



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 122/2023 z dnia 23 października 2023 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Liquigen
we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka
lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD,
deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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.

Dowody naukowe

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 (średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe) 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).

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: chłonnobrzusze; chłonnokotok; 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 długiłańcuchowych kwasów tłuszczowych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego uwzględniono 10 publikacji:

- **dla deficytu dehydrogenazy pirogronianu** nie odnaleziono doniesień naukowych opisujących stosowanie Liquigen u pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu, w związku z czym poniżej przedstawiono wyniki badań z raportu 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** nie odnaleziono badań o tej samej lub wyższej wiarygodności niż uwzględnione w raporcie OT.4311.1.2020 Liquigen, w związku z czym przedstawiono wyniki badań 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,
- **dla naczyniakowatości 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, Alshikho

2016), opisujących stosowanie MCT (brak doniesień o stosowaniu Liquigenu w tej populacji pacjentów):

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 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.

Problem ekonomiczny

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.

Główne argumenty decyzji

- 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,
- wydatki budżetowe nie powinny znacząco wzrosnąć. 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.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), z uwzględnieniem nr: OT.4211.17.2023 „Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego”; data ukończenia opracowania 18 października 2023.