedoborów kalorycznych (jak zespół jelitowej ucieczki białka).</p> <p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/073/SRP/U_23_137_31052021_s_65_MCT%20Oil%20_import_docelowy_zacz_reoptr.pdf</p>
	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 27/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację śssp. MCT Oil (...) we wskazaniach: deficyt LCHAD; deficyt VLCAD; (...); deficyt dehydrogenazy pirogronianu; (...).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne w omawianych wskazaniach zalecają stosowanie diety niskotłuszczowej, (...). Oceniany śssp., dzięki odpowiednim proporcjom makroskładników, może stanowić uzupełnienie zbilansowanej diety. Istotnym aspektem wpływającym na pozytywną rekomendację Prezesa Agencji jest fakt, że produkt ten stosowany będzie głównie w populacji pediatrycznej, w której utrzymanie zbilansowanej diety może być utrudnione. Oceniany produkt leczniczy może zatem stanowić poszerzenie dostępnych opcji żywieniowych dla wskazanej grupy pacjentów.</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/022/REK/RP_27_2018_MCT.pdf</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2018 z dnia 26 marca 2018 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację, w ramach importu docelowego, śssp. MCT Oil (...), we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, (...), deficyt dehydrogenazy pirogronianu; (...); pod warunkiem ograniczenia jego finansowania do populacji dziecięcej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wytyczne kliniczne zalecają, aby w deficycie LCHAD i VLCAD u niemowląt stosować specjalne mieszanki niskotłuszczowe wzbogacone MCT. Natomiast u starszych rekomenduje się dietę z ograniczeniem długołańcuchowych tłuszczów, zmodyfikowaną o MCT (mieszanki lub olej). (...) Wszyscy eksperci wyrazili pozytywne opinie odnośnie do finansowania produktu MCT Oil zwracając uwagę na pozytywny efekt tej terapii (...).</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/022/SRP/U_12_96_180326_stanowisko_28_MCT_Oil_import_docelowy.pdf</p>

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
Monogen	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 181/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Monogen (dieta eliminacyjna), we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ze względu na rzadkie występowanie choroby brak jest badań wysokiej jakości potwierdzających skuteczność poszczególnych produktów leczniczych stosowanych w praktyce klinicznej we wnioskowanym wskazaniu (...). Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują na zasadność stosowania wnioskowanej technologii u pacjentów z rozpatrywanymi wskazaniami (...) Produkty lecznicze stosowane u chorych z deficytem LCHAD albo deficytem VLCAD, należą do jednej kategorii, ale różnią się od siebie składem jakościowym i ilościowym. Eksperti kliniczni podkreślają, że dobór preparatu powinien być uzależniony od wieku, stanu klinicznego i tolerancji produktu przez pacjenta. Z danych wynika, że import docelowy produktu leczniczego Monogen dotyczy niewielkiej liczby chorych. Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/130/REK/RP_181_2014_Monogen.pdf</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 231/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Monogen (dieta eliminacyjna), we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Jednym z zaleceń zawartych w rekomendacjach klinicznych (...) jest stosowanie dietetycznych ś.s.s.p.ż. z niską zawartością LCT, a zawierających MCT. W rekomendacjach brak jest wskazania konkretnego produktu (...). Produkty lecznicze stosowane u chorych z deficytem LCHAD albo deficytem VLCAD, należą do jednej kategorii, ale różnią się od siebie składem jakościowym i ilościowym. Brak jest przesłanek do wyboru tylko jednego z nich. Eksperti kliniczni podkreślają, że dobór preparatu powinien być uzależniony od wieku, stanu klinicznego i tolerancji produktu przez pacjenta. Dostępne publikacje wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania diety bogatej w MCT i ubogiej w LCT. Z danych wynika, że import docelowy produktu leczniczego Monogen dotyczyłby niewielkiej liczby chorych. Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/130/SRP/U_27_459_140728_stanowisko_231_Monogen_import.pdf</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 52/2019 z dnia 8 lipca 2019 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen, (...) we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD (...).</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen, (...) we wskazaniach: (...) naczyniakowość limfatyczna jelita cienkiego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W jednoosrodkowym, badaniu klinicznym MacDonald 2018, przeprowadzonym w populacji dzieci z deficytami LCHAD, VLCAD oraz CACT wykazano podobną użyteczność produktu w wyżej wymienionych wskazaniach w porównaniu z produktem Lipistart, nie odnotowano nieprawidłowości w zapisie EEG, nie stwierdzono także różnic w zakresie parametrów biochemicznych. Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu deficytów LCHAD, VLCAD i CACT zalecają stosowanie diety z ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT), z jednoczesną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT). Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/078/REK/RP_52_2019_Monogen.pdf</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2019 z dnia 1 lipca 2019 roku	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Monogen, (...) we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, (...).</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację (...) we wskazaniach: (...) naczyniakowość limfatyczna jelita cienkiego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne bardzo skromne dane kliniczne, wytyczne kliniczne i opinie ekspertów wskazują, że preparat Monogen może być użyteczny w długoterminowym postępowaniu dietetycznym u dzieci z deficytami LCHAD, VLCAD, CACT, jak również w chłonkotoku. (...).</p> <p>Istotnym aspektem wpływającym na pozytywną rekomendację Prezesa Agencji we wskazaniach deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT, chłonkotok, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego jest fakt, że produkt ten stosowany będzie głównie w populacji pediatrycznej, w której utrzymanie zbilansowanej diety może być utrudnione. Oceniany produkt leczniczy może zatem stanowić poszerzenie dostępnych opcji żywieniowych dla wskazanej grupy pacjentów. (...)</p> <p>Negatywna rekomendacja Prezesa Agencji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację Monogenu we wskazaniach choroba Leśniowskiego-Crohna oraz naczyniakowość limfatyczna jelita cienkiego wynika z braku badań, które dostarczyłyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej w wyżej wymienionych wskazaniach. Ponadto nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia żywieniowego o zmodyfikowanej zawartości tłuszczów we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna oraz naczyniakowość limfatyczna jelita cienkiego. Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/078/SRP/U_25_252_190701_s_54_Monogen_import_zacz.pdf</p>

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
Lipistart	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 62/2023 z dnia 16 czerwca 2023 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, deficyt CPT2, chłonkobrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym, na podstawie art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>(...) Odnaleziono opis przypadku pacjenta ze zdiagnozowanym deficytem palmitylotransferazy karnityny typu II (CPT2) – badanie Alsahlawi 2022. W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych doniesień naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa Lipistartu dla pozostałych wskazań, tj. deficytu VLCAD, deficytu LCHAD, deficytu CPT1, chłonkobrzusza oraz chłonkotoku do jamy opłucnej, będącego wynikiem leczenia kardiochirurgicznego wad serca. Aktualizacja dostępnych informacji podtrzymuje przyjęte dotychczas wnioskowanie i rekomendację wskazującą na zasadność dalszego finansowania produktu Lipistart w ocenianych wskazaniach. Niemniej należy podkreślić, że podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest niewielka liczba dowodów, dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania produktu Lipistart.</p> <p>Z danych przekazanych przez MZ wynika, że w okresie styczeń 2021 – luty 2023 wartość refundacji wnioskowanej technologii w ramach importu docelowego wynosiła ok. 414 tys. zł. (52 zgód dla 19 pacjentów).</p> <p>Prezes Agencji, mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości oraz potrzebę zapewnienia dostępności do terapii w ocenianych wskazaniach rekomenduje refundację Lipistart w trybie art. 39 ustawy o refundacji.</p> <p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/035/REK/Rekomendacja%20nr%2062_2023%20Lipistart%20BIP.pdf</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2023 z dnia 5 czerwca 2023 r	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart, proszek, puszcza 400 g, we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, deficyt CPT2, chłonkobrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rekomendacje kliniczne i wytyczne towarzystw naukowych najczęściej nie odnoszą się bezpośrednio do ocenianego produktu, jednak wyraźnie wskazują na korzyści wynikające ze stosowania w terapii zaburzeń oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych diety niskotłuszczowej i wysoko węglowodanowej. Dietę można uzupełniać średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT). Ważne jest unikanie okresów głodzenia i sytuacji mogących prowadzić do dekomensacji metabolicznej; 2. Wydatki budżetowe nie powinny znacząco wzrosnąć nawet w przypadku poszerzenia grupy pacjentów o tych ze stwierdzonym deficytem CPT2; 3. Wcześniejsze stanowiska Rady i rekomendacje Prezesa AOTMiT <p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/035/SRP/U_22_165_s_61_Lipistart_import%20docelowy_zacz_REOPTR.pdf</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 131/2013 z dnia 5 września 2013 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację śsspż. Lipistart (...) we wskazaniach: (...) deficyt LCHAD (...).</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji (...) uważa, że brak jest przesłanek do odmowy wydawania zgód na refundację jednego z dietetycznych śsspż z niską zawartością LCT, a zawierających MCT. Rekomendacje międzynarodowe zalecają ich stosowanie bez wskazywania konkretnego produktu. Badania kliniczne dotyczące skuteczności preparatu Lipistart (...), w ocenianych wskazaniach nie są dostępne ze względu na bardzo małą liczbę chorych. Jednak z polskiej praktyki klinicznej wynika, że u części chorych z deficytem LCHAD i z niewystarczającą tolerancją oleju MCT, Lipistart może stanowić lepszy wybór w leczeniu dietetycznym. Zarówno publikacje, jak i dotychczasowe doświadczenia, wskazują na bezpieczeństwo stosowania diety bogatej w MCT (...). Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że import docelowy produktu Lipistart dotyczy małej liczby chorych (...) z deficytem LCHAD, finansowanie przedmiotowego środka spożywczego ze środków publicznych należy uznać za zasadne.</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/250/REK/RP_131_2013_Lipistart.pdf</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 203/2013 z dnia 23 września 2013 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację śsspż Lipistart we wskazaniach (...) deficyt LCHAD (...).</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Ze względu na bardzo małą liczbę chorych brak jest badań klinicznych dotyczących skuteczności preparatu Lipistart (...). Wśród rekomendacji klinicznych jednym z zaleceń jest stosowanie dietetycznych śsspż z niską zawartością trójglicerydów długołańcuchowych, a zawierających trójglicerydy średnio-łańcuchowe, jednak bez wskazywania konkretnego produktu. Brak jest zatem przesłanek do wyboru lub odrzucenia jednego z nich (...). Z doświadczeń klinicznych opartych na leczeniu kilku pacjentów w Polsce wynika, że u części chorych z deficytem LCHAD i z niewystarczającą tolerancją oleju MCT, Lipistart może stanowić lepszy wybór w leczeniu dietetycznym. Z dostępnych danych wynika, że import docelowy tego produktu dotyczyłby bardzo niewielkiej liczby chorych.</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/250/SRP/U_28_470_130923_stanowisko_203_Lipistart(dieta_elimacyjny).pdf</p>

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 81/2019 z dnia 4 października 2019 r.	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart , (...) we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD (...). <u>Uzasadnienie:</u> W jednośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym I fazy MacDonald 2018, przeprowadzonym w populacji dzieci z deficytami LCHAD, VLCAD oraz CACT wykazano podobną skuteczność produktu w wyżej wymienionych wskazaniach w porównaniu z produktem Monogen. Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu deficytów LCHAD i VLCAD zalecają stosowanie diety z ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT), z jednoczesną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT). Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/162/REK/RP_81_2019_Lipistart.pdf
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2019 z dnia 23 września 2019 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Lipistart , (...), we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD (...). <u>Uzasadnienie:</u> <ul style="list-style-type: none"> •Dobre podstawy patofizjologiczne stosowania preparatu żywieniowego Lipistart, •Wytyczne Towarzystw Naukowych, •Wcześniejsze pozytywne stanowiska Rady. Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/162/SRP/U_38_386_190923_s_83_LIPISTART_imp_ort.pdf
Carb Zero	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 34/2018 z dnia 23 kwietnia 2018 r.	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Carb Zero (...) we wskazaniach: padaczka lekooporna u pacjentów powyżej 3 roku życia oraz deficyt transportera glukozy GLUT-1 u pacjentów powyżej 3 roku życia . Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Carb Zero (...) we wskazaniach: padaczka lekooporna u dziecka poniżej 3 roku życia oraz deficyt transportera glukozy GLUT-1 u dziecka poniżej 3 roku życia . <u>Uzasadnienie:</u> Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie w padaczce lekoopornej diety ketogennej, która polega na zmniejszonej podaży węglowodanów i zwiększonej podaży tłuszczu. Większość z ww. rekomendacji odnosi się pozytywnie także do stosowania diety ketogennej w deficycie transportera glukozy GLUT-1. Zatem oceniany środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz), dzięki zawartości odpowiednich składników odżywczych wskazanych w diecie ketogennej, może stanowić uzupełnienie zbilansowanej diety. Istotnym aspektem wpływającym na pozytywną rekomendację Prezesa Agencji jest fakt, że produkt ten stosowany będzie w populacji pediatrycznej, w której utrzymanie zbilansowanej diety może być utrudnione. Oceniany produkt spożywczy może zatem stanowić poszerzenie dostępnych opcji żywieniowych dla wskazanej grupy pacjentów. Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z informacjami przedstawionymi w ulotkach dla pacjentów (amerykańską i brytyjską) produkt Carb Zero jest odpowiedni dla pacjentów powyżej 3 roku życia. Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/018/REK/RP_34_2018_CarbZero.pdf
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Carb Zero (...), we wskazaniach: padaczka lekooporna u pacjentów powyżej 3 roku życia oraz deficyt transportera glukozy GLUT-1 oraz za niezasadne we wskazaniu: padaczka lekooporna u dziecka poniżej 3 roku życia . <u>Uzasadnienie:</u> Stosowanie Carb Zero w deficycie transportera glukozy GLUT-1 oraz w padaczce lekoopornej powyżej 3 roku życia znajduje uzasadnienie w praktyce klinicznej i opiniach ekspertów. W chwili obecnej nie ma jednak uzasadnienia do jego zastosowania u dzieci poniżej 3 roku życia. Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/018/SRP/U_14_114_180409_stanowisko_35_Carb_Zero_import_docelowy.pdf

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
Keyo	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 76/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo, we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>(...) Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie diety ketogennej w padaczce lekoopornej, szczególnie w postaci uogólnionej, a także w zespole deficytu białka transportującego glukozę oraz deficycie dehydrogenazy pirogronianowej.</p> <p>Analizowany preparat, ze względu na swój skład oraz proporcję tłuszczów do węglowodanów i białka, która wynosi 3:1, może stanowić uzupełnienie tejże diety. Wytyczne International Ketogenic Diet Study Group (IKDSG 2018) wskazują, iż ta proporcja może być odpowiednia jako dieta wprowadzająca u niemowląt oraz stosowana z wyboru u dzieci w wieku poniżej dwóch lat.</p> <p>Eksperci kliniczni ankietowani uprzednio, podkreślali korzyści płynące z postaci produktu, która była akceptowana przez dzieci pod względem tekstury i smaku oraz łatwości podania. Ten czynnik wpływa również na przestrzeganie zaleceń dietetycznych, co może przyczynić się do poprawy efektów lub zmiany formy stosowanej terapii, poprzez m. in.: zmniejszenie ilości przyjmowanych leków, zmniejszenie ich dawek, zmniejszenie liczby napadów padaczkowych czy zmniejszenie częstości hospitalizacji u pacjentów z padaczką lekooporną.</p> <p>Ze względu, iż opiniowany produkt jest preparatem gotowym do spożycia, nie wymaga dodatkowych czynności związanych z przygotowaniem posiłku, co jest również ułatwieniem dla rodziców/opiekunów prawnych pacjentów.</p> <p>W związku z powyższym, dostępność preparatu może wpłynąć na zwiększenie ilości opcji żywieniowych dla wskazanej populacji docelowej, w szczególności pacjentów pediatrycznych.</p> <p>Należy wspomnieć, iż nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej.</p> <p>Na podstawie udostępnionych przez MZ danych, zaobserwowano zwiększenie liczby pacjentów stosujących preparat Keyo (11 w 2017r. oraz 89 w 2020 r.), co w połączeniu z obecnie wyższą ceną preparatu, wpłynęło na powiększenie kwoty poniesionej przez płatnika publicznego.</p> <p>Jednakże biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w szczególności istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb pacjentów, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.</p> <p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/078/REK/RP_76_2021_Keyo.pdf</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2021 z dnia 14 czerwca 2021 r.	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo, emulsja doustna, we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, podtrzymując poprzednie stanowisko.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dieta ketogenna jest uznaną klinicznie i potwierdzoną naukowo metodą leczenia padaczki lekoopornej oraz zespołów neurometabolicznych, a śsspż Keyo wydaje się być wartościową technologią, ułatwiającą stosowanie tej diety. Postać i walory smakowe warunkują jego wysoką akceptowalność przez dzieci, co ułatwia bilansowanie posiłków zwłaszcza u dzieci uczęszczających do przedszkola, szkoły, albo przebywających w podróży. Dotychczasowe dane, dotyczące stosowania preparatu Keyo oraz środków alternatywnych, pozwalają przypuszczać, że obciążenie płatnika publicznego, związane z refundacją wnioskowanego środka, nadal nie będzie nadmierne.</p> <p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/078/SRP/U_25_153_14062021_s_76_Keyo_%C5%9Bssp%C5%BC_import_zacz.pdf</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 24/2018 z dnia 22 marca 2018 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo, (...) we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne w omawianych wskazaniach zalecają stosowanie diety ketogennej, która polega na zmniejszonej podaży węglowodanów i zwiększonej podaży tłuszczu. Oceniany środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, dzięki odpowiednim proporcjom makroskładników, może stanowić uzupełnienie zbilansowanej diety. Istotnym aspektem wpływającym na pozytywną rekomendację Prezesa Agencji jest fakt, że produkt ten stosowany będzie w populacji pediatrycznej, w której utrzymanie zbilansowanej diety może być utrudnione. Oceniany produkt leczniczy może zatem stanowić poszerzenie dostępnych opcji żywieniowych dla wskazanej grupy pacjentów.</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/181/REK/RP_24_2018_Keyo.pdf</p>

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2018 z dnia 19 marca 2018 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo, (...) we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dieta ketogenna jest uznaną klinicznie i potwierdzoną naukowo metodą leczenia padaczki lekoopornej oraz zespołów neurometabolicznych, a s.s.p.ż. Keyo wydaje się być wartościową technologią ułatwiającą stosowanie tej diety. Postać i walory smakowe warunkują jego wysoką akceptowalność przez dzieci, co ułatwia bilansowanie posiłków zwłaszcza u dzieci uczęszczających do przedszkola, szkoły, albo przebywających w podróży. Dotychczasowe dane dotyczące stosowania preparatu Keyo oraz środków alternatywnych pozwalają przypuszczać, że obciążenie płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanego środka nie będzie nadmierne.</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/181/SRP/U_10_72_180319_stanowisko_25_Keyo_i_mport.pdf</p>
<p>Ketocal</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 23/2021 z dnia 3 marca 2021 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ketocal 3:1, proszek, puszka á 300 g, • Ketocal 4:1, proszek, puszka á 430 g, • Ketocal 4:1 LQ, płyn, kartonik á 200 ml/ Ketocal 4:1 LQ Multifibre, płyn, kartonik á 200 ml, • Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre, płyn, kartonik á 200 ml, <p>we wskazaniu: padaczka lekooporna.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie RCT (Karimzadeh 2019) oraz dwa badania prospektywne (Weijenberg 2018, Sampaio 2017) odnoszące się do populacji pediatrycznej. Zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi w populacji pediatrycznej wykazano skuteczność produktów KetoCal (stosowanych w ramach diety ketogenicznej) w redukcji liczby napadów padaczkowych o co najmniej 50% w porównaniu do klasycznej diety ketogenicznej, co pozostaje spójne z wynikami przedstawionymi w ramach uprzedniej oceny produktów Ketocal.</p> <p>Natomiast w odniesieniu do populacji dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną wnioskowanie dotyczące skuteczności na podstawie odnalezionego badania jest ograniczone i opiera się na wynikach jednego badania RCT (McDonald 2018). Zgodnie z wynikami badania nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą otrzymującą KetoCal ze zmodyfikowaną dietą Atkinsa (MAD) i grupą stosującą tylko MAD w zakresie oceny napadów (częstości napadów tygodniowo oraz redukcji napadów).</p> <p>Profil bezpieczeństwa ocenianych preparatów jest akceptowalny. W zakresie zdarzeń niepożądanych raportowano wyłącznie pojedyncze przypadki kamicy moczowej, osłabienia funkcji poznawczych, wzrost/zmianę napadów, biegunkę, ból brzucha/wzdęcia, ból głowy i nieregularną menstruację. W ramach najczęstszych powodów przerwania badania wymieniono nawrót napadów padaczkowych i/lub nietolerancję diety.</p> <p>Odnaleziono także przegląd systematyczny Martin - McGill 2020 (w którym uwzględniono m.in. ww. badanie McDonald 2018). Według autorów przeglądu odnalezione dowody jednoznacznie sugerują, że dieta ketogeniczna może wykazywać skuteczność wśród dzieci z padaczką lekooporną.</p> <p>Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne wskazują dietę ketogeniczną jako opcję terapeutyczną i/lub nieodłączny element postępowania w przypadku padaczki lekoopornej, szczególnie w populacji pediatrycznej. Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, koszt refundacji ocenianych produktów leczniczych we wnioskowanych wskazaniach w 2020 r. wynosił ok. 2,1 mln PLN.</p> <p>Mając na uwadze wyniki analizy klinicznej, odnalezione wytyczne kliniczne oraz dotychczasowe koszty refundacji preparatów za zasadne uznaje się finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/004/REK/2021%2003%2003%20BP%20Rekomendacja%20nr%20RP_23_2021_Ketocal%20BIP.pdf</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2021 z dnia 23 lutego 2021 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ketocal 3:1, proszek, puszka á 300 g, • Ketocal 4:1, proszek, puszka á 430 g, • Ketocal 4:1 LQ, płyn, kartonik á 200 ml, • Ketocal 4:1 LQ Multifibre, płyn, kartonik á 200 ml, • Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre, płyn, kartonik á 200 ml, <p>we wskazaniu: padaczka lekooporna, pod warunkiem ograniczenia refundacji do dzieci i młodzieży.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Aktualne dowody naukowe i wytyczne kliniczne potwierdzają zasadność refundacji ocenianych technologii w ramach diety ketogennej w populacji dziecięcej. Natomiast w odniesieniu do populacji dorosłych wnioskowanie dotyczące skuteczności jest niepewne.</p> <p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/004/SRP/U_9_59_23022020_s_23_Ketocal.pdf</p>

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 4/2020 z dnia 16 stycznia 2020 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre we wskazaniu: deficyt transportera glukozy GLUT-1.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne jednoznacznie wskazują, że dieta ketogenna powinna być rozważona na wczesnym etapie leczenia deficytu transportera glukozy GLUT-1 jako interwencja pierwszego wyboru. Zatem oceniane środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz), dzięki zawartości odpowiednich składników odżywczych wskazanych w diecie ketogennej, mogą stanowić uzupełnienie zbilansowanej diety lub jedyne źródło pożywienia w przypadku dzieci do 6 r.ż. (Ketocal 3:1) i dzieci w wieku 1-10 lat (Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ i Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre).</p> <p>Ekspertki kliniczni w swoich opiniach pozytywnie odnieśli się do finansowania śsspz, takich jak Ketocal we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Niemniej jednak należy zaznaczyć, że w ramach przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono badań możliwych do włączenia do przeglądu, które dostarczałyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych technologii medycznych, co nie pozwala na pełne wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii w omawianym wskazaniu.</p> <p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/226/REK/RP_4_2020_Ketocal.pdf</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2020 z dnia 13 stycznia 2020 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ketocal 3:1 (proszek 300 g), • Ketocal 4:1 (proszek 300 g), • Ketocal 4:1 LQ (płyn 200 ml), • Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre, <p>sprowadzanych z zagranicy w ramach importu docelowego, we wskazaniu: deficyt transportera glukozy GLUT-1.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leczeni dietą ketogenną, w tym preparatami Ketocal, u których rozpoczęto leczenie w okresie bardzo wczesnym, mogą odnieść istotne korzyści kliniczne objawiające się zmniejszeniem częstości napadów drgawkowych oraz poprawą rozwoju fizycznego i intelektualnego. Postępowanie zalecane jest przez międzynarodowe i krajowe wytyczne praktyki klinicznej. Niewielka liczebność populacji docelowej nie powinna stanowić nadmiernego obciążenia finansowego dla płatnika publicznego.</p> <p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/226/SRP/u_2_8_200113_s_4_ketocal_import_zacz_p_df</p>
	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 83/2017 z dnia 8 grudnia 2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ we wskazaniu: padaczka lekooporna.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz opinie eksperckie uzasadniają wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPZ): Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ we wskazaniu: padaczka lekooporna. Podkreślenia wymaga fakt, że produkty Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal Vanilla 4:1 były już przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu padaczka lekooporna. W 2014 r. zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za zasadne wydawanie zgód na refundację ww. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/136/REK/RP_83_2017_Ketocal.pdf</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150/2017 z dnia 4 grudnia 2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację, w ramach importu docelowego, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ we wskazaniu: padaczka lekooporna, pod warunkiem ograniczenia ich do dzieci i młodzieży.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Dieta ketogenna jest rekomendowana w 5 wytycznych klinicznych 5 (ILAE 2015, EPNS 2014, NICE 2012, FCB 2011, SIGN 2005), a w trzech (PGE 2014, AAN iPCCNS 2012 i AHRQ 2003) wymieniana jako potencjalna metoda postępowania, z zaznaczeniem, że brak jest wystarczających danych, aby ją rekomendować.</p> <p>Zalecenia polskiej grupy ekspertów (PGE 2014) wymieniając dietę ketogenną wśród nielekowych metod postępowania obok zabiegów operacyjnych i stymulacji nerwu błędnego, jednak nie została ona wybrana jako wczesna opcja terapeutyczna. Dieta ketogenna proponowana była jako opcja terapeutyczna w przypadku nieskuteczności leczenia farmakologicznego. W 2014 roku zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji, uznali za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych Ketocal (Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal Vanilla 4:1) we wskazaniu padaczka lekooporna. Preparat Ketocal 4:1 LQ jest płynną postacią. Wszyscy czterej eksperci wyrazili pozytywne opinie odnośnie finansowania produktów Ketocal zwracając uwagę na skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa ocenianej technologii. Wyniki najnowszych badań potwierdzają wartość terapeutyczną diety ketogennej.</p> <p>Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/136/SRP/U_48_535_stanowisko_150_Ketocal_import_docelowy.pdf</p>

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 228/2014 z dnia 13 października 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna) we wskazaniu: padaczka lekooporna.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna) we wskazaniu: padaczka lekooporna. Odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie diety ketogennej u dzieci i młodzieży jako leczenia wspomagającego u pacjentów z padaczką lekooporną. Badania kliniczne wskazują, że dieta ketogenna stosowana u dzieci w krótkiej i średniej perspektywie działa korzystnie na zwiększenie kontroli liczby napadów padaczkowych z efektem porównywalnym do leczenia farmakologicznego. Należy mieć na uwadze, że dieta ketogenna jest dietą o wysokim reżimie dietetycznym, w związku z tym wprowadzenie jej powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza neurologa dziecięcego. Ekspert kliniczny zwraca uwagę na fakt, że stosowanie diety ketogennej może przyczynić się do zmniejszenia liczby i/lub dawek leków przeciwpadaczkowych u pacjentów z padaczką lekooporną. Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/134/REK/RP_228_2014_Ketocal.pdf</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 300/2014 z dnia 13 października 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy (...) Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna), (...) we wskazaniu: padaczka lekooporna.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Odnaleziono rekomendacje kliniczne dotyczące zaleceń postępowania terapeutycznego w padaczce. Dieta ketogenna wymieniana jest jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej u dzieci. Analizując wytyczne kliniczne należy stwierdzić że, stosowanie diety ketogennej zalecane jest u dzieci i młodych dorosłych. Dobrej jakości badania kliniczne sugerują, że u dzieci dieta ketogenna w krótkiej i średniej perspektywie daje korzyści w kontroli napadów padaczkowych, z efektem porównywalnym do nowoczesnych leków przeciwpadaczkowych. Technologia zastępuje leki przeciwpadaczkowe o szerokich działaniach niepożądanych. Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/134/SRP/U_36_598_141013_stanowisko_300_Ketocal_import.pdf</p>

Ssspż. – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, **AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, **LCHAD** – deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacilo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, **VLCAD** – deficyt dehydrogenazy Acylo-CoA – bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, **MCT** – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe

5. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono informacje z raportu nr: OT.4311.1.2020 Liquigen.

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

Tabela 4. Opinia ekspertów klinicznych

Ekspert		Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Deficyt dehydrogenazy pirogronianowej	Betaquik MCT Procall MCT Oil	Tiamina (technologia najtańsza) Dieta ketogenna (technologia najskuteczniejsza) Inna dieta z ograniczeniem węglowodanów
	Padaczka lekooporna	Betaquik MCT Procall MCT Oil	-
	Deficyt transportera GLUT-1	Betaquik MCT Procall MCT Oil	-
	Deficyt LCHAD	Betaquik MCT Procall MCT Oil	Dieta z ograniczeniem tłuszczów (technologia najtańsza i najskuteczniejsza) Suplementacja MCT
	Deficyt VLCAD	Lipistart, Monogen, MCT Oil, MCT Procal, Betaquik wg indywidualnych zaleceń, indywidualnie dobrana do zdrowotnych bieżących potrzeb pacjenta (w tym masy ciała, stopnia wyrównania metabolicznego, tolerancji stosowanych terapii itp.)	olej MCT – suplement diety zalecany w 100%, ale ilu stosuje to inna sprawa
	Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego	-	Dieta niskotłuszczowa, suplementacja tłuszczami MCT (technologia najtańsza i najskuteczniejsza)

Ekspert	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p>Kluczowym elementem leczenia deficytu dehydrogenazy pirogronianowej, deficytu GLUT1-DS., deficytu LCHAD, a także padaczki lekoopornej (w przypadku padaczki lekoopornej leczenie dietetyczne powinno być rozważone po próbie podania 2 leków przeciwpadaczkowych bez uzyskania efektu p-drgawkowego) jest leczenie dietetyczne.</p> <p>Zalecana dietoterapia jest restrykcyjna dlatego też przysparza wielu trudności zarówno pacjentom, jak i ich rodzinom. Dieta wymaga indywidualnego planowania posiłków o określonej wartości odżywczej. Wprowadzenie śsspż, mających zastosowanie w tego typu rodzaju medycznej terapii żywieniowej, takich jak Liquigen, znacznie ułatwia prowadzenie dietoterapii u pacjentów i pozwala na osiągnięcie większej skuteczności leczenia, poprzez przestrzeganie zaleceń dietetycznych.</p>	<p>PDH: trudności w utrzymaniu diety ketogennej. Dieta ketogenna jest dietą czasochłonną, ponieważ wymaga dokładnego odważania wszystkich produktów oraz przygotowywania i podawania posiłków zgodnie z zaleceniami</p> <p>Dieta niskotłuszczowa wymaga podaży tłuszczu LCT w diecie (<10%)</p>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<p>W każdym ośrodku, który zajmuje się leczeniem dietetycznym powyższych jednostek chorobowych bezwzględnie powinien być zatrudniony wykwalifikowany dietetyk, specjalizujący się w tego rodzaju terapii medycznej. Porady dietetyczne powinny być wpisane w koszyk świadczeń gwarantowanych i refundowane przez NFZ.</p>	<p>Zachęty do leczenia chorych z chorobami rzadkimi. Edukacja</p> <p>Skrócenie czasu rozpatrywania wniosków na import docelowy i refundację (obecny łączny czas na wydanie zgód to maksymalnie 2 miesiące, w praktyce czas bardzo rzadko jest krótszy)</p> <p>Wprowadzenie internetowego składania wniosków.</p> <p>Ograniczenie tzw. papierologii – do każdego wniosku potrzebna jest zgoda konsultanta, przygotowywane jest pismo uzasadniające podaż preparatu – jeśli chory potrzebuje preparatu przewlekłe (co jest związane z przewlekłością choroby), zgoda i uzasadnienie mogłyby być wystawiane długoterminowo. Konieczne tylko przy pierwszym wniosku na dany preparat.</p>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<p>Terminy procedury wniosków na import docelowy są niezwykle długie, co może powodować znaczne opóźnienia w rozpoczęciu u pacjentów leczenia dietetycznego, które stanowi leczenie z wyboru.</p>	<p>Obecnie istnieje możliwość podawania 100% oleju MCT. Być może produkt zawierający 50% MCT będzie lepszy dla przygotowania posiłków, ale – być może – trzeba go użyć w podwójnej objętości.</p> <p>Problemy techniczne związane z długim czasem rozpatrywania wniosku o import i refundację oraz czasem sprowadzania preparatu przez aptekę.</p> <p>Problemy ekonomiczne, o ile produkt nie będzie podlegał refundacji.</p>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie widzę takowych	Nie widzę

Ekspert	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<p>Preparat może być stosowany u pacjentów którzy m.in. źle tolerują czystą postać oleju MCT</p> <p>W przypadku diety ketogennej i jej modyfikacji, może być szczególnie korzystny w przypadku pacjentów, u których osiągnięcie ketozy jest trudne a dodatkowo istnieją problemy z utrzymaniem restrykcji dietetycznych.</p>	<p>Bardziej mogą skorzystać pacjenci z deficytem LCHADD oraz pacjenci stosujący dietę ketogenną MCT, którzy źle tolerują przyjmowanie oleju MCT (zgłaszają problemy żołądkowo-jelitowe), pacjenci najmłodszy oraz przyjmujący duże ilości MCT.</p> <p>Terapia MCT – oprócz w/w wskazań – jest korzystna w leczeniu zaburzeń wchłaniania z przewodu pokarmowego, niwydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, limfangiektazji jelit, dyslipidemii, w chłonkobrzuszu, chylothorax, limfangiektazjach płucnych wrodzonych, jelitowej utracie białka (np. po zabiegach kardiochirurgicznych).</p>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Nie widzę takowych	Nie.
Miejsce ocenianej technologii w schemacie terapeutycznym stosowanym w poszczególnych wskazaniach w warunkach polskich (linia leczenia, terapie wcześniej stosowane, ewentualne zawężenie wskazania lub zawężenie populacji w inny sposób), przy uwzględnieniu jej ograniczonego dostępu, tj. konieczności sprowadzania w ramach importu docelowego?	We wszystkich wskazaniach włączenie Liquigenu zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej i biochemicznej pacjenta, a także jego wieku	Nowy preparat wśród dotychczas istniejących. Olej MCT jest dostępny (500 ml za około 50 PLN)
Średni czas stosowania ocenianej technologii w poszczególnych wskazaniach	<p>Zgodnie z zaleceniami leczenie dietetyczne powinno być stosowane przez okres całego życia w przypadku dehydrogenazy pirogronianowej, deficytu GLUT1-DS., deficytu LCHAD.</p> <p>Leczenie dietetyczne w przypadku padaczki lekoopornej (leczenie dietetyczne powinno być rozważone po próbie podania 2 leków przeciwpadaczkowych bez efektu) stosuje się ok. 2 lata.</p> <p>W związku z powyższym włączenie Liquigenu zależy od określonej sytuacji klinicznej pacjenta i odpowiedzi na zastosowane leczenie dietetyczne.</p>	Do końca życia pacjenta w przypadku chorób metabolicznych. W przypadku naczyniakowatości limfatycznej jelit – zależnie od postępu choroby.
Schemat dawkowania ocenianej technologii w praktyce klinicznej w poszczególnych wskazaniach	Dawkowanie uzależnione jest od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta zmienne w czasie. Nie można jednoznacznie określić uniwersalnej dawki Liquigenu dla wszystkich pacjentów.	<p>Indywidualnie – zazwyczaj tłuszcze MCT mają pokrywać około średnio 15% zapotrzebowania kalorycznego</p> <p>W przypadku diet ketogennych z MCT dawkowanie zależy od wyników badań i planowane jest na 20-40% (a nawet 60%) potrzeb energetycznych pochodzących z tłuszczu.</p>
Inne uwagi	Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego oraz padaczka lekooporna są wskazaniem, które obejmuje pediatria metaboliczna.	To będzie jeszcze jeden preparat dostępny w Polsce, za to teraz będzie dostępny po skomplikowanych procedurach administracyjnych i – zapewne – drogo!

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 2-3.10.2023 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

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

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: pyruvate dehydrogenase deficiency, epilepsy, GLUT-1, LCHAD, VLCAD, intestinal lymphangiectasia, ketogenic diet, MCT, Liquigen. Odnaleziono wytyczne 6 instytucji.

Zgodnie z wytycznymi międzynarodowymi IKDSG 2018 dieta ketogeniczna powinna być zastosowana jak najwcześniej w takich schorzeniach jak: deficyt transportera glukozy GLUT-1, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka z napadami miokloniczno-atonicznymi. Stosowanie Liquigenu jako źródła MCT w padaczce lekoopornej zalecają brytyjskie wytyczne BDA 2015, NICE 2022 i UHL 2022. Brytyjskie wytyczne BDA 2020 wskazują, że dieta ketogeniczna jest leczeniem pierwszej linii w przypadku deficytu transportera glukozy GLUT-1, stosowana jest też przy niedoborze dehydrogenazy pirogronianowej, ale jej skuteczność nie jest jasna.

Suplementacja MCT jest standardowym postępowaniem przy zaburzeniach utleniania kwasów tłuszczowych (LCHAD, VLCAD) według polskich Zaleceń dietetycznych 2020, międzynarodowych wytycznych GMDI 2019 i brytyjskich BDA 2015. W wytycznych jako jedno ze źródeł MCT wymienia się Liquigen.

Według brytyjskich wytycznych BDA 2015 suplementacja MCT może być też stosowana przy zaburzeniach wchłaniania tłuszczów (m.in. naczyńkowość limfatyczna jelita cienkiego).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1	
<p>Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące żywienia klinicznego dzieci</u> <u>Zaburzenia mitochondrialnych przemian energetycznych, metabolizmu lipidów i inne zaburzenia</u> Niedobór dehydrogenazy pirogronianowej: W ramach terapii żywieniowej stosuje się dietę ketogenną, ale jej skuteczność nie jest jasna. Dieta ketogenna stosowana jest w niektórych przypadkach i ma na celu dostarczenie alternatywnego źródła energii acetylo-CoA, w szczególności do użytku przez układ nerwowy. W praktyce klinicznej dietę ketogenną stosuje się jedynie u pacjentów z łagodniejszymi objawami, aby spowolnić objawy klinicznej progresji. Efekt diety ketogenne różni się w zależności od pacjenta. <u>Dieta ketogenna</u> Dieta ketogenna jest alternatywną opcją terapeutyczną u dzieci z padaczką oporną na leczenie. Dieta ketogenna jest także leczeniem z wyboru w przypadku deficytu transportera glukozy GLUT-1. W zaburzeniu tym wrodzony defekt jednego z białek powoduje zaburzenia transportu glukozy z naczyń krwionośnych do mózgu. Dieta jest uważana za leczenie pierwszej linii, ponieważ objawy neurologiczne, w tym napady padaczkowe, są uważane za konsekwencję deficytu energetycznego mózgu. W wyniku wysokotłuszczowej diety ketogennej powstają ciała ketonowe używane przez mózg jako alternatywne źródło energii względem glukozy. Dieta ketogenna jest obecnie rekomendowana u pacjentów z deficytem GLUT-1 co najmniej do okresu pokwitania. Dieta ketogenna może być również stosowana w leczeniu niedoboru dehydrogenazy pirogronianowej. Wzrasta również zainteresowanie zastosowaniem diety ketogennej u dzieci z zespołem padaczkowym zależnym od infekcji przebiegającej z gorączką, FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome). Tradycyjna dieta MCT ok. 75% dziennego zapotrzebowania energetycznego czerpie tłuszczów, 45-55% z MCT i 21-25% z LCT. Jako źródło MCT mogą być stosowane MCT oil lub Liquigen (emulsja 50% MCT i 50% woda). Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano. Zalecenia powstały w oparciu o przegląd aktualnej literatury naukowej i medycznej i aktualną praktykę kliniczną w Wielkiej Brytanii. W przypadku braku dowodów naukowych, brano pod uwagę opinie ekspertów klinicznych. Wytyczne oficjalnie wspierane przez British Dietetic Association (BDA).</p>
<p>IKDSG 2018 (Świat) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała obecność potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><u>Terapia żywieniowa w padaczce</u> Istnieje kilka schorzeń, w których dieta ketogeniczna powinna być zastosowana wcześniej w przebiegu leczenia padaczki. Należą do nich m.in. deficyt transportera glukozy GLUT-1, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka z napadami miokloniczno-atonicznymi, w przypadku których silnie zaleca się wprowadzenie diety ketogenicznej jak najwcześniej w przebiegu leczenia (88% konsensus). Rodzaj diety ketogennej powinien być raczej dobrany indywidualnie, w zależności od sytuacji dziecka, niż w zależności od jej skuteczności. Dzieci poniżej 2 r.ż. powinny rozpocząć klasyczną dietę ketogeniczną (dowody naukowe klasy III). Istnieją uzasadnione dowody przemawiające za stosowaniem MCT (dowody naukowe klasy III), MAD (dowody naukowe klasy III) i LGIT. W wytycznych jako przykładowe źródło MCT wymieniono MCT oil, nie odniesiono się do Liquigenu. Wytyczne powstały w drodze konsensusu międzynarodowych ekspertów. Nie podano definicji poziomu dowodów naukowych.</p>
<p>UHL 2022 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Postępowanie dietetyczne u dzieci z padaczką oporną na leczenie stosujących dietę ketogeniczną</u> MCT może być stosowany we wszystkich typach diet ketogenicznych. Źródło MCT powinno być wprowadzane do diety stopniowo przez około 5-7 dni. Zazwyczaj stanowi je Liquigen, jako że jest bardziej uniwersalny w zastosowaniu niż MCT oil. Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>
<p>NICE 2022 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała obecność potencjalnego konfliktu interesów*</p>	<p><u>Padaczka – diagnostyka i leczenie</u> U dzieci i młodych dorosłych, u których napady padaczkowe nie są kontrolowane przez właściwie dobrane leki przeciwpadaczkowe należy rozważyć zastosowanie diety ketogenicznej. Dostępne dowody naukowe nie wskazują jednoznacznie, aby dieta ketogeniczna z zastosowaniem MCT (MCT-KD była skuteczniejsza niż klasyczna dieta ketogeniczna (dowody bardzo niskiej jakości). Dlatego biorąc pod uwagę, że jej koszt jest wyższy ze względu na dodatkowy koszt Liquigenu, MCT-KD powinna być ograniczona do szczególnych grup pacjentów, takich jak starsze dzieci lub pacjentów, którzy nie są w stanie stosować klasycznej KD lub jej nie tolerują. Siła rekomendacji: nie podano.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych (LCHAD, VLCAD)	
<p>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych</u></p> <p><u>Wybrane wrodzone wady metabolizmu</u></p> <p>Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych</p> <p>Kwasy tłuszczowe i ich potencjalnie toksyczne pochodne są gromadzone z powodu niedoboru jednego z enzymów uczestniczących w mitochondrialnym utlenianiu kwasów tłuszczowych. Oksydacja taka ma miejsce przy długotrwałym głodzeniu i/lub w okresach wzmożonego zapotrzebowania (gorączka, stres), gdy produkowana energia pochodzi ze spalania tłuszczów.</p> <p>(...) Z wyjątkiem niedoboru dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych MCADD (w tym zaburzeniu MCT są przeciwwskazane), w pozostałych zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych można stosować trójglicerydy o średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych (MCT), co prowadzi do obniżenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. W tych okolicznościach można sięgnąć po mieszanki bogate w MCT – Lipistart (Vitaflor), Monogen (Nutricia), Portagen (Mead Johnson), 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> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>
<p>GMDI 2019 (Świat)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała obecność potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><u>Terapia żywieniowa w VLCAD</u></p> <p>Medyczna terapia żywieniowa osób z VLCAD zależy od nasilenia niedoboru enzymu biorącego udział w uczestniczących w mitochondrialnym utlenianiu kwasów tłuszczowych, ale zazwyczaj obejmuje ograniczenie spożycia długołańcuchowych kwasów tłuszczowych poprzez ograniczenie spożycia tłuszczów wraz z dietą, suplementację trójglicerydów o średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych (MCT) i unikanie nadmiernego głodzenia. Celem terapii żywieniowej jest ograniczenie produkcji nieprawidłowych metabolitów kwasów tłuszczowych i zapewnienie MCT jako źródła tłuszczu w celu ominięcia nieaktywnego szlaku enzymatycznego w mitochondrialnym utlenianiu kwasów tłuszczowych. Terapia żywieniowa może zmniejszyć powikłania kliniczne związane z nieleczonym VLCAD, w tym hipoglikemię, kardiomiopatię i rabdomiolizę.</p> <p>W wytycznych jako przykładowe źródło MCT wymieniono: Betaquig, Liquigen, MCT Oil, MCT Procal (zaznaczając, że nie oznacza to preferowania konkretnych produktów, a jedynie wymienienie produktów dostępnych w USA w 2018 roku).</p>
<p>Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące żywienia klinicznego dzieci</u></p> <p><u>Zaburzenia mitochondrialnych przemian energetycznych, metabolizmu lipidów i inne zaburzenia</u></p> <p>Zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (long chain fatty acid oxidation disorders, LCFAOD), do których należą m.in. deficyty VLCAD i LCHAD:</p> <p>Terapia żywieniowa polega na unikaniu długotrwałych głodówek (szczególnie w czasie choroby), odpowiednim zarządzaniu ćwiczeniami fizycznymi (kiedy wrażliwość na energię), a także dodatkowo w poważnych niedoborach - ograniczeniu przyjmowania tłuszczów w diecie i częstszym karmieniu ze zwiększoną podażą węglowodanów i suplementacją MCT.</p> <p>U pacjentów z deficytem VLCAD i LCHAD suplementacja MCT (C8, C10) stanowi użyteczne źródło energii i może mieć także inne korzystne skutki – stosowanie MCT zapobiega kardiomiopatii u pacjentów z deficytem VLCAD.</p> <p>U dzieci podaż MCT w diecie zmniejsza się w sposób naturalny wraz ze zmniejszaniem spożycia mieszanek niemowlęcych. Do diety powinny być wprowadzone alternatywne źródła MCT, ze względu na ich korzystny efekt. Zaleca się, aby stanowiły 20-25% dziennego zapotrzebowania energetycznego, co odpowiada 2,5-3 g na 100 kcal, stosowanych zazwyczaj w dawce podzielonej 3-4 razy na dobę.</p> <p>MCT mogą być dodane do diety w postaci oleju (np. MCT Oil), emulsji (np. Liquigen) lub proszku (np. MCT Procal). Dostępne produkty różnią się składem pod względem zawartości kwasów tłuszczowych C8 i C10.</p> <p>Emulsje MCT, takie jak Liquigen mogą być łatwiej akceptowalne przez pacjentów niż MCT Oil, ze względu na to, że można je łatwiej roz mieszać z odtłuszczonym mlekiem, bez zachodzenia rozdzielania się faz.</p> <p>W wytycznych w przykładowym jadłospisie 4-letniej dziewczynki zaspokajającym dzienne zapotrzebowanie na MCT zaproponowano następującą suplementację:</p> <p>do śniadania: 20 ml emulsji MCT (10 g MCT), do obiadu: 1 saszetka MCT Procal (10 g MCT), do kolacji: 10 ml MCT oil (10 g MCT), do posiłku śródnocnego: 20 ml emulsji MCT (10 g MCT).</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p> <p>Zalecenia powstały w oparciu o przegląd aktualnej literatury naukowej i medycznej i aktualną praktykę kliniczną w Wielkiej Brytanii. W przypadku braku dowodów naukowych, brano pod uwagę opinie ekspertów klinicznych. Wytyczne oficjalnie wspierane przez British Dietetic Association (BDA).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Naczyniakowość limfatyczna jelita cienkiego	
Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	<u>Wytyczne dotyczące żywienia klinicznego dzieci</u> <u>Gastroenterologia</u> <u>Zaburzenia wchłaniania tłuszczów – naczyniakowość limfatyczna jelita cienkiego</u> Rekomendowana jest dieta uboga w kwasy tłuszczowe o długich łańcuchach (LCT). MCT może być stosowane jako źródło energii i w celu polepszenia smaku diety, jako że jest wchłaniany bezpośrednio do układu wrotnego, a nie przez układ limfatyczny. Potrzebne może być także wspomagające żywienie pozajelitowe. Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano. Zalecenia powstały w oparciu o przegląd aktualnej literatury naukowej i medycznej i aktualną praktykę kliniczną w Wielkiej Brytanii. W przypadku braku dowodów naukowych, brano pod uwagę opinie ekspertów klinicznych. Wytyczne oficjalnie wspierane przez British Dietetic Association (BDA).

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

BDA - British Dietetic Association; **GMDI** - Genetic Metabolic Dietitians International; **IKDSG** - International Ketogenic Diet Study Group; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence; **UHL** – University Hospitals of Leicesters NHS Trust

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego, 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/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 3.10.2023 r. nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych refundacyjnych.

W ramach prac nad raportem nr: OT.4311.1.2020 Liquigen odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną wydaną przez australijski PBAC w 2009 r. dla stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Liquigen zawierającego średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe we wskazaniach: chłonkobrzusze; chłonkotok; zaburzenia wchłaniania tłuszczu spowodowane chorobą wątroby, zespołem jelita krótkiego, mukowiscydozy, zaburzeń żołądkowo-jelitowych; hiperlipoproteinemia typu 1; **padaczka lekooporna** wieku dziecięcego wymagająca diety ketogenicznej; **zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych**. PBAC wskazał również, że cena produktu Liquigen powinna być dostosowana do ceny produktu MCT Procal (cena 1 g tłuszczu w obu produktach powinna być taka sama). W 2012 r. doszło do drobnych zmian w składzie produktu Liquigen oraz do zmiany jego opakowania, które to zmiany nie wpłynęły na wcześniejszą decyzję PBAC.

8. Alternatywne technologie medyczne

Wskazane przez przez eksperta klinicznego Prof. J. Sykut-Cegielską technologie alternatywne dla wszystkich ocenianych wskazań to inne śsspż zawierające MCT, takie jak: MCT oil, Betaquiq, MCT Procal, Lipistart i Monogen. Profesor J. Książyk oprócz suplementacji MCT wskazał również jako komparatory dietę ketogeniczną, a także inną dietę z ograniczeniem węglowodanów oraz tiaminę.

Preparaty MCT oil, MCT Procal, Lipistart i Monogen sprowadzane są w ramach importu docelowego i były już przedmiotem oceny Agencji (Rodz. 4.2). Dodatkowo Agencja oceniała również inne śsspż zawierające MCT: MCT Peptide, Carb Zero, Ketocal i Keyo. Wymienione produkty różnią się od siebie zawartością MCT, postacią, a niekiedy także grupami wiekowymi, dla których są przeznaczone.

Wydaje się, że za najbliższe składem do Liquigenu (emulsja 50% MCT i 50% woda) są inne śsspż zawierające czysty MCT: MCT Oil (100% MCT) oraz wskazany przez ekspertów Betaquig (20% emulsja MCT¹) – preparat, który nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji. Do głównych komparatorów można także zaliczyć preparat złożony MCT Procal, ze względu na wysoką zawartość MCT.

Tabela 6. Zawartość MCT w wybranych śsspż wg Merrit 2018 i Rohr 2014

Produkt	Zawartość tłuszczu (g), w tym zawartość MCT (%)	Zawartość MCT (g)
Lipistart ^d	20,6 g / 100 g (90% MCT)	bd
Monogen ^c	12,9 g / 100 g (80% MCT)	bd
MCT Procal ^d	63,5g / 100 g (97% MCT)	10 g na 16 g proszku (16 g = 1 saszetka lub 2 miarki)
MCT oil ^e	95 g / 100ml (100% MCT)	14 g na łyżkę stołową
Liquigen^c	50 g / 100 ml (96% MCT)	13,5 g / 30 ml

^a Mead Johnson Nutrition Evansville, IN; ^b Abbott Nutrition, Lake Forest, IL; ^c Nutricia North America, Rockville, MD; ^d Vitaflo USA, Alexandria, VA; ^e Nestle Nutrition, Florham Park, NJ.

Jedyny finansowany obecnie w ramach refundacji aptecznej śsspż zawierające MCT, to jest Babilon pepti MCT (refundacja we wskazaniach zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe), nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji ze względu na odmienny skład i przeznaczenie - jest to mieszanka dla niemowląt, tymczasem Liquigen przeznaczony jest do suplementacji MCT u dzieci i dorosłych i stosowany jako dodatek do posiłków,

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

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dn. 27.09.2023 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

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

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

Tabela 7. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> • deficyt dehydrogenazy pirogronianowej • padaczka lekooporna • deficyt transportera glukozy GLUT-1 • deficyt LCHAD • deficyt VLCAD • naczyńniakowatość limfatyczna jelita cienkiego 	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Liquigen	Nie ograniczono.
Komparator	Nie ograniczono.	Nie ograniczono.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanych wskazań.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, • randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, • serie przypadków i opisy przypadków. W przypadku, gdy dla danego wskazania nie odnaleziono żadnego badania opublikowanego w postaci pełnego tekstu, włączano doniesienia konferencyjne,	<ul style="list-style-type: none"> • publikacji pogładowe i przeglądy niesystematyczne, • publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, • publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, • listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego uwzględniono 10 publikacji:

- dla deficytu dehydrogenazy pirogronianu przedstawiono 1 badanie prospektywne (Sofou 2017), opisujące stosowanie diety ketogenicznej (brak doniesień o stosowaniu Liquigenu w tej populacji pacjentów), z raportu nr: OT.4311.1.2020 Liquigen
- dla padaczki lekoopornej opisano przegląd systematyczny Wells 2020 oraz badanie prospektywne Love 2021. Dodatkowo przedstawiono również wyniki publikacji o najwyższej wiarygodności z raportu

OT.4311.1.2020 Liquigen: przegląd systematyczny Martin-McGill 2018, opisujący stosowanie diety ketogenicznej

- dla deficytu transportera glukozy GLUT-1 opisano 1 przegląd systematyczny (Schwantaje 2019), w którym uwzględniono opisy przypadków oraz serii przypadków dotyczących zastosowania diety ketogenicznej u pacjentów z deficytem transportera glukozy GLUT-1
- dla deficytu VLCAD i LCHAD ramach wyszukiwania nie odnaleziono badań o tej samej lub wyższej wiarygodności niż uwzględnione w raporcie OT.4311.1.2020 Liquigen, w związku z czym poniżej przedstawiono wyniki badań z tego raportu: 1 przeglądu systematycznego (Fraser 2019), opisujący postępowanie dietetyczne, 1 badania obserwacyjnego (Haglund 2013), w którym pacjenci przyjmowali Liquigen oraz 1 opisu przypadku pacjenta (Hancock 2019), u którego stosowano Liquigen
- w ramach wyszukiwania dla naczyń limfatycznych jelita cienkiego nie odnaleziono badań o tej samej lub wyższej wiarygodności niż uwzględnione w raporcie OT.4311.1.2020 Liquigen, w związku z czym poniżej przedstawiono wyniki badań z tego raportu: 2 przeglądów systematycznych (Desai 2009, Alshikho 2016), opisujących stosowanie MCT (brak doniesień o stosowaniu Liquigen u tej populacji pacjentów)

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.2.1. Deficyt dehydrogenazy pirogronianu

Nie odnaleziono doniesień naukowych opisujących stosowanie Liquigen u pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu. Poniżej w skrócie przedstawiono wnioski badania, dotyczące stosowania diety ketogenicznej, pochodzący z raportu nr: OT.4311.1.2020 Liquigen.

Sofou 2017

Prospektywne badanie kohortowe przeprowadzone w Szwecji, którego celem było zbadanie krótko- i długoterminowego wpływu diety ketogenicznej (KD) na przebieg choroby. W badaniu obserwowano 19 pacjentów, u których stosowano KD w okresie 01.2009 do 03.2016 – mediana wieku pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia wyniosła 2,5 roku, mediana czasu leczenia wyniosła 2,9 roku, a mediana wieku w momencie rejestracji danych wyniosła 6 lat. W badaniu nie opisano dokładnych założeń stosowanej diety.

Leczenie pozytywnie wpłynęło na częstość napadów padaczkowych, ataksję, zaburzenia snu, rozwój mowy, funkcjonowanie społeczne i częstość hospitalizacji. Mediana stężenia ciał ketonowych w osoczu wyniosła 3,3 mmol/l. Zaobserwowano również dobry profil bezpieczeństwa – leczenie przerwano jedynie u jednego pacjenta, u którego doszło do ostrego zapalenia trzustki.

Inne oceny Agencji

Stosowanie MCT w przebiegu deficytu dehydrogenazy pirogronianu było przedmiotem oceny Agencji:

1. Raport nr OT.4311.10.2017 Keyo i OT.4211.16.2021 Keyo
2. Raport nr OT.4311.6.2018 MCT Oil i OT.4211.13.2021 MTC Oil
3. Raport nr OT.4311.8.2019 MCT Procal i OT.4211.23.2022 MCT Procal

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

9.2.2. Padaczka lekooporna

Wells 2020

Przegląd systematyczny przeprowadzony w bazach danych PubMed i EmBase w którym uwzględniono badania obserwacyjne, badania kliniczne oraz meta-analizy oceniające wpływ diet ketogenicznych na oporna na leczenie padaczkę u dzieci i młodzieży. W publikacji analizowano 4 typy diet ketogennych – klasycznej, modyfikowanej diety Atkinsa, diety MCT oraz diety z niskim indeksem glikemicznym. Poniżej przedstawiono wyniki dla diety MTC, w której można zastosować oceniany śsspż.

W nierandomizowanym badaniu *Schwartz 1989* przeprowadzono porównanie klasycznej diety ketogenicznej (cKD) z tradycyjną i zmodyfikowaną dietą MCT u 55 dzieci i 3 dorosłych. Napady padaczkowe były skutecznie

kontrolowane w równym stopniu przez wszystkie 3 diety, u dzieci w wieku poniżej 15 lat, po 3 tygodniach ich stosowania.

W badaniu *Neal 2009* oceniono skuteczność powyższych diet po 3, 6 i 12 miesiącach, nie stwierdzając IS różnic w zgłaszanych średnim odsetku napadów padaczkowych między grupami MCTKD i cKD (3 miesiące: cKD 66,5%, MCT 68,9%; 6 miesięcy: cKD 48,5%, MCT 67,6%; 12 miesięcy: cKD 40,8%, MCT 53,2%; wszystkie $p > 0,05$). Poziomy acetoocetanu i BHB w surowicy po 3 i 6 miesiącach były IS wyższe u dzieci na cKD ($p < 0,01$). Należy się tego spodziewać, ponieważ MCT dopuszcza więcej węglowodanów. Korelacje między poziomami acetoocetanu i BHB a kontrolą napadów były IS po 3 miesiącach (acetoocetan, $p < 0,009$; BHB, $p < 0,036$), ale nie po 6 i 12 miesiącach.

W badaniu *Chomtho 2016*, przeprowadzonym wśród 16 dzieci z Tajlandii, u których rozpoczęto stosowanie MCT, 64,3% zgłosiło $>50\%$ redukcję napadów do 3. miesiąca, a 27,6% było wolnych od napadów. Chociaż wiele badań donosi o pozytywnych wynikach w zakresie zmniejszania częstości napadów, nawet w przypadku bardzo opornego na leczenie stanu padaczkowego, systematyczny przegląd skuteczności cKD w opornej na leczenie padaczkę wykazał ograniczone dowody na to, że jest ona bardziej skuteczna w zmniejszaniu częstości napadów w porównaniu z MCT (*Araya-Quintanilla 2016*).

Love 2021

Prospektywne badanie obserwacyjne którego celem była ocena klasycznej diety ketogenicznej (cKD) i MCT u dzieci z niekontrolowaną padaczką – sprawdzenie czy obie diety prowadzą do porównywalnej redukcji w ilości napadów. Do badania włączono pacjentów z oporna na leczenie padaczką, leczonych w szpitalu dziecięcym w Toronto w okresie: 1 wrzesień 2013 – 15 listopad 2015.

Rodziny biorące udział w badaniu prowadziły dzienniki napadów i poziomu ketonów w moczu. Ketony w moczu były sprawdzane raz rano i raz wieczorem. Sprawdzanie poziomu beta-hydroksymaślanu (BHB) w surowicy nie było rutynową praktyką w momencie rozpoczęcia badania.

Do badania włączono 65 pacjentów, z czego 20 nie ukończyło badania (1 pacjenta wykluczono z powodu nie prowadzenia dziennika, 17 pacjentów stosowało diety krócej niż 6 miesięcy, 2 pacjentów zmarło – nie z powodu ocenianych diet).

Ostatecznie analizie poddano 45 pacjentów (28 na cKD i 17 na MCT). W momencie rozpoczęcia leczenia dzieci z grupy cKD były młodsze i częściej karmione przez rurkę. Dzieci z grupy cKD miały większą liczbę napadów miesięczne w porównaniu z grupą MCT (mediana 301 vs. 90, $p = 0,003$) i przepisywano im większą liczbę leków przeciwdrgawkowych (mediana liczby leków przeciwdrgawkowych 3 vs. 2, $p < 0,001$).

Po sześciu miesiącach dietoterapii nie było IS między grupami pod względem odsetka dzieci osiągających $\geq 50\%$ lub $\geq 90\%$ redukcji napadów. Różnice IS między grupami odnotowano w pomiarach poziomu ketonów, węglowodanów i spożycia tłuszczu: Dzieci w grupie cKD częściej miały wyższe stężenie ketonów (79% vs. 36%, $p = 0,005$), niższy procent całkowitych kalorii pochodzących z węglowodanów (mediana 5% vs. 14%, $p < 0,001$) i wyższe spożycie tłuszczu (mediana 86% vs. 77%, $p < 0,001$). Zaobserwowano trend w kierunku niższego stężenia glukozy na czczo z cKD: mediana poziomu BG wynosiła 4,1 mmol/l (25., 75. percentyl: 3,5, 4,4) z cKD i 4,4 mmol/L (25., 75. percentyl: 4,0, 4,7) z MCT ($p = 0,11$).

Aby wyeliminować wpływ metody karmienia, zbadaliśmy wyniki napadów, poziomu glukozy i ketonów w moczu wśród 24 dzieci karmionych doustnie (7 cKD, 17 MCT). Nie było IS różnicy ($p = 0,43$) w poziomach glukozy między grupami: mediana w grupie cKD wynosiła 4,10 (25., 75. percentyl: 3,58, 4,55) w porównaniu z 4,40 (25., 75. percentyl: 4,00, 4,65) w grupie MCTKD. Zaobserwowano tendencję do wyższego stężenia ketonów w moczu (≥ 8 mmol/l) w przypadku cKD w porównaniu z MCT (86% vs. 35%, $p = 0,07$). Nie było znaczącej różnicy między grupami w odsetku dzieci, u których wystąpiła $\geq 50\%$ redukcja napadów (59% cKD vs. 71% MCT, $p = 0,67$) lub $\geq 90\%$ redukcja napadów (29% cKD vs. 35% MCT, $p > 0,99$).

Dodatkowo poniżej przedstawiono najwyższej jakości badanie z raportu OT.4311.1.2020 Liquigen

Martin-McGill 2018

Przeгляд systematyczny Cochrane, którego celem była ocena wpływu diety ketogenicznej (KD) na przebieg padaczki lekoopornej, stanowiący aktualizację przeglądu z 2003 r. (wcześniej aktualizowanego w 2016 r.). Zgodnie z kryteriami włączenia badań do przeglądu, dieta ketogeniczna to każda dieta, której celem jest produkcja ketonów. Głównymi rodzajami KD są: klasyczna KD, **MCT KD**, zmodyfikowana dieta Atkinsa oraz dieta o niskim indeksie glikemicznym. Do przeglądu włączono 15 badań RCT, w których oceniano skuteczność KD w zakresie redukcji napadów padaczkowych – ze względu na ich heterogeniczność nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy. W dwóch badaniach oceniano dietę MCT KD (w połączeniu z klasyczną KD): Lambrechts 2017 oraz Neal 2008, nie wskazano jednak nazw handlowych produktów podawanych pacjentom.

W badaniu Lambrechts 2017 u 12% (3/26) pacjentów z grupy KD odnotowano brak napadów padaczkowych, a u 39% (10/26) odnotowano ich redukcję (o >50%). W grupie kontrolnej zarówno brak napadów jak i ich redukcję odnotowano u 9% (2/22) pacjentów. Ogółem odpowiedź na leczenie (brak lub redukcja napadów) po 4 miesiącach zaobserwowano u 50% (13/26) pacjentów w grupie KD oraz u 18% (4/22) pacjentów grupie kontrolnej – zaobserwowana różnica jest istotna statystycznie ($p < 0,05$). Po 16 miesiącach odsetek pacjentów bez napadów padaczkowych nie uległ zmianie w żadnej z badanych grup, natomiast odsetek pacjentów z redukcją napadów spadł do 27% (6/22) pacjentów w grupie KD (bez zmian w grupie kontrolnej). Badanie nie zawiera opisu stosowanych dawek MCT.

Po 4 miesiącach pacjenci z grupy KD byli bardziej aktywni ($p = 0,005$), bardziej produktywni ($p = 0,039$), odczuwali również mniej lęku ($p = 0,049$) w porównaniu z grupą kontrolną. W zakresie jakości życia nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami.

W badaniu Neal 2008 po 3 miesiącach stosowania KD brak napadów zaobserwowano u 1% (1/73) pacjentów. Redukcję napadów (o >50%) odnotowano natomiast u 38% (28/73) pacjentów w grupie KD oraz u 6% (4/72) pacjentów w grupie kontrolnej – zaobserwowana różnica jest istotna statystycznie ($p < 0,0001$). MCT stanowiły 45% ogólnej podaży energii.

Działania niepożądane w postaci wymiotów występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów stosujących klasyczną KD (45%) w porównaniu z MCT KD (13%, $p < 0,05$). Również brak energii obserwowano statystycznie częściej u pacjentów, u których stosowano klasyczną KD (36%) w porównaniu z pacjentami, u których stosowano MCT KD (14%, $p < 0,05$).

Inne oceny Agencji

Stosowanie MCT w przebiegu deficytu padaczki lekoopornej było przedmiotem oceny Agencji:

1. Raport nr OT.4311.3.2017 Ketocal i OT.4211.1.2021 Ketocal;
2. Raport nr OT.4311.10.2017 Keyo i OT.4211.16.2021 Keyo
3. Raport nr OT.4311.5.2018 Carb Zero

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

9.2.3. Deficyt transportera glukozy GLUT-1

Nie odnaleziono doniesień naukowych opisujących stosowanie Liquigena u pacjentów z deficytem transportera GLUT-1. Poniżej w skrócie przedstawiono wnioski przeglądów literatury, dotyczących stosowania diety ketogenicznej.

Schwantaje 2019

Przeгляд systematyczny przeprowadzony w bazach danych PubMed i EmBase, w którym uwzględniono opisy przypadków oraz serii przypadków dotyczących zastosowania diety ketogenicznej u pacjentów z deficytem transportera glukozy GLUT-1. Uwzględniono publikacje opublikowane do stycznia 2019, w których opisano kliniczne skutki leczenia dietetycznego.

W publikacji przedstawiono dane dla 230 pacjentów, opisane w 60 publikacjach. Średni czas leczenia i obserwacji wyniósł odpowiednio 49 i 53 miesiące. Przed leczeniem padaczka występowała u 82% pacjentów, zaburzenia ruchowe u 66%, a zaburzenia poznawcze u 59% pacjentów.

W wyniku zastosowania leczenia dietetycznego u większości pacjentów (83%) objawy padaczki ustąpiły lub złagodniały (odpowiednio 52% i 31%). Padaczka pozostała niezmienną u 17% i pogorszyła się u 0,4%. Zaburzenia ruchowe ustąpiły (13%) lub uległy poprawie (69%) u 82%, pozostały niezmienną u 17% i pogorszyły się u 1,6% ze 127 pacjentów. Zdolności poznawcze poprawiły się u 59% z 58 pacjentów, pozostały bez zmian u 40%, a pogorszył się u 1,7%. IQ poprawiło się u 9 z 10 pacjentów z pomiarami przed i w trakcie leczenia ze średniego IQ wynoszącego 50,6 do 55,4 po średnim czasie leczenia wynoszącym 7,1 miesiąca. Mikrocefalię odnotowano u 34% ze 168 pacjentów, natomiast wpływ leczenia dietetycznego na mikrocefalię wykazano u 11 pacjentów. U dwóch z nich wielkość głowy poprawiła się podczas leczenia dietetycznego, jednak wszyscy nadal cierpieli na małogłowie po okresie obserwacji wynoszącym średnio 39 miesięcy. Efekt leczenia wystąpił w ciągu kilku dni (57% z 58 pacjentów) lub tygodni (24%) w przypadku padaczki, po tygodniach (35% z 20 pacjentów) lub miesiącach (55%) w przypadku zaburzeń ruchowych i po miesiącach (64% z 25 pacjentów) lub po latach (24%) w przypadku zaburzeń poznawczych.

Ocena profilu bezpieczeństwa została przeprowadzona u 173 z 270 pacjentów. Wśród nich 81% zgłosiło brak istotnych działań niepożądanych, natomiast u: 6% wystąpiły objawy żołądkowo-jelitowe, u 4% raportowano hipoglikemię, a 4% odnotowano utratę masy ciała lub niewydolność wzrostu. Około 18% z 270 pacjentów zgłosiło problemy z przestrzeganiem zaleceń (ang. *compliance*).

Inne oceny Agencji

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

1. Raport nr OT.4311.10.2017 Keyo i OT.4211.16.2021 Keyo
2. Raport nr OT.4311.8.2019 MCT Procal i OT.4211.23.2022 MCT Procal

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

9.2.4. Deficyt VLCAD i LCHAD

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono badań o tej samej lub wyższej wiarygodności niż uwzględnione w raporcie OT.4311.1.2020 Liquigen, w związku z czym poniżej przedstawiono wyniki badań z tego raportu.

Fraser 2019

Przegląd systematyczny, którego celem było zbadanie, czy postępowanie dietetyczne u pacjentów przed wystąpieniem objawów choroby (po badaniach przesiewowych u noworodków) zapewnia lepsze wyniki niż leczenie po wystąpieniu objawów. Do przeglądu włączono 13 artykułów, opisujących 11 grup pacjentów (174 pacjentów z LCHAD, 18 pacjentów z MTP oraz 12 pacjentów z niezróżnicowanym LCHAD/MTP). Spośród włączonych badań 7 stanowiło retrospektywne badania kohortowe, 3 stanowiły badania prospektywne, a 1 było badaniem RCT (które w przeglądzie analizowano jako badanie kohortowe). Czas obserwacji wyniósł od 3 do 17 lat. W trzech badaniach nie opisano zastosowanej diety, w pozostałych ośmiu badaniach stosowano dietę o niskiej podaży tłuszczu z suplementacją niezbędnych kwasów tłuszczowych – pacjentom podawano kwas DHA, karnitynę lub MCT, przy czym schemat diety oraz stosowanych suplementów różnił się pomiędzy poszczególnymi badaniami, jak i pomiędzy pacjentami w poszczególnych badaniach. Jakość dowodów została oceniona jako słaba do umiarkowanej.

Wyniki włączonych do przeglądu badań sugerują, że postępowanie dietetyczne wdrożone po wykryciu choroby w wyniku badań przesiewowych może skutkować niższą częstością powikłań związanych z deficytem LCHAD i MTP – u pacjentów bezobjawowych rzadziej występują powikłania sercowe i wątrobowe, natomiast wyniki dotyczące śmiertelności były niejednoznaczne.

Do przeglądu włączono m.in. badanie Haglind 2013 (opisane poniżej).

Haglind 2013

Badanie retrospektywne, którego celem była ocena wzrostu u pacjentów z deficytem LCHAD, których leczono dietą a także ocena czy wśród chorych nadwaga/otyłość jest częstsza niż w populacji generalnej. W badaniu analizowane dane 10 pacjentów. Wiek postawienia diagnozy wynosił od 2 dni do 13 miesięcy (średnia: 6,1 mies.). Najstarszy z pacjentów był leczony przez ponad 20 lat. Postępowanie dietetyczne, wdrażane w momencie postawienia diagnozy, zakładało niskie spożycie tłuszczów LCT, których podaż (w gramach) dostosowywano do wieku zgodnie ze szwedzkimi rekomendacjami żywieniowymi.

Większość pacjentów (9/10) była żywiona za pomocą gastrostomii, z posiłkami co 3-4 godziny, podawanymi głównie w postaci niskotłuszczowej formuły zawierającej białko serwatki, węglowodany, MCT, witaminy i minerały. Suplementację kwasem DHA otrzymywało 8 pacjentów, w celu utrzymania jego poziomu w osoczu nieco powyżej lub w górnej granicy wartości referencyjnych.

Raportowany przez rodziców pacjentów w dziennikach żywieniowych poziom spożywanego tłuszczu odpowiadał zaleceniom. Niestety ze względu na niski *compliance* oraz brak dzienników żywieniowych niektórych pacjentów, niemożliwe było oszacowanie podaży tłuszczu w grupie wszystkich pacjentów w czasie obserwacji. Autorzy badania zamieścili standardowy dzienny jadłospis pięcioletniej pacjentki, zgodnie z którym w ciągu dnia przyjmowała ona m.in. 40 g **Liquigenu**, a w ciągu nocy 300 g **Monogenu**.

W zakresie prędkości wzrostu pacjentów zaobserwowano jej przyspieszenie po diagnozie i rozpoczęciu leczenia (trwające miesiące lub lata), a następnie okres stabilnego lub spowolnionego wzrostu, który ostatecznie nie odbiegał od wzrostu populacji generalnej. U większości pacjentów rozwinęła się nadwaga w większym stopniu niż u dzieci bez deficytu LCHAD. Kilku pacjentów przeszło także fazę otyłości.

Hancock 2019

Publikacja zawiera opis przypadku pacjenta z deficytem VLCAD. W celu uniknięcia hipoglikemii i w następstwie rabdomiolizy, konieczne było podawanie posiłków w regularnych interwałach, opartych na diecie zakładającej podaż energii w wysokości ok. 1870 kcal dziennie, podczas gdy rekomendowana podaż w tej grupie wiekowej wynosi 1400 kcal. Dieta była uboga w długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, suplementowana średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi – stosowano produkty Monogen, MCT Oil oraz **Liquigen** (składający się w 50% z oleju MCT i w 50% z wody). Zgodnie z przykładowym jadłospisem, pacjent przyjmował dziennie 40 ml Liquigena oraz 78,2 g Monogenu, a w nocy – 112 g Monogenu.

Inne oceny Agencji

Stosowanie MCT w przebiegu deficytu VLCAD i LCHAD było przedmiotem Agencji:

1. Raport nr OT.431.2.2017 MCT Procal, OT.4311.8.2019 MCT Procal i OT.4211.23.2022 MCT Procal;
2. Raport nr OT.4311.6.2018 MCT Oil i OT.4211.13.2021 MTC Oil;
3. Raport nr OT.4311.14.2018 MCT Peptide;
4. Raport nr OT.4311.6.2019 Monogen;
5. Raport nr OT.4311.14.2019 Lipistart I OT.4211.5.2023 Lipistart;

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

9.2.5. Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono badań o tej samej lub wyższej wiarygodności niż uwzględnione w raporcie OT.4311.1.2020 Liquigen, w związku z czym poniżej przedstawiono wyniki badań z tego raportu.

Desai 2009

W wyniku przeglądu literatury odnaleziono opisy 55 przypadków, z czego 27 dotyczyło pacjentów leczonych MCT (grupa A), a 28 – pacjentów u których nie stosowano MCT (grupa B). U pacjentów w grupie A u 63% (17/27) pacjentów osiągnięto całkowite ustąpienie objawów choroby w porównaniu z 36% (10/28) pacjentów w grupie B. Śmiertelność wyniosła 4% (1/27) w grupie A oraz 18% (5/28) w grupie B. Autorzy nie wskazali jakie produkty MCT stosowano w poszczególnych przypadkach, ani jaki był czas ich stosowania oraz przyjęte dawkowanie.

Alshikho 2016

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono opisy 188 przypadków pacjentów z naczyniakowatością limfatyczną jelita cienkiego (IL). Na podstawie ich analizy autorzy przeglądu wskazują, że dieta niskotłuszczowa, lekkie ćwiczenia fizyczne, masaże oraz MCT (takie jak oleje kokosowy i palmowy), mogą pomóc w zapobieganiu pogłębiania się obrzęków u pacjentów z IL. Okazuje się, że MCT zapobiegają utracie białka z organizmu, a także pomagają wzmocnić układ odpornościowy. Autorzy przeglądu nie wskazują, jaki był czas stosowania MCT oraz jego dawkowanie w odnalezionych opisach przypadków.

Inne oceny Agencji

Stosowanie MCT w przebiegu naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego było przedmiotem oceny Agencji:

1. Raport nr OT.4311.6.2019 Monogen

Podsumowanie Rekomendacji Prezesa oraz Stanowiska Rady Przejrzystości przygotowanych z uwzględnieniem wyników powyższego raportu: rozdz. 4.2.

9.3. Ograniczenia badań i analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest niska jakość dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania Liquigena oraz nieodnalezienie dowodów na jego skuteczność we wskazaniach deficytu dehydrogenazy pirogronianu oraz naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego. Należy jednak zauważyć, iż wskazania oceniane w niniejszym opracowaniu stanowią przede wszystkim wskazania dotyczące małych dzieci, co w znacznym stopniu uniemożliwia przeprowadzenie badań klinicznych nad stosowaniem tego typu produktów. Co więcej wnioskowany produkt stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia

żywnościowego, w związku z czym jego dopuszczenie na rynek nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych. Ponadto o ile dowody dotyczące stosowania Liquigenu jako konkretnego śśspz zawierającego MCT są ograniczone, to stosowanie MCT jako takich jest dość dobrze udokumentowane.

Odnalezione dowody sugerują, że stosowanie Liquigenu oraz innych produktów zawierających MCT, jako uzupełnienie diety ketogenicznej, pozytywnie wpływa na rozwój pacjentów oraz ograniczenie objawów bądź powikłań choroby.

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

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w okresie 2022-teraz wydano 66 zgód na sprowadzenie śsspż Liquigen w ramach importu docelowego. Łącznie sprowadzono 344 opakowań jednostkowych śsspż Liquigen (emulsja, 250 ml) na łączną kwotę ~206 tys. zł netto - szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8. Informacje przekazane przez Ministerstwo Zdrowia dotyczące refundacji w imporcie docelowym śsspż Liquigen, w okresie 2022-teraz.

Wskazanie	Postać, dawka, opakowanie, śr. cena	Liczba wniosków – refundacja [rozpatrzonych pozytywnie]	Liczba unikalnych PESELi we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]
Deficyt dehydrogenazy pirogronianowej	Liquigen ^a , emulsja 250 ml, 599,50 zł	3	1	27	16 186,50
Padaczka lekooporna		3	3	8	4 796,00
Deficyt transportera GLUT-1		21	8	195	116 902,50
Deficyt LCHAD		25	11	73	43 763,50
Deficyt VLCAD		13	6	35	20 982,50
Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego		1	1	6	3 597,00
RAZEM		66	30	344	206 228

^a Liquigen – emulsja 50% MCT i 50% woda; zawartość MCT: 96%

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

Na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji produktu Liquigen udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia oszacowano koszt opakowania, przy założeniu, że jest on sprowadzany za pośrednictwem apteki ogólnodostępnej. Zgodnie z art. 39 ust.1 ustawy o refundacji środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia. Przy oszacowywaniu cen założono obliczanie marży hurtowej i detalicznej na podstawie ustawy refundacyjnej.

Tabela 9. Koszt ocenianej technologii – oszacowanie Agencji wg danych MZ

Produkt	CZN [zł]*	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WDŚ [zł]	Cena dla płatnika [zł]
Liquigen, emulsja, 250 ml	599,50	647,42	676,83	708,12	3,20	704,92

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
*jako cenę zbytu netto leku przyjęto cenę wynikającą bezpośrednio z danych przekazanych przez MZ

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowania średniej liczby opakowań produktu Liquigen przypadającą na pacjenta na podstawie danych z okresu 2022-teraz, udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia.

Tabela 10. Średnia liczba opakowań produktu przypadająca na pacjenta w okresie 2022-teraz na podstawie danych udostępnionych przez MZ oraz ich koszt dla płatnika publicznego

Produkt	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań	Liczba opakowań przypadająca na pacjenta			Średni koszt roczny [zł] (min-max)
			Min.	średnia	Max.	
Liquigen	30	344	2,3	11,5	27	8 106,58 (1 621,32 – 19 032,84)

Ze względu na to, że śsspż Liquigen stosowany jest jako uzupełnienie diety w różnych wskazaniach u chorych w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu miesięcznej/rocznej terapii. Także prognozowane całkowite roczne wydatki płatnika publicznego są niemożliwe do wiarygodnego oszacowania, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie śsspż Liquigen w ramach importu docelowego. Na podstawie danych MZ oraz opinii ekspertów klinicznych można przypuszczać, że będzie to kilkanaście /kilkadziesiąt osób w ciągu roku (w okresie 2022-teraz śsspż sprowadzono dla 30 pacjentów).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 13.09.2023 r., znak PLD.45340.555.2023.1.KSz, data wpływu do AOTMiT: 13.09.2023 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. 2023 poz. 863, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Liquigen, płyn, butelka á 250 ml, we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Problem zdrowotny

1) Deficyt dehydrogenazy pirogronianowej (ICD-10: E74.4 Zaburzenia przemian pirogronianu i glukoneogenezy)

PDCD to rzadkie, genetyczne zaburzenie metabolizmu węglowodanów, spowodowane niedoborem jednej z trzech podjednostek enzymu dehydrogenazy pirogronianowej (PDC), które biorą udział w przekształcaniu pirogronianu w acetylo-CoA.

Częstość występowania PDCD nie jest znana, ale zgłoszono kilkaset przypadków tej choroby. Więcej chłopców niż dziewcząt ma ciężką postać choroby i wcześniej umiera. U dziewcząt częściej występują progresywne objawy neurologiczne, ale również obserwowano u nich przypadki ciężkiej choroby

2) Padaczka lekooporna (ICD-10: G.40 Padaczka)

Padaczka jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprovokowanych lub odruchowych. Napad padaczkowy jest skutkiem wystąpienia przemijającej, nieprawidłowej, nadmiernej lub synchronicznej czynności komórek mózgu co prowadzi do pojawienia się stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez chorego lub jego otoczenie.

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie, kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów.

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. Padaczka oporna na leczenie dotyka ok. 20-30% chorych. Częstość padaczki i zespołów padaczkowych wynosi od 5,3 do 8,8 na 1 000 dzieci poniżej 13 roku życia. Choroba dotyka aż 1,0% osób w wieku rozwojowym i należy do najczęstszych schorzeń neurologicznych zwłaszcza w wieku dziecięcym. 50–60% wszystkich padaczek rozpoczyna się przed 16 r.ż. Największa zapadalność przypada na pierwszy rok życia. Współczynniki zapadalności w tym przedziale wiekowym wynoszą 72–250/100 000/rok. U około 25% dzieci napadów padaczkowych nie udaje się opanować jednym lekiem i dochodzi do rozwoju padaczki lekoopornej.

3) Deficyt transportera glukozy GLUT-1 (ICD-10: G93.4 Encefalopatia, nieokreślona)

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

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

4) Deficyt LCHAD (ICD-10: E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych)

Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (niedobór LCHAD, ang. long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, LCHAD deficiency) należy w populacji polskiej do najczęściej ujawniających się klinicznie zaburzeń procesu oksydacji kwasów tłuszczowych. Białko o aktywności 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest częścią białka trójfunkcyjnego MTP, związanego z wewnętrzną błoną mitochondrialną, które katalizuje trzy kolejne reakcje w procesie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych.

Częstość występowania deficytu LCHAD oceniono na 0,8/10 000 na terenie UE. W Finlandii oszacowano tę częstość na 1/62 000 ciąż. W Stanach Zjednoczonych wskaźnik ten jest prawdopodobnie dużo niższy. Według danych dostępnych na stronie orpha.net przewiduje się, że częstość występowania wynosi 1/120 000 urodzeń w Polsce i 1/20 000 urodzeń na Pomorzu. Zgodnie z przeprowadzonym badaniem pilotażowym i dostępną prezentacją prof. Wierzby częstość występowania LCHAD na Kaszubach wynosi 1:17 000 urodzeń. W latach 1997 – 2011 rozpoznano LCHAD u 16 dzieci, spośród których 5 zmarło.

5) Deficyt VLCAD (ICD-10: E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych)

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).

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.

6) Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego (ICD-10: I89.0 Obrzęk chłonny niesklasyfikowany gdzie indziej (Limfangiektazja))

Wrodzony zespół naczyniakowatości jelita cienkiego (WZNLJ, in. choroba Waldmanna) jest to zlokalizowana lub uogólniona choroba naczyń limfatycznych, często związana z patologią układu chłonnego w dowolnej lokalizacji w organizmie. W zespole utrudniony jest przepływ chłonki przez pierwotnie uszkodzone naczynia limfatyczne, co prowadzi do zaburzeń wchłaniania pochodzących z pożywienia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz lipidów zawierających długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, a z powodu utraty białka pojawiają się obrzęki. Etiologia choroby pozostaje nieznana, rodzinne występowanie jest rzadkie, prawdopodobny jest udział czynników genetycznych.

Wrodzony zespół naczyniakowatości limfatycznej jelit jest bardzo rzadkim schorzeniem. Choroba dotyczy przede wszystkim dzieci, na ogół diagnozowana jest przed ukończeniem 3 r.ż., ale dotyczy także młodzieży i dorosłych.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Zgodnie z wytycznymi międzynarodowymi IKDSG 2018 dieta ketogeniczna powinna być zastosowana jak najwcześniej w takich schorzeniach jak: deficyt transportera glukozy GLUT-1, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka z napadami miokloniczno-atonicznymi. Stosowanie Liquigenu jako źródła MCT w padaczce lekoopornej zalecają brytyjskie wytyczne BDA 2015, NICE 2022 i UHL 2022. Brytyjskie wytyczne BDA 2015 wskazują, że dieta ketogeniczna jest leczeniem pierwszej linii w przypadku deficytu transportera glukozy GLUT-1, stosowana jest też przy niedoborze dehydrogenazy pirogronianowej, ale jej skuteczność nie jest jasna.

Suplementacja MCT jest standardowym postępowaniem przy zaburzeniach utleniania kwasów tłuszczowych (LCHAD, VLCAD) według polskich Zaleceń dietetycznych 2020, międzynarodowych wytycznych GMDI 2019 i brytyjskich BDA 2015. W wytycznych jako jedno ze źródeł MCT wymienia się Liquigen.

Według brytyjskich wytycznych BDA 2015 suplementacja MCT może być też stosowana przy zaburzeniach wchłaniania tłuszczów (m.in. naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną wydaną przez australijski PBAC w 2009 r. dla stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Liquigen zawierającego średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe we wskazaniach: chłonkobrzusze; chłonkotok; zaburzenia wchłaniania tłuszczu spowodowane chorobą wątroby, zespołem jelita krótkiego, mukowiscydozy, zaburzeń żołądkowo-jelitowych; hiperlipoproteinemia typu 1; **padaczka lekooporna** wieku dziecięcego wymagająca diety ketogenicznej; **zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych**. PBAC wskazał również, że cena produktu Liquigen powinna być dostosowana do ceny produktu MCT Procal (cena 1 g tłuszczu w obu produktach powinna być taka sama). W 2012 r. doszło do drobnych zmian w składzie produktu Liquigen oraz do zmiany jego opakowania, które to zmiany nie wpłynęły na wcześniejszą decyzję PBAC.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego uwzględniono 10 publikacji:

- dla deficytu dehydrogenazy pirogronianu nie odnaleziono doniesień naukowych opisujących stosowanie Liquigenu u pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu, w związku z czym poniżej przedstawiono wyniki badań z raportu OT.4311.1.2020 Liquigen.
 - badanie prospektywne (Sofou 2017), opisuje stosowanie diety ketogenicznej (brak doniesień o stosowaniu Liquigenu w tej populacji pacjentów) – leczenie pozytywnie wpłynęło na częstość napadów padaczkowych, ataksję, zaburzenia snu, rozwój mowy, funkcjonowanie społeczne i częstość hospitalizacji. Zaobserwowano również dobry profil bezpieczeństwa – leczenie przerwano jedynie u jednego pacjenta, u którego doszło do ostrego zapalenia trzustki.

- dla padaczki lekoopornej opisano przegląd systematyczny Wells 2020 oraz badanie prospektywne Love 2021. Dodatkowo przedstawiono również wyniki publikacji o najwyższej wiarygodności z raportu OT.4311.1.2020 Liquigen: przegląd systematyczny Martin-McGill 2018, opisujący stosowanie diety ketogenicznej
 - Martin-McGill 2018: w dwóch badaniach (Lambrechts 2017 oraz Neal 2008) włączonych do przeglądu Martin-McGill 2018 oceniano dietę MCT KD (w połączeniu z klasyczną KD). W badaniu Lambrechts 2017 u 12% (3/26) pacjentów z grupy KD odnotowano brak napadów padaczkowych, a u 39% (10/26) odnotowano ich redukcję (o >50%). W grupie kontrolnej zarówno brak napadów jak i ich redukcję odnotowano u 9% (2/22) pacjentów. Ogółem odpowiedź na leczenie (brak lub redukcja napadów) po 4 miesiącach zaobserwowano u 50% (13/26) pacjentów w grupie KD oraz u 18% (4/22) pacjentów grupie kontrolnej – zaobserwowana różnica jest istotna statystycznie ($p < 0,05$). W badaniu Neal 2008 po 3 miesiącach stosowania KD brak napadów zaobserwowano u 1% (1/73) pacjentów. Redukcję napadów (o >50%) odnotowano natomiast u 38% (28/73) pacjentów w grupie KD oraz u 6% (4/72) pacjentów w grupie kontrolnej – zaobserwowana różnica jest istotna statystycznie ($p < 0,0001$). MCT stanowiły 45% ogólnej podaży energii. Działania niepożądane w postaci wymiotów występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów stosujących klasyczną KD (45%) w porównaniu z MCT KD (13%, $p < 0,05$).
 - Wells 2020: w nierandomizowanym badaniu Schwartz 1989 przeprowadzono porównanie klasycznej diety ketogenicznej (cKD) z tradycyjną i zmodyfikowaną dietą MCT u 55 dzieci i 3 dorosłych. Napady padaczkowe były skutecznie kontrolowane w równym stopniu przez wszystkie 3 diety, u dzieci w wieku poniżej 15 lat, po 3 tygodniach ich stosowania. W badaniu Neal 2009 oceniono skuteczność powyższych diet po 3, 6 i 12 miesiącach, nie stwierdzając IS różnic w zgłaszanym średnim odsetku napadów padaczkowych między grupami MCTKD i cKD (3 miesiące: cKD 66,5%, MCT 68,9%; 6 miesięcy: cKD 48,5%, MCT 67,6%; 12 miesięcy: cKD 40,8%, MCT 53,2%; wszystkie $p > 0,05$). Poziomy acetoocetan i BHB w surowicy po 3 i 6 miesiącach były IS wyższe u dzieci na cKD ($p < 0,01$). Należy się tego spodziewać, ponieważ MCT dopuszcza więcej węglowodanów. Korelacje między poziomami acetoocetanu i BHB a kontrolą napadów były IS po 3 miesiącach (acetoocetan, $p < 0,009$; BHB, $p < 0,036$), ale nie po 6 i 12 miesiącach. W badaniu Chomtho 2016, przeprowadzonym wśród 16 dzieci z Tajlandii, u których rozpoczęto stosowanie MCT, 64,3% zgłosiło >50% redukcję napadów do 3. miesiąca, a 27,6% było wolnych od napadów. Chociaż wiele badań donosi o pozytywnych wynikach w zakresie zmniejszania częstości napadów, nawet w przypadku bardzo opornego na leczenie stanu padaczkowego, systematyczny przegląd skuteczności cKD w opornej na leczenie padaczce wykazał ograniczone dowody na to, że jest ona bardziej skuteczna w zmniejszaniu częstości napadów w porównaniu z MCT (Araya-Quintanilla 2016).
 - Love 2021: Do badania włączono 65 pacjentów, z czego 20 nie ukończyło badania (1 pacjenta wykluczono z powodu nie prowadzenia dziennika, 17 pacjentów stosowało diety krócej niż 6 miesięcy, 2 pacjentów zmarło – nie z powodu ocenianych diet). Ostatecznie analizie poddano 45 pacjentów (28 na cKD i 17 na MCT). W momencie rozpoczęcia leczenia dzieci z grupy cKD były młodsze i częściej karmione przez rurkę. Dzieci z grupy cKD miały większą liczbę napadów miesięcznych w porównaniu z grupą MCT (mediana 301 vs. 90, $p = 0,003$) i przepisywano im większą liczbę leków przeciwdrgawkowych (mediana liczby leków przeciwdrgawkowych 3 vs. 2, $p < 0,001$). Po sześciu miesiącach dietoterapii nie było IS między grupami pod względem odsetka dzieci osiagających $\geq 50\%$ lub $\geq 90\%$ redukcji napadów. Różnice IS między grupami odnotowano w pomiarach poziomu ketonów, węglowodanów i spożycia tłuszczu: Dzieci w grupie cKD częściej miały wyższe stężenie ketonów (79% vs. 36%, $p = 0,005$), niższy procent całkowitych kalorii pochodzących z węglowodanów (mediana 5% vs. 14%, $p < 0,001$) i wyższe spożycie tłuszczu (mediana 86% vs. 77%, $p < 0,001$). Zaobserwowano trend w kierunku niższego stężenia glukozy na czczo z cKD: mediana poziomu BG wynosiła 4,1 mmol/l (25., 75. percentyl: 3,5, 4,4) z cKD i 4,4 mmol/L (25., 75. percentyl: 4,0, 4,7) z MCT ($p = 0,11$).
- dla deficytu transportera glukozy GLUT-1 opisano 1 przegląd systematyczny (Schwantaje 2019), w którym uwzględniono opisy przypadków oraz serii przypadków dotyczących zastosowania diety ketogenicznej u pacjentów z deficytem transportera glukozy GLUT-1:
 - w publikacji przedstawiono dane dla 230 pacjentów, opisane w 60 publikacjach. Średni czas leczenia i obserwacji wynosił odpowiednio 49 i 53 miesiące. Przed leczeniem padaczka występowała u 82% pacjentów, zaburzenia ruchowe u 66%, a zaburzenia poznawcze u 59% pacjentów. W wyniku zastosowania leczenia dietetycznego u większości pacjentów (83%) objawy padaczki ustąpiły lub złagodniały (odpowiednio 52% i 31%). Padaczka pozostała niezmienną

u 17% i pogorszyła się u 0,4%. Zaburzenia ruchowe ustąpiły (13%) lub uległy poprawie (69%) u 82%, pozostały niezmienione u 17% i pogorszyły się u 1,6% ze 127 pacjentów. Zdolności poznawcze poprawiły się u 59% z 58 pacjentów, pozostały bez zmian u 40%, a pogorszył się u 1,7%. IQ poprawiło się u 9 z 10 pacjentów z pomiarami przed i w trakcie leczenia ze średniego IQ wynoszącego 50,6 do 55,4 po średnim czasie leczenia wynoszącym 7,1 miesiąca. Mikrocefalię odnotowano u 34% ze 168 pacjentów, natomiast wpływ leczenia dietetycznego na mikrocefalię wykazano u 11 pacjentów. U dwóch z nich wielkość głowy poprawiła się podczas leczenia dietetycznego, jednak wszyscy nadal cierpieli na małogłowie po okresie obserwacji wynoszącym średnio 39 miesięcy. Efekt leczenia wystąpił w ciągu kilku dni (57% z 58 pacjentów) lub tygodni (24%) w przypadku padaczki, po tygodniach (35% z 20 pacjentów) lub miesiącach (55%) w przypadku zaburzeń ruchowych i po miesiącach (64% z 25 pacjentów) lub po latach (24%) w przypadku zaburzeń poznawczych. Ocena profilu bezpieczeństwa została przeprowadzona u 173 z 270 pacjentów. Wśród nich 81% zgłosiło brak istotnych działań niepożądanych, natomiast u: 6% wystąpiły objawy żołądkowo-jelitowe, u 4% raportowano hipoglikemię, a 4% odnotowano utratę masy ciała lub niewydolność wzrostu. Około 18% z 270 pacjentów zgłosiło problemy z przestrzeganiem zaleceń (ang. compliance).

- dla deficytu VLCAD i LCHAD ramach wyszukiwania nie odnaleziono badań o tej samej lub wyższej wiarygodności niż uwzględnione w raporcie OT.4311.1.2020 Liquigen, w związku z czym poniżej przedstawiono wyniki badań z tego raportu: 1 przeglądu systematycznego (Fraser 2019), opisujący postępowanie dietetyczne, 1 badania obserwacyjnego (Haglund 2013), w którym pacjenci przyjmowali Liquigen oraz 1 opisu przypadku pacjenta (Hancock 2019), u którego stosowano Liquigen:
 - wyniki badań włączonych do przeglądu Fraser 2019 sugerują, że postępowanie dietetyczne wdrożone po wykryciu choroby w wyniku badań przesiewowych może skutkować niższą częstością powikłań związanych z deficytem LCHAD i MTP – u pacjentów bezobjawowych rzadziej występują powikłania sercowe i wątrobowe, natomiast wyniki dotyczące śmiertelności były niejednoznaczne.
 - w badaniu Haglund 2013 w zakresie prędkości wzrostu pacjentów zaobserwowano jej przyspieszenie po diagnozie i rozpoczęciu leczenia (trwające miesiące lub lata), a następnie okres stabilnego lub spowolnionego wzrostu, który ostatecznie nie odbiegał od wzrostu populacji generalnej. U większości pacjentów rozwinęła się nadwaga w większym stopniu niż u dzieci bez deficytu LCHAD. Kilku pacjentów przeszło także fazę otyłości.
 - w publikacji Hancock 2019 opisano przypadek pacjenta, u którego w celu uniknięcia hipoglikemii i w następstwie rhabdomyolizy, konieczne było podawanie posiłków w regularnych interwałach, opartych na diecie zakładającej podaż energii w wysokości ok. 1870 kcal dziennie, podczas gdy rekomendowana podaż w tej grupie wiekowej wynosi 1400 kcal. Dieta była uboga w długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, suplementowana średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi – stosowano produkty Monogen, MCT Oil oraz Liquigen (składający się w 50% z oleju MCT i w 50% z wody).
- w ramach wyszukiwania dla naczyńkowatości limfatycznej jelita cienkiego nie odnaleziono badań o tej samej lub wyższej wiarygodności niż uwzględnione w raporcie OT.4311.1.2020 Liquigen, w związku z czym poniżej przedstawiono wyniki badań z tego raportu: 2 przeglądów systematycznych (Desai 2009, Alshikh 2016), opisujących stosowanie MCT (brak doniesień o stosowaniu Liquigen w tej populacji pacjentów):
 - w wyniku przeglądu literatury (Desai 2009) odnaleziono opisy 55 przypadków, z czego 27 dotyczyło pacjentów leczonych MCT (grupa A), a 28 – pacjentów u których nie stosowano MCT (grupa B). U pacjentów w grupie A u 63% (17/27) pacjentów osiągnięto całkowite ustąpienie objawów choroby w porównaniu z 36% (10/28) pacjentów w grupie B. Śmiertelność wyniosła 4% (1/27) w grupie A oraz 18% (5/28) w grupie B. Autorzy nie wskazali jakie produkty MCT stosowano w poszczególnych przypadkach, ani jaki był czas ich stosowania oraz przyjęte dawkowanie.
 - w wyniku przeprowadzonego przeglądu (Alshikh 2016) odnaleziono opisy 188 przypadków pacjentów z naczyńkowatością limfatyczną jelita cienkiego (IL). Na podstawie ich analizy autorzy przeglądu wskazują, że dieta niskotłuszczowa, lekkie ćwiczenia fizyczne, masaże oraz MCT (takie jak oleje kokosowy i palmowy), mogą pomóc w zapobieganiu pogłębianiu się obrzęków u pacjentów z IL. Okazuje się, że MCT zapobiegają utracie białka z organizmu, a także pomagają wzmocnić układ odpornościowy. Autorzy przeglądu nie wskazują, jaki był czas stosowania MCT oraz jego dawkowanie w odnalezionych opisach przypadków.

Głównym ograniczeniem analizy jest niska jakość dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania Liquigenu oraz brak dowodów na jego skuteczność we wskazaniach deficyt dehydrogenazy pirogronianu oraz naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego. Należy jednak zauważyć, iż wskazania oceniane w niniejszym opracowaniu stanowią przede wszystkim wskazania dotyczące małych dzieci, co w znacznym stopniu uniemożliwia przeprowadzenie badań klinicznych nad stosowaniem tego typu produktów. Co więcej wnioskowany produkt stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, w związku z czym jego dopuszczenie na rynek nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych.

Niemniej odnalezione dowody sugerują, że stosowanie Liquigenu oraz innych produktów zawierających MCT, jako uzupełnienie diety ketogenicznej, pozytywnie wpływa na rozwój pacjentów oraz ograniczenie objawów bądź powikłań choroby.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na to, że śsspż Liquigen stosowany jest jako uzupełnienie diety w różnych wskazaniach u chorych w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu miesięcznej/rocznej terapii. Także prognozowane całkowite roczne wydatki płatnika publicznego są niemożliwe do wiarygodnego oszacowania, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie śsspż Liquigen w ramach importu docelowego. Na podstawie danych MZ oraz opinii ekspertów klinicznych można przypuszczać, że będzie to kilkanaście/kilkadziesiąt osób w ciągu roku (w okresie 2022-teraz śsspż sprowadzono dla 30 pacjentów). Średni roczny koszt stosowania śsspż Liquigen u jednego pacjenta, oszacowany na podstawie danych dotyczących dotychczasowego poziomu refundacji otrzymanych z MZ, wyniósł 8 106,58 zł.

Opinie ekspertów

Ponizsze opinie pochodzą z raportu OT.4311.1.2020 Liquigen

Według Prof. J. Sykut-Cegielskiej Liquigen *może być stosowany u pacjentów którzy m.in. źle tolerują czystą postać oleju MCT. W przypadku diety ketogenicznej i jej modyfikacji, może być szczególnie korzystny w przypadku pacjentów, u których osiągnięcie ketozy jest trudne, a dodatkowo istnieją problemy z utrzymaniem restrykcji dietetycznych.*

Według Prof. J. Książyka populacją, która najbardziej może skorzystać na refundacji Liquigenu to *pacjenci z deficytem LCHADD oraz pacjenci stosujący dietę ketogeniczną MCT, którzy źle tolerują przyjmowanie oleju MCT (zgłaszają problemy żołądkowo-jelitowe), pacjenci najmłodszy oraz przyjmujący duże ilości MCT.* Prof. Książyk zwrócił jednak uwagę, że *Liquigen to będzie jeszcze jeden preparat dostępny w Polsce, (...) po skomplikowanych procedurach administracyjnych i – zapewne – drogo!*

12. Źródła

Badania wtórne	
Alshikho 2016	ALSHIKHO, Mohamad J., et al. Intestinal lymphangiectasia: insights on management and literature review. <i>The American journal of case reports</i> , 2016, 17: 512. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4957630/
Desai 2009	DESAI, A. P.; GUVENC, B. H.; CARACHI, R. Evidence for medium chain triglycerides in the treatment of primary intestinal lymphangiectasia. <i>European journal of pediatric surgery</i> , 2009, 19.04: 241-245.
Wells 2020	Wells J., Swaminathan A., Paseka J., Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy—A Review, <i>Nutrients</i> 2020, 12, 1809; doi:10.3390/nu12061809
Schwantaje 2019	Schwantje M., Verhagen L.M., van Hasselt P.M. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome and the ketogenic diet, <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2020;43:216–22
Fraser 2019	FRASER, Hannah, et al. Evaluation of earlier versus later dietary management in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase or mitochondrial trifunctional protein deficiency: a systematic review. <i>Orphanet journal of rare diseases</i> , 2019, 14.1: 258. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6858661/
Martin-McGill 2018	MARTIN-MCGILL, Kirsty J., et al. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2018, 11. https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001903.pub4/abstract
Badania pierwotne	
Haglund 2013	HAGLIND, C. Bieneck, et al. Growth in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. In: <i>JIMD Reports-Case and Research Reports</i> , 2012/5. Springer, Berlin, Heidelberg, 2012. p. 81-90. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3565647/
Hancock 2019	HANCOCK, Kayleigh EA, et al. Very long chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. A case study. <i>New Zealand Journal of Medical Laboratory Science</i> , 2019, 73.1: 14. https://www.nzimls.org.nz/journals-recent/article,,75,308,Very+long+chain+acyl-coenzyme+A+dehydrogenase+deficiency.+A+case+study.html
Love 2021	Lowe K., Keller A.E., Tanzini E., Ketonuria and Seizure Control in the Medium Chain Triglyceride and Classic Ketogenic Diets, <i>Can J Neurol Sci.</i> 2022; 49: 433–436
Sofou 2017	SOFOU, Kalliopi, et al. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short-and long-term outcomes. <i>Journal of inherited metabolic disease</i> , 2017, 40.2: 237-245. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5306430/
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASPN 2016	ALBERTI, María J., et al. Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet. <i>Arch Argent Pediatr</i> , 2016, 114.1: 56-63. https://www.talkingaboutthescience.com/studies/Alberti2016.pdf
Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015	Clinical Paediatric Dietetics, Fourth Edition. Edited by Vanessa Shaw. 2015 JohnWiley & Sons. (Chapter 7. Gastroenterology; Chapter 16. Ketogenic Diets; Chapter 19. Disorders of Mitochondrial Energy Metabolism, Lipid Metabolism and Other Disorders) https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118915349
GMDI 2019	VLCAD Nutrition Management Guidelines. First Edition February 2019, v.1.0. Updated: February 2019 https://southeastgenetics.org/ngp/guidelines.php/106/VLCAD%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.0
IKDSG 2018	KOSSOFF, Eric H., et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. <i>Epilepsia Open</i> , 2018, 3.2: 175-192. https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/OptimalClinicalManagement-KetoDietStudyGroup-Kossoff_etal-EpOpen2018.pdf
NICE 2022	Epilepsies in children, young people and adults, NICE guideline Published: 27 April 2022 www.nice.org.uk/guidance/ng217
PBAC 2009	November 2009 PBAC Outcomes - Positive Recommendations http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-11/a-positive-recommend
PBAC 2012	November 2012 PBAC Outcomes - Positive Recommendations http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-11/positive-recommendations
UHL 2022	Management of Children on Ketogenic Diet for Epilepsy https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Ketogenic%20Diet%20for%20Childhood%20Epilepsy%20UHL%20Childrens%20Medical%20Guideline.pdf

Zalecenia dietetyczne 2020	Albrecht P, Pituch-Zdanowska A, Bandura A. Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenia dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych. 2020 https://e-forum.pl/uploads/files/products/Wybrane%20wrodzone%20wady%20metabolizmu.pdf w: https://www.dietywpediatrii.pl/#
Rekomendacje Prezesa AOTMiT	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 26/2020 z dnia 27 marca 2020 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/002/REK/RP_26_2020_Liquigen.pdf	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 25/2023 z dnia 27 marca 2023 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/136/REK/RP_nr_25_2023_MCT_Procal%20BIP.pdf	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 65/2021 z dnia 2 czerwca 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/073/REK/RP%2065_2021%20MCT%20Oil%20.pdf	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 62/2023 z dnia 16 czerwca 2023 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/035/REK/Rekomendacja%20nr%2062_2023%20Lipistart%20BIP.pdf	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 76/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/078/REK/RP_76_2021_Keyo.pdf	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 23/2021 z dnia 3 marca 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/004/REK/2021%2003%2003%20BP%20Rekomendacja%20nr%20RP_23_2021_Ketocal%20BIP.pdf	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 4/2020 z dnia 16 stycznia 2020 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/226/REK/RP_4_2020_Ketocal.pdf	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 53/2019 z dnia 18 lipca 2019 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/088/REK/RP_53_2019_MCT_procal.pdf	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 29/2017 r. z dnia 17 maja 2017 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/017/REK/RP_29_2017_MCT%20Procal_JTM.pdf	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 41/2018 z dnia 27 kwietnia 2018 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/041/REK/RP_41_2018_MCTPedite.pdf	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 27/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/022/REK/RP_27_2018_MCT.pdf	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 181/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/130/REK/RP_181_2014_Monegen.pdf	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 52/2019 z dnia 8 lipca 2019 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/078/REK/RP_52_2019_Monogen.pdf	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 131/2013 z dnia 23 września 2013 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/250/REK/RP_131_2013_Lipistart.pdf	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 81/2019 z dnia 4 października 2019 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/162/REK/RP_81_2019_Lipistart.pdf	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 34/2018 z dnia 23 kwietnia 2018 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/018/REK/RP_34_2018_CarbZero.pdf	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 24/2018 z dnia 22 marca 2018 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/181/REK/RP_24_2018_Keyo.pdf	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 83/2017 z dnia 8 grudnia 2017 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/136/REK/RP_83_2017_Ketocal.pdf	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 228/2014 z dnia 13 października 2014 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/134/REK/RP_228_2014_Ketocal.pdf	
Stanowiska Rady Przejrzystości	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2020 z dnia 23 marca 2020 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/002/SRP/u_12_92_200323_s_26_ssspz_liquigen_import_zacz.pdf	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2023 z dnia 13 marca 2023 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/136/SRP/U_11_61_13032023_s_26_MCT_Procal_import_docelowy.pdf	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2021 z dnia 31 maja 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/073/SRP/U_23_137_31052021_s_65_MCT%20Oil%20_import_docelowy_zacz_reoptr.pdf	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2023 z dnia 5 czerwca 2023 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/035/SRP/U_22_165_s_61_Lipistart_import%20docelowy_zacz_REOPTR.pdf	

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2021 z dnia 14 czerwca 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/078/SRP/U_25_153_14062021_s_76_Keyo_%C5%9Bssp%C5%BC_import_za_cz.pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2021 z dnia 23 lutego 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/004/SRP/U_9_59_23022020_s_23_Ketocal.pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2020 z dnia 13 stycznia 2020 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/226/SRP/u_2_8_200113_s_4_ketocal_import_zacz.pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2017 z dnia 15 maja 2017 r https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/017/SRP/U_19_155_170515_stanowisko_47_MCT_PROCAL_import_docelowy.pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2019 z dnia 1 lipca 2019 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/088/SRP/U_25_253_190701_s_55_MCT%20procal_import_zacz.pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2018 z dnia 23 kwietnia 2018 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/041/SRP/U_16_133_180423_stanowisko_42_MCT_Pepdite.pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2018 z dnia 26 marca 2018 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/022/SRP/U_12_96_180326_stanowisko_28_MCT_Oil_import_docelowy.pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 231/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/130/SRP/U_27_459_140728_stanowisko_231_Monogen_import.pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2019 z dnia 1 lipca 2019 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/078/SRP/U_25_252_190701_s_54_Monogen_import_zacz.pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 203/2013 z dnia 23 września 2013 r https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/250/SRP/U_28_470_130923_stanowisko_203_Lipistart(dieta_eliminacyjna).pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2019 z dnia 23 września 2019 r https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/162/SRP/U_38_386_190923_s_83_LIPISTART_import.pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/018/SRP/U_14_114_180409_stanowisko_35_Carb_Zero_import_docelowy.pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2018 z dnia 19 marca 2018 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/181/SRP/U_10_72_180319_stanowisko_25_Keyo_import.pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150/2017 z dnia 4 grudnia 2017 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/136/SRP/U_48_535_stanowisko_150_Ketocal_import_docelowy.pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 300/2014 z dnia 13 października 2014 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/134/SRP/U_36_598_141013_stanowisko_300_Ketocal_import.pdf
Raporty AOTMiT
Raport nr: OT.4311.10.2017 Keyo
Raport nr: OT.4211.16.2021 Keyo
Raport nr: OT.431.2.2017 MCT Procal
Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT Procal
Raport nr: OT.4211.23.2022 MCT Procal
Raport nr: OT.4311.14.2018 MCT Pepdite
Raport nr OT.4311.6.2018, MCT Oil
Raport nr: OT.4311.10.2020 MCT Oil
Raport nr: OT.4211.13.2021 MCT Oil
Raport nr: AOTM-RK-431-14/2013 LIPISTART
Raport nr: OT.4311.14.2019 Lipistar
Raport nr: OT.4211.5.2023 Lipistar
Raport nr: OT.4311.6.2019 Monogen
Raport nr: OT.4311.5.2018 Carb Zero
Raport nr: OT.4311.10.2017 Keyo

Raport nr: OT.4211.16.2021 Keyo	
Raport nr: AOTM-BP-431-23/2014 Ketocal	
Raport nr: OT.4311.3.2017 Ketocal	
Raport nr: OT.4311.17.2019 Ketocal	
Raport nr: OT.4211.1.2021 Ketocal	
Pozostałe publikacje	
Buda 2012	Buda P, i in. Choroba Waldmanna jako możliwa przyczyna obrzęków u dzieci – opis przypadku. <i>Pediatr Pol</i> 2012, 87 (2): 204-207.
Jóźwiak-Kotulska 2010	Jóźwiak S, Kotulska K, Aktualne rekomendacje w leczeniu padaczki i zespołów padaczkowych u dzieci i młodzieży, <i>Neurologia Dziecięca</i> , 2010; 19, 38: 11-18
Merrit 2018	MERRITT, J. Lawrence; II, Marie Norris; KANUNGO, Shibani. Fatty acid oxidation disorders. <i>Annals of translational medicine</i> , 2018, 6.24. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30740404
orpha.net	https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php
PGE 2014	Bernatowicz-Łojko U., et al., Zał. 11 Uzasadnione medyczne przeciwwskazania do karmienia piersią. pokarmem kobiecym oraz wskazania do stosowania substytutów mleka kobiecego. Helwich E. (red.) Program wczesnej stymulacji laktacji dla ośrodków neonatologicznych i położniczych III poziomu referencyjnego. Zał. 11 uzasadnione medyczne przeciwwskazania od karmienia piersią. pokarmem kobiecym oraz wskazania do stosowania substytutów mleka kobiecego, <i>Standardy Medyczne/Pediatrics</i> 2014, T. 11, 9-16
Pierzchała 2010	Pierzchała K., Padaczka oporna na leczenie – epidemiologia i aktualny stan badań, <i>Neurologia i Neurochirurgia Polska</i> 2010; 44, 3: 285–290
PTN 2016	Rejda K., et al., Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 2016; 12 (1): 15–27
Rybak 2009	Rybak A, I in. Wrodzony zespół naczyńniakowości limfatycznej jelita cienkiego – opis przypadku. <i>Standardy medyczne/Pediatrics</i> 2009, 6:286-91
Steinborn 2008	Steinborn B, Wybrane zagadnienia z neurologii dziecięcej: padaczka wieku rozwojowego i mózgowe porażenie dziecięce – możliwości diagnostyczne i lecznicze, <i>Family Medicine & Primary Care Review</i> 2008, 10,1: 107-115.
Szczeklik 2014	Gajewski P (red.), Interna Szczeklika 2014. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014, Niedzielska K, Czapiński P., Padaczka, <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2014, str. 2104-2108
Szczeklik 2017	SZCZEKLIKA, Interna. Szczeklik A, Gajewski P (red.). <i>Medycyna Praktyczna, Kraków</i> , 2017.
Ulotka Liquigen (Nowa Zelandia)	https://www.nutricia.co.za/upload/productimages/Liquigen%20Fact%20Sheet%20SA%20-%20FC.pdf (
Ulotka Liquigen (USA)	https://www.nutricialearningcenter.com/globalassets/pdfs/2019-us_prg_may2019.pdf

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

13.1.1. Strategie wyszukiwania – deficyty LCHAD, VLCAD, GLUT-1, PDH

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	((((((((((((medium chain triglyceride[Title/Abstract] OR medium chain triglycerides[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerol[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerols[Title/Abstract])) OR ((MCT[Title/Abstract] OR MCTs[Title/Abstract]))) OR (((ketogenic diet[Title/Abstract] OR ketogenic diets[Title/Abstract])) AND (((((medium chain triglyceride) OR medium chain triglycerides) OR medium chain triacylglycerol) OR medium chain triacylglycerols) OR MCT) OR MCTs))) OR Liquigen))) AND (((Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain[MeSH Terms] OR (Very-Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase[Title/Abstract] OR VLCAD[Title/Abstract])) AND deficiency[Title/Abstract])) OR (((((Long-Chain 3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase[Title/Abstract] OR LCHAD[Title/Abstract])) AND deficiency[Title/Abstract])) OR 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase, Long Chain, Deficiency[Supplementary Concept])) AND (((((((medium chain triglyceride[Title/Abstract] OR medium chain triglycerides[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerol[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerols[Title/Abstract])) OR ((MCT[Title/Abstract] OR MCTs[Title/Abstract]))) OR (((ketogenic diet[Title/Abstract] OR ketogenic diets[Title/Abstract])) AND (((((medium chain triglyceride) OR medium chain triglycerides) OR medium chain triacylglycerol) OR medium chain triacylglycerols) OR MCT) OR MCTs))) OR Liquigen))	68 (14 po ograniczeniu od 2020)

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	LCHAD.ab,kw,ti.	351
2	LCHADD.ab,kw,ti.	109
3	Long-Chain.ab,kw,ti.	36403
4	dehydrogenase.ab,kw,ti.	171719
5	"Deficien*" .ab,kw,ti.	696393
6	3 and 4 and 5	1168
7	1 and 5	294
8	trifunctional.ab,kw,ti.	1858
9	protein.ab,kw,ti.	3267175
10	5 and 8 and 9	292
11	TFP.ab,kw,ti.	1740
12	5 and 11	121
13	2 or 6 or 7 or 10 or 12	1740
14	vlcad deficiency.ab,kw,ti.	308
15	Vlcad-C.ab,kw,ti.	1
16	Vlcad-H.ab,kw,ti.	0
17	Acadvl.ab,kw,ti.	268
18	"Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome" .ab,kw,ti.	62
19	exp very long chain fatty acid/	2299
20	5 and 19	383
21	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 20	2003
22	Pyruvate.ab,kw,ti.	42544
23	Dehydrogenase.ab,kw,ti.	171719
24	Complex.ab,kw,ti.	1662571

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
25	Disease.ab,kw,ti.	5147036
26	5 and 22 and 23 and 24 and 25	201
27	Decarboxylase.ab,kw,ti.	27176
28	22 and 27	1236
29	PDH.ab,kw,ti.	3413
30	PDHC.ab,kw,ti.	469
31	28 or 29 or 30	5000
32	31 and 5	624
33	26 or 32	759
34	Glut1.ab,kw,ti.	7743
35	GLUT-1.ab,kw,ti.	3773
36	Syndrome.ab,kw,ti.	1329451
37	34 or 35	11127
38	5 and 36 and 37	531
39	Glucose.ab,kw,ti.	670024
40	transporter.ab,kw,ti.	143344
41	type1.ab,kw,ti.	2683
42	type-1.ab,kw,ti.	268948
43	41 or 42	270597
44	39 and 40 and 43	1281
45	SLC2A1.ab,kw,ti.	1302
46	9 and 39 and 40	9941
47	44 or 45 or 46	11879
48	5 and 47	1101
49	38 or 48	1312
50	21 or 33 or 49	4041
51	medium.ab,kw,ti.	549667
52	chain.ab,kw,ti.	759717
53	triglyceride*.ab,kw,ti.	368
54	51 and 52 and 53	2
55	fatty.ab,kw,ti.	364251
56	acid.ab,kw,ti.	1859612
57	51 and 52 and 55 and 56	5581
58	"MCT*".ab,kw,ti.	18893
59	"MCFA*".ab,kw,ti.	2317
60	54 or 57 or 58 or 59	25790
61	50 and 60	360

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain] explode all trees	5
2	(vlcad):ti,ab,kw	24
3	(deficienc*):ti,ab,kw	28595
4	#2 and #3	18
5	(Long-Chain):ti,ab,kw	2375
6	(dehydrogenase):ti,ab,kw	4532
7	#3 and #5 and #6	21
8	(Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome):ti,ab,kw	1
9	(Acadvl):ti,ab,kw	4
10	(Vlcad-C):ti,ab,kw	0
11	(Vlcad-H):ti,ab,kw	0
12	#1 and #3	5
13	#4 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	29
14	(Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy):ti,ab,kw	0
15	(Trifunctional):ti,ab,kw	39
16	(Protein):ti,ab,kw	115477
17	#15 and #16 and #3	10
18	(LCHAD):ti,ab,kw	11
19	#18 and #3	8
20	(TFP):ti,ab,kw	106
21	#20 and #3	9
22	#14 or #17 #19 or #21	9
23	(Pyruvate):ti,ab,kw	1171
24	(Dehydrogenase):ti,ab,kw	4532
25	(Complex):ti,ab,kw	41151
26	(Disease):ti,ab,kw	525049
27	#23 and #24 and #25 and #26 and #3	10
28	(PDH):ti,ab,kw	82
29	(Decarboxylase):ti,ab,kw	665
30	#23 AND #29	1
31	(pdhc):ti,ab,kw	3
32	#28 or #30 or #31	86
33	#32 and #3	5
34	#27 or #30 or #28 or #31 or #33	96
35	(Glut1):ti,ab,kw	40
36	(GLUT-1):ti,ab,kw	46
37	(GLUT 1):ti,ab,kw	99
38	#35 or #36 or #37	138
39	("syndrome"):ti,ab,kw	117529
40	#38 and #39	34
41	(Glucose):ti,ab,kw	78448
42	(transporter):ti,ab,kw	13884

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
43	(type1):ti,ab,kw	125
44	(TYPE 1):ti,ab,kw	147359
45	(TYPE-1):ti,ab,kw	20796
46	#43 or #44 or #45	147404
47	#41 and #42 and #46	1381
48	(SLC2A1):ti,ab,kw	9
49	(PROTEIN):ti,ab,kw	115477
50	#41 and #42 and #49	758
51	#47 or #48 or #50 or #40	1848
52	#51 and #3	48
53	#13 or #22 or #34 or #52	174
54	(medium):ti,ab,kw	19409
55	(chain):ti,ab,kw	21811
56	(medium-chain triglyceride):ti,ab,kw	747
57	(medium-chain triglyceride*):ti,ab,kw	745
58	(TRIGLYCERIDE*):ti,ab,kw	26356
59	#54 and #55 and #58	827
60	(mct*):ti,ab,kw	1614
61	(medium-chain):ti,ab,kw	962
62	(fatty):ti,ab,kw	26712
63	(acid):ti,ab,kw	122380
64	#54 and #55	1360
65	#62 and #63	21428
66	#61 or #64	1360
67	#65 and #66	485
68	(MCFA*):ti,ab,kw	119
69	#68 or #67 or #60 or #59 or #56 or #57	2176
70	#69 and #53	2

13.1.2. Strategie wyszukiwania – padaczka lekooporna

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(((((epilepsy[Title/Abstract] OR epileptic[Title/Abstract] OR seizure[Title/Abstract])) OR Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms])) AND (((((((medium chain triglyceride[Title/Abstract] OR medium chain triglycerides[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerol[Title/Abstract] OR medium chain triacylglycerols[Title/Abstract])) OR ((MCT[Title/Abstract] OR MCTs[Title/Abstract]))) OR (((ketogenic diet[Title/Abstract] OR ketogenic diets[Title/Abstract])) AND (((((medium chain triglyceride) OR medium chain triglycerides) OR medium chain triacylglycerol) OR medium chain triacylglycerols) OR MCT) OR MCTs))) OR Liquigen) Filters: English, Polish	63

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(medium chain triglyceride or medium chain triglycerides or medium chain triacylglycerol or medium chain triacylglycerols).ab,kw,ti.	3640
2	(MCT or MCTs).ab,kw,ti.	12207
3	1 or 2	14066
4	(ketogenic diet or ketogenic diets).ab,kw,ti.	6486
5	(medium chain triglyceride or medium chain triglycerides or medium chain triacylglycerol or medium chain triacylglycerols or MCT or MCTs).af.	14066
6	4 and 5	303
7	Liquigen.af.	10
8	3 or 6 or 7	14072
9	exp drug resistant epilepsy/	1956
10	(epilepsy or epileptic or seizure).ab,kw,ti.	241426
11	9 or 10	241739
12	8 and 11	270
13	limit 12 to 2020-current	76

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
Padaczka lekooporna		
1	MeSH descriptor: [Drug Resistant Epilepsy] explode all trees	200
2	(epilepsy):ti,ab,kw OR (epileptic):ti,ab,kw OR (seizure):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14313
3	#1 OR #2	14313
4	(medium chain triglyceride):ti,ab,kw OR (medium chain triglycerides):ti,ab,kw OR (medium chain triacylglycerol):ti,ab,kw OR (medium chain triacylglycerols):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	706
5	(MCT OR MCTs):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1384
6	#4 OR #5	1649
7	(ketogenic diet):ti,ab,kw OR (ketogenic diets):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	728
8	(medium chain triglyceride) OR (medium chain triglycerides) OR (medium chain triacylglycerol) OR (medium chain triacylglycerols) OR (MCT OR MCTs) (Word variations have been searched)	1742
9	#7 AND #8	60
10	(Liquigen) (Word variations have been searched)	2
11	#6 OR #9 OR #10	1651
12	#3 AND #11	7

13.1.3. Strategie wyszukiwania – naczyńniakowatość limfatyczna jelita cienkiego

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
Naczyńniakowatość limfatyczna jelita cienkiego		
13	((((Lymphangiectasis, Intestinal[MeSH Terms]) OR intestinal lymphangiectasia) OR ("Waldmann disease") OR "Waldmann's disease")) AND (((((((medium chain triglyceride[Title/Abstract] OR medium chain triglycerides[Title/Abstract]) OR medium chain triacylglycerol[Title/Abstract]) OR medium chain triacylglycerols[Title/Abstract]) OR ((MCT[Title/Abstract] OR MCTs[Title/Abstract]))) OR (((ketogenic diet[Title/Abstract] OR ketogenic diets[Title/Abstract])) AND (((((medium chain triglyceride) OR medium chain triglycerides) OR medium chain triacylglycerol) OR medium chain triacylglycerols) OR MCT) OR MCTs))) OR Liquigen)	12

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp intestine lymphangiectasia/	846
2	intestinal lymphangiectasia.ab,kw,ti.	645
3	(Waldmann disease or Waldmann's disease).af.	53
4	1 or 2 or 3	952
5	(medium chain triglyceride or medium chain triglycerides or medium chain triacylglycerol or medium chain triacylglycerols).ab,kw,ti.	3640
6	(MCT or MCTs).ab,kw,ti.	12207
7	5 or 6	14066
8	(ketogenic diet or ketogenic diets).ab,kw,ti.	6486
9	(medium chain triglyceride or medium chain triglycerides or medium chain triacylglycerol or medium chain triacylglycerols or MCT or MCTs).af.	19652
10	8 and 9	394
11	Liquigen.af.	10
12	7 or 10 or 11	14163
13	4 and 12	90
14	limit 13 to 2020-current	20

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
Naczyńniakowatość limfatyczna jelita cienkiego		
1	MeSH descriptor: [Lymphangiectasis, Intestinal] explode all trees	0
2	(intestinal lymphangiectasia) (Word variations have been searched)	1
3	"Waldmann disease" OR "Waldmann's disease"	0
4	#1 OR #2 OR #3	1
5	(medium chain triglyceride):ti,ab,kw OR (medium chain triglycerides):ti,ab,kw OR (medium chain triacylglycerol):ti,ab,kw OR (medium chain triacylglycerols):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	916
6	(MCT):ti,ab,kw OR (MCTs):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1384
7	#5 OR #6	1742
8	(ketogenic diet):ti,ab,kw OR (ketogenic diets):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	728
9	(medium chain triglyceride) OR (medium chain triglycerides) OR (medium chain triacylglycerol) OR (medium chain triacylglycerols) OR (MCT OR MCTs) (Word variations have been searched)	1742
10	#8 AND #9	60
11	Liquigen	2

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
12	#7 OR #10 OR #11	1742
13	#4 AND #12	0

13.2. Refundowane technologie alternatywne

Tabela 20. Produkt zawierający MCT refundowany w ramach refundacji aptecznej (dane na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 30.08.2023 r.)

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Dieta eliminacyjna z MCT	Bebilon pepti MCT, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 2155 kJ/100 g	Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe	32,50	41,75	41,75	30%	12,53

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CD – cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

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

Tabela 21. Skład produktu Liquigen oraz produktów alternatywnych [Źródło: Raport OT.4311.8.2019]

Składnik	Jednostka	MCT Pepdite /100g	MCT Pepdite 1+ /100g	MCT procal /100 g	Lipistart /100 g	Monogen /100g	MCT Oil 100 ml	Liquigen 100 ml
Wartość energetyczna	kJ kcal	1 903 453	1 903 453	2 907 703	1 935 461	1 871 444	3 515 855	1 850 450
Tłuszcze łącznie	g	18	18	63,5	20,6	12,9	95	50
• w tym tłuszcze nasycone	g	13,2	13,9	61,2	17	11,2	95	47,1
○ w tym MCT	g	13,2	13,5	60,7	16,50		95	45,4
• monomer	g	0,8	0,87	bd	bd	bd	bd	0
• wielonienasycone	g	2,6	2,7	bd	3,80	bd	bd	0
○ kwas linolowy	g	2,34	2,34	-	1 728	0,9**	-	-
○ α-linolenowy	g	0,40	0,40	-	242	0,17**	-	-
MCT	%	75	75	-	-	84	100	96,4
LCT	%	25	25	-	-	16	-	-
Węglowodany w tym cukry	g	59 8,1	59 8,1	20,6 3,3	55,3 4,8	69,1 13,4	0	-
Białko	g	13,8	13,8	12,2	13,7	12,9	0	-
Sól	g	0,58	0,53	0,55	0,65	-	-	-
Minerały, pierwiastki śladowe i witaminy								
Sód	mg	230	210	220	258	213	-	5
	mmol	10	9,1	9,5	11,1	9,3	-	0,22
Chlor	mg	250	170	Bd	299	315	-	0,1
	mmol	7,1	4,8		8,4	8,9	-	<0,001
Potas	mg	385	515	610	503	413	-	0,1
	mmol	9,9	13,2	15,3	12,6	10,5	-	<0,001
Wapń	mg	300	245	360	491	357	-	0,3
	mmol	(7,5)	(6,1)	9,0	12,3	8,9	-	
Fosfor	mg	232	210	500	359	214	-	-
	mmol	(7,5)	(6,8)	16	11,5	6,9	-	
Magnez	mg	34,0	71,2	-	57	44	-	-
	mmol	(1,4)	(2,9)		2,3	1,8	-	
Żelazo	mg	8,0	4,8	-	5	6,7	-	-

Składnik	Jednostka	MCT Pepdite /100g	MCT Pepdite 1+ /100g	MCT procal /100 g	Lipistart /100 g	Monogen /100g	MCT Oil 100 ml	Liquigen 100 ml
Cynk	mg	5,7	4,8	-	4,7	4,5	-	-
Miedź	mg	0,43	0,48	-	0,45	0,36	-	-
Jod	µg	82,3	38,7	-	92	80,3	-	-
Selen	µg	13,7	15	-	16	11,5	-	-
Mangan	mg	0,42	0,72	-	0,40	0,36	-	-
Chrom	µg	13,7	15	-	13	10,6	-	-
Molibden	µg	11,9	38	-	25	20,9	-	-
Witamina A	µg	389	378	-	466	325	-	-
Witamina D3	µg	8,6	2,6	-	9,2	11,9	-	-
Witamina E	mg	4,6	6,5	-	11	4,9	-	-
Witamina K	µg	36,9	25	-	31	17,9	-	-
Witamina C	mg	48,5	33	-	135	35	-	-
Tiamina	mg	0,5	0,67	-	0,60	0,36	-	-
Ryboflawina	mg	0,5	0,67	-	0,80	0,49	-	-
Witamina B6	mg	0,5	0,87	-	0,70	0,44	-	-
Niacyna	mg	2,2	10,6	-	6,0	3,0	-	-
Kwas foliowy	µg	54,5	100	-	100	67,8	-	-
Witamina B12	µg	1,2	2	-	1,5	0,67	-	-
Kwas pantotenowy	mg	2,8	2,3	-	2,9	2,2	-	-
Biotyna	µg	18	20	-	19	14,2	-	-
Inne								
Cholina	mg	90,0	106	-	67	101	-	-
Inozytol	mg	97,0	9,2	-	60	88,7	-	-
DHA	mg	-	-	-	101	60	-	-
AA	mg	-	-	-	202	60	-	-
L-karnityna	mg	10,0	10,0	-	141	-	-	-
Tauryna	mg	30,0	30,0	-	54	-	-	-